

A INCIDÊNCIA DE ESOFAGOPATIAS AVALIADAS POR ENDOSCÓPIA DIGESTIVA ALTA

Ronaldo César Aguiar Lima^I
André Camurça de Almeida^{II}
Sheila Ferreira Maynarde^{III}
Thiago Abrantes Barbosa^{IV}
Víctor Linhares Lunguinho^V
Layana Liss Rodrigues Ferreira^{VI}

RESUMO

A Endoscopia Digestiva Alta (EDA) é uma importante ferramenta diagnóstica na investigação de Esofagopatias, pois apresenta elevada acurácia na detecção de doenças do trato digestório alto. Assim, objetivou-se analisar a incidência de esofagopatias evidenciadas em EDA. Bem como tipificá-las, relacionando-as com as variáveis de gênero e faixa etária. Trata-se de um estudo retrospectivo, com abordagem quantitativa, realizado com laudos de EDA da Comunidade de Saúde de Mossoró, RN. A amostra foi composta por 10.317 (dez mil trezentos e dezessete) laudos de EDA, realizados no período de 2008 a 2013. Mas, foram excluídos 6 laudos ilegíveis e 168 EDA incompletas (exame não realizado). As análises estatísticas foram concretizadas pelo SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, versão 20.0), com nível de confiança 95% e $p < 0,05$. As Esofagopatias foram bastante frequentes, com incidência de 22,4% das EDA estudadas. Dentre essas lesões, as mais observadas compõem o grupo das doenças benignas do Esôfago. Destacando-se as Esofagites (92%) como a lesão esofágica mais frequente e dentre as Esofagites, a Esofagite Erosiva (73,3%) a mais incidente. Seguindo as Esofagites, as Hérnias Hiatais ocupam o segundo lugar, com 13,1% das lesões mostrando falhas no hiato diafragmático. As lesões sugestivas de malignidade foram evidenciadas em menos de 2,5% das esofagopatias. As doenças esofágicas, estatisticamente, foram mais comuns no gênero masculino e aumentam suas frequências com o avançar da idade, sugerindo uma influência externa e comportamental. As lesões sugestivas de processos tumorais só foram evidenciadas, após a quinta década de vida. A EDA é uma importante ferramenta na investigação de doenças do tubo digestivo alto. Representa um método seguro, acessível e com elevada sensibilidade diagnóstica na detecção de Esofagopatias.

PALAVRAS-CHAVE

Endoscopia. Sistema Digestivo. Esofagite. Doenças do Esôfago.

I. Graduando em Medicina pela Universidade do Estado do Rio Grande do Norte (UERN), interno do Serviço de Clínica Médica do Hospital Regional Tarcísio de Vasconcelos Maia (HRTM). E-mail: ronaldocesarmed@gmail.com. Secretaria da FACS, rua Atirador Miguel, SN, Aeroporto I, CEP 59607290, Mossoró, RN. Telefone celular (84) 99622-9040.

II. Gastroenterologista, Endoscopista do Hospital Regional Tarcísio de Vasconcelos Maia (HRTM) e da Comunidade de Saúde de Mossoró (CSM) e professor da disciplina de Doenças do Aparelho Digestivo do curso de Medicina do Departamento de Estudos Biomédicos (DCB), Faculdade de Ciências da Saúde (FACS), da Universidade do Estado do Rio Grande do Norte (UERN).

III. Gastroenterologista, Endoscopista da Comunidade de Saúde de Mossoró (CSM) e professora da disciplina de Doenças do Aparelho Digestivo do curso de Medicina do Departamento de Estudos Biomédicos (DCB), Faculdade de Ciências da Saúde (FACS), da Universidade do Estado do Rio Grande do Norte (UERN).

IV. Cirurgião do Aparelho Digestivo, Endoscopista do Hospital Regional Tarcísio de Vasconcelos Maia (HRTM) e da Comunidade de Saúde de Mossoró (CSM) e preceptor do Internato de Cirurgia do curso de Medicina do Departamento de Estudos Biomédicos (DCB), Faculdade de Ciências da Saúde (FACS), da Universidade do Estado do Rio Grande do Norte (UERN).

V. Generalista, graduado em Medicina pela Universidade do Estado do Rio Grande do Norte (UERN).

VI. Graduanda em Enfermagem pela Universidade Estadual Vale do Acaraú (UEVA) e bolsista do Projeto “Um toque para a Vida”.

INTRODUÇÃO

As Esofagopatias são caracterizadas por agressões em qualquer camada segmento do esofágico (mucosa, submucosa ou muscular). Representam um grupo de patologias bastante comuns, acometendo aproximadamente 25% da população¹.

Clinicamente, as diversas esofagopatias, por compartilharem manifestações pouco específicas (dor retroesternal, pirose, disfagia e hematêmese)², representam um desafio diagnóstico que exige exame complementar, sendo a Endoscopia Digestiva Alta (EDA) o mais indicado e realizado no mundo³.

A EDA auxilia na investigação de esofagopatias, pois é um dos métodos de exame diagnóstico mais sensíveis para avaliar alterações esofágicas, proporcionando um exame completo e dinâmico da parte superior do tubo digestivo com visualização real e dinâmica de toda a mucosa esofágica².

Ratificando sua importância clínica, a EDA não só localiza as lesões esofágicas, como também estuda a etiologia, esclarecendo o diagnóstico⁴. Por isso, é o melhor método na detecção de esofagites e hérnias hiatais, com sensibilidades de 91,7% e 88,6%, respectivamente, e com acurácia

superior a exames como a radiografia e a cintilografia⁵.

Na Hemorragia Digestiva Alta é exame essencial, pois além de classificar, ainda tem ação terapêutica e avaliação prognóstica. Já na Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE), a EDA é o segundo exame mais sensível, com sensibilidade superior a 50%, só perdendo para pHmetria diária⁶.

No rastreamento e/ou diagnóstico de lesões pré-malignas (Esôfago de Barret) e malignas (neoplasias), o exame endoscópico tem baixa especificidade, visto que tais lesões somente podem ser diagnosticadas pelo estudo histopatológico^{5,7}. Todavia, é muito utilizada, pois é capaz de colher fragmentos de lesões suspeitas para biópsia^{4,5,7} complementando o diagnóstico.

Portanto, pela praticidade e pelos mínimos riscos, a EDA é um dos exames mais realizados no mundo. Sendo parte da rotina diagnóstica de muitas afecções do trato gastrointestinal, principalmente do esôfago⁸. Assim, objetivou-se analisar a incidência de doenças esofágicas evidenciadas em EDA. Bem como tipificar as esofagopatias observadas, destacando as mais incidentes e relacionando-as com as variáveis de gênero e de faixa etária.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo, com abordagem quantitativa, realizado na Comunidade de Saúde de Mossoró (CSM), instituição pública, que oferece atendimento médico especializado à população mossoroense e região⁹.

No estudo, analisou-se laudos de EDA que foram realizados na CSM, no período de janeiro de 2008 a dezembro de 2013, e arquivados no Setor de Arquivo Médico e Estatístico (SAME) da CSM.

A amostra total foi constituída por 10.317 (dez mil trezentos e dezessete) laudos de EDA. Todavia, foram excluídos os 168 (cento e sessenta e oito) exames in-

completos (desistências, agitações, incapacidade de transpor o esfíncter esofágico superior, por massa cervical ou esofagectomia), bem como 6 laudos ilegíveis. Desta forma, a amostra final foi constituída por 10.143 (dez mil cento e quarenta e três) laudos de EDA.

Todos os dados foram tabulados e dispostos em planilha EXCEL Office 2010 e, posteriormente, transferidos para o software *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 20.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, EUA), sendo expressos em frequências simples e porcentagens.

Para analisar a associação entre as

variáveis categóricas (sexo e faixa etária), com as esofagopatias observadas, utilizaram-se os testes qui-quadrado ou exato de Fisher. Este último utilizado apenas

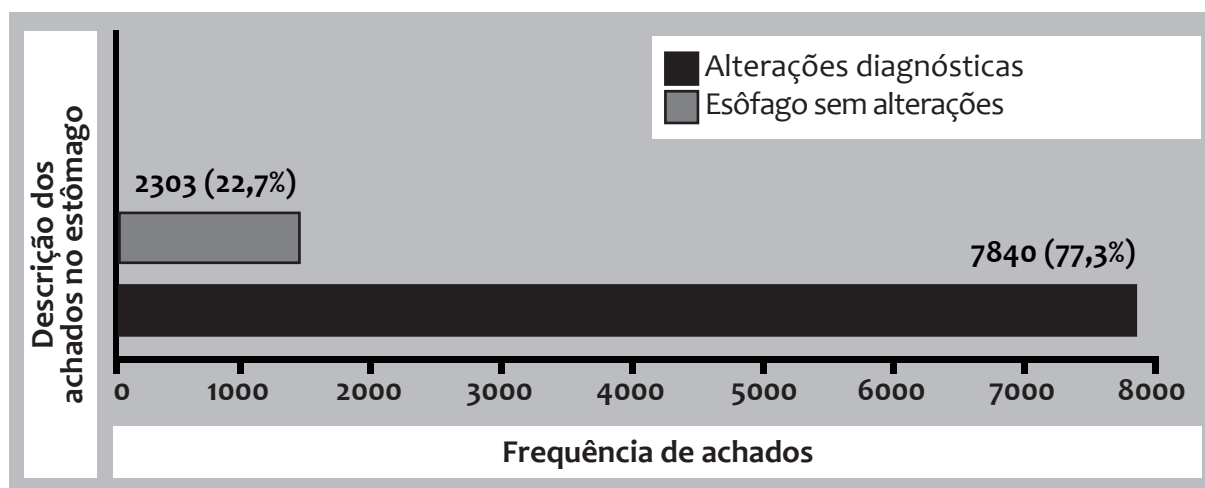
quando as frequências esperadas foram inferiores a 5. O nível de significância adotado para os testes estatísticos foi de 95%, com um $p < 0,05$.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram analisados 10.143 (dez mil cento e quarenta e três) descrições de exames do esôfago, sendo que a maioria, 7.840 (77,3%), não mostrou qualquer lesão pa-

tológica e, desta forma, foram consideradas normais. As 2.303 (22,4%) EDA restantes apresentaram alteração no segmento esofágico, conforme demonstra gráfico 1.

Gráfico 1 - Segmento esofágico



Pela leitura do gráfico 1, pode-se perceber que a casuística se aproxima da estatística nacional que aponta esofagopatias em 25% das EDA realizadas no país¹⁰. Na amostra estudada, os achados esofágicos somam 22,7% do total de EDA, e, nesse grupo de achados endoscópicos, observam-se as Esofagites com a maior incidência, detectadas em 2.123 EDA, o que corresponde a 21% da amostra total e a quase totalidade (92%) dos achados diagnósticos no segmento esofágico.

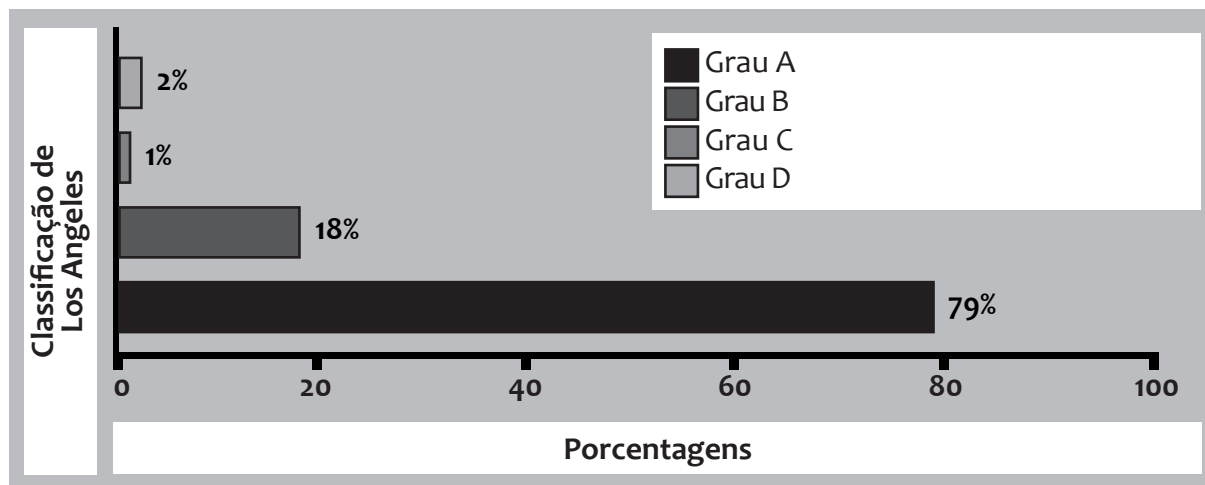
As Esofagites observadas foram classificadas de acordo com as orientações da Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva (SOBED), em não Erosivas, Esofagites Erosivas (Grau A, B, C e D de Los Angeles), Esofagites por Monilíase/Candidíase (Grau I, II, III e IV de Kodsi), a Esofagite Eosinofílica¹¹.

Dentre essas Esofagites, a Esofagite

Erosiva foi a mais incidente com 1.557 (73,3%) casos observados, sendo 1.524 (97,8%) Esofagites Erosivas isoladas (Graus A, B, C e D de Los Angeles) e 33 (2,1%) Esofagites Erosivas (Graus A, B, C e D de Los Angeles) associadas com outros achados esofágicos.

Quanto às frequências categóricas das Esofagites Erosivas, nos indivíduos estudados, observou-se uma expressiva predominância de Esofagites Grau A de Los Angeles, com 1.237 casos descritos, seguidos de Esofagites Grau B, com 280 casos, Esofagites Grau D, com 30 casos e, por fim, a Esofagite Erosiva Grau C de Los Angeles, com apenas 10 casos apresentados. O gráfico 2 demonstra as distribuições das Esofagites Erosivas, conforme seus percentuais aproximados de acordo com as orientações da classificação de Los Angeles^{4,11}.

Gráfico 2 - Esofagites erosivas (Classificação de Los Angeles)



O segundo grupo de esofagopatias mais incidentes, as Esofagites não Erosivas, foram observadas em 542 (5,3%) EDA, sendo 510 (5%) Esofagites não Erosivas isoladas e 32 (0,3%) Esofagites não Erosivas associadas a outros achados no esôfago.

As Esofagites por Cândida (Monília) foram descritas de acordo com a classificação de Kodsí^{4,12}. Essas Esofagites se mostraram em 17 (0,2%) das EDA, sendo 11 classificadas como sendo Grau I de Kodsí, 3 Grau II de Kodsí, 2 Grau IV de Kodsí e somente uma Grau III de Kodsí.

Completando o grupo das principais Esofagites descritas na casuística, ainda observou-se em menor frequência a Esofagite Eosinofílica, com 5 (0,1%) das EDA e a Esofagite Ulcerada, com 2 (0,1%) das EDA.

Outras Esofagopatias observadas representaram um variado grupo de achados diagnósticos quase sempre associados a outras alterações no segmento esofágico. Nesse grupo, encontraram-se frequências relativas baixas, motivo pelo qual os percentuais foram arredondados e dispostos em apenas uma casa decimal.

Nesse grupo destacam-se, 48 (0,5%) Estenoses Esofágicas, 59 (0,5%) achados sugestivos de processos neoplásicos no esôfago, 50 (0,5%) Varizes Esofágicas, 16 (0,2%) casos sugestivos de Esôfago de Barret (lesões com potencial pré-cancerígeno)¹⁰, 15 (0,1%) lesões elevadas de Esôfago, 12 (0,2%) Megaesôfagos, 11 (0,1%) Úlceras Esofágicas e 1 (0,1%) com Esofagectomia Subtotal (Tabela 1).

Tabela 1 - Outros achados endoscópicos no segmento Esofágico nas EDA avaliadas

Achados menos comuns no esôfago	Frequência	Percentual
Estenoses Esofágicas	48	0,5%
Sugestivo de Neoplasia Esofágica	59	0,5%
Varizes Esofágicas	50	0,5%
Sugestivo de Esôfago de Barreto	16	0,1%
Lesões Elevadas de Esôfago	15	0,1%
Megaesôfago	12	0,1%
Úlceras Esofágicas	11	0,1%
Esofagectomia Subtotal	1	0,01%
Total	212	2%

A discrepância encontrada no somatório das frequências é justificada, pois a maioria dos achados encontrados na Tabela 1 foi descrito associados a outras alterações de alguma porção do esôfago. A mesma discrepância encontrada no somatório dos percentuais é justificável, pela frequente associação de dois ou mais achados endoscópicos, além do arredondamento de percentuais

com apenas uma casa decimal utilizada.

A descrição desses achados bem como de algumas dessas associações a outras alterações podem ser verificadas na Tabela 2. A referida tabela apenas demonstra os achados acima descritos e algumas de suas mais frequentes associações. Ressaltamos que outros achados e suas respectivas associações também serão descritos e detalhados.

Tabela 2 - Associação de achados Endoscópicos no Esôfago nas EDA avaliadas

Outras associações de achados Endoscópicos no Esôfago	Frequência
Esofagite não Erosiva e Moderada Hérnia Hiatal	13
Esofagite não Erosiva e Grande Hérnia Hiatal	13
Esofagite não Erosiva e Varizes Esofágicas	6
Esofagite Erosiva e Moderada Hérnia Hiatal	11
Esofagite Erosiva e Grande Hérnia Hiatal	16
Esofagite Erosiva com Úlceras Esofágicas	2
Esofagite Erosiva, Moderada Hérnia Hiatal e Anel de Schatzky	1
Esofagite Erosiva e Subestenose Esofágica	1
Esofagite Erosiva e Lesão Elevada de Esôfago	2
Esofagite Erosiva e Varizes Esofágicas	3
Esofagite Eosinofílica	5
Estenose Esofágica	48
Úlceras Esofágicas	9
Sugestivo de Esôfago de Barret	16
Megasôfago	10
Megasôfago e Varizes de Esôfago	2
Lesão Elevada de Esôfago	13
Varizes de Esôfago	39
Hérnias Hiatais	34
Esofagectomia Subtotal	1
Total	245

Estatisticamente, observou-se uma significativa prevalência de Esofagopatias no gênero masculino. A casuística mostrou um número percentual maior de esôfagos normais em mulheres, apontando que, embora os homens realizem menos EDA, quando submetidos ao exame, apresentaram mais achados sugestivos de esofagopatias.

Como observado, as Esofagites Ero-

sivas (Graus A, B, C e D de Los Angeles), as Esofagites não Erosiva e a Esofagites por Cândida se mostraram proporcionalmente mais prevalentes no gênero masculino. Outras Esofagites, como a Eosinofílica e a Ulcerada, bem como as Varizes Esofágicas com sinais de Escleroterapia somente foram evidenciadas no gênero masculino (Tabela 3).

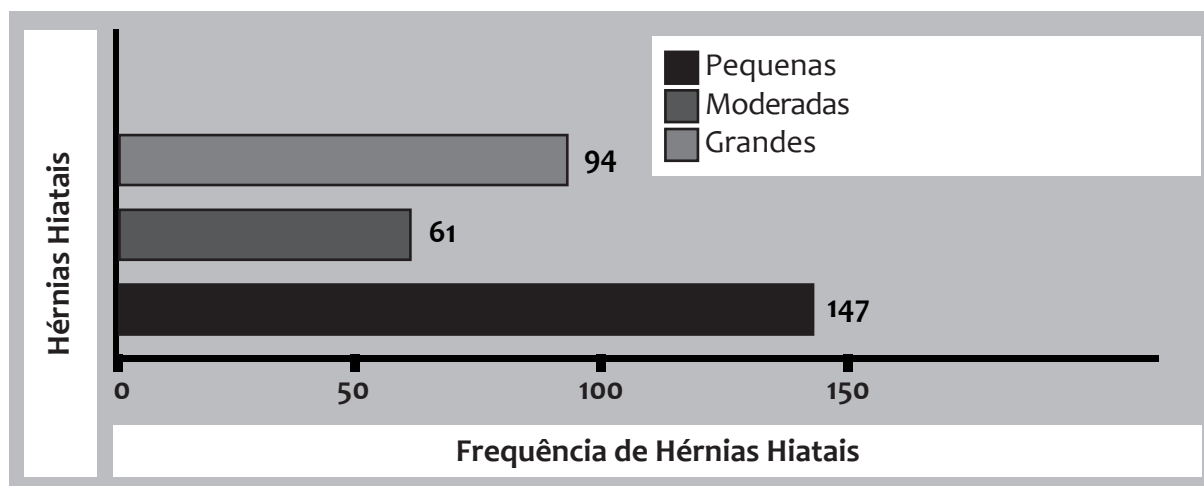
Tabela 3 - Frequências (%) de achados Esofágicos e suas relações com o Gênero

Achados esofágicos	Masculino	Feminino
Sem achados diagnósticos	66,5%	80,1%
Esofagite erosiva	20,7%	12,2%
Esofagite não erosiva	7,0%	4,1%
Esofagite por Cândida	0,3%	0,1%
Esofagite Eosinofílica	0,2%	0%

No que diz respeito à Hérnia Hiatal, esta é verificada na Transição Esofagogástrica (TEG), que é o final do Esôfago com o início do Estômago, onde existe uma estrutura muscular, o Esfíncter Esofágico Inferior (EEI), que evita retorno do conteúdo gástrico ao esôfago¹, 11. Observaram-se

302 Hérnias Hiatais dentre as 10.143 EDA analisadas, o que representa 3% do total dessa casuística e, se relacionada apenas às EDA com alterações no segmento esofágico, soma um percentual de 13,1% dos achados diagnósticos do segmento esofágico (Gráfico 3).

Gráfico 2 - Esofagites erosivas (Clássificação de Los Angeles)



No que tange às influências com gênero e faixas etárias, a casuística mostra que as Hérnias Hiatais são tão mais frequentes em homens, com maiores frequências com o avançar das faixas etárias, pois as Hérnias Hiatais encontradas se mostraram mais prevalentes dos 41 aos 50 anos.

Quanto à ocorrência de processos neoplásicos no Esôfago, os achados sugestivos de neoplasias do Esôfago foram observados em 59 EDA que corresponde

a 0,5% da casuística. Quando descartadas as EDA com esôfago normal, os processos neoplásicos assumem um percentual maior, chegando a 2,5% dos achados esofágicos.

Em relação à influência do gênero e da idade, a casuística revela que os achados sugestivos de neoplasias de esôfago são mais prevalentes em homens, com 37 (62,7%) casos, depois da quinta década de vida, com pico após os 71 anos, como pode ser visualizado na tabela 4.

Tabela 4 - Achados sugestivos de Neoplasias Esofágica de acordo com as categorias Gênero e Faixa Etárias, no município de Mossoró

Achados sugestivos de Neoplasia Esofágica*	Masculino	Feminino
Casos sugestivos de processos Neoplásicos	0,5%	0,4%
Faixas etárias		
10 a 20 anos	0%	0%
21 a 30 anos	0%	0%
31 a 40 anos	0%	0%
41 a 50 anos	0,2%	0,1%
51 a 60 anos	0,3%	0,1%
61 a 70 anos	0,2%	0%
Acima de 71 anos	0,1%	0%

*p < 0,001 Teste exato de Fisher

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Endoscopia Digestiva Alta (EDA) proporciona um exame completo e dinâmico da parte superior do tubo digestivo, revelando-se como uma importante ferramenta propedêutica e com inquestionável papel no processo diagnóstico de Esofagopatias.

Assim, a EDA apresenta excelente acurácia na detecção de esofagopatias, com capacidade de diagnosticar esofagites (erosivas, não erosivas, candidíase, eosinofílica e etc.), hérnias hiatais, varizes esofágicas, estenoses esofágicas, alterações sugestivas de esôfago de Barrett, lesões elevadas de esôfago, megaesôfagos, úlceras esofágicas, esofagectomia e ainda revelar achados sugestivo processos neoplásicos no esôfago.

As principais esofagopatias en-

contradas refletem as estatísticas da literatura científica contemporânea, pois se observou uma maior incidência de esofagites erosivas e não erosivas, sendo as demais esofagites pouco prevalentes.

Os demais achados endoscópicos sugestivos de esofagopatias foram relativamente menos expressivos, mas representam patologias potencialmente graves e passíveis de terapia que, se realizada precocemente, modifica prognóstico podendo inclusive chegar a cura ou, pelo menos, melhorar a vida do indivíduo.

Portanto, a EDA deve ser solicitada mediante suspeita de qualquer esofagopatia. Principalmente se a suspeita diagnóstica for esofagites, hérnias hiatais, varizes esofágicas, processos estenosantes e/ou neoplásicos.

THE INCIDENCE OF ESOPHAGEAL DISEASES EVALUATED BY HIGH DIGESTIVE ENDOSCOPY

ABSTRACT

The High Digestive Endoscopy (HDE) is an important diagnostic tool in the investigation of Esophageal Diseases, as it has high accuracy in the detection of the upper gastrointestinal tract disease. Therefore, the objective was to analyze the incidence of esophageal diseases evidenced in HDE. And typifies them, relating them to the variables of gender and age. This is a retrospective study with a quantitative approach, performed with HDE reports in Health Community Mossoro, Rio Grande do Norte state. The sample consisted of 10,317 (ten thousand three hundred and seventeen) HDE reports that were held from 2008 to 2013. But were excluded 6 illegible reports and 168 incomplete HDE (incomplete examination). Statistical analyses were performed using SPSS (Statistical Package for Social Sciences, version 20.0), with a confidence level of 95% and $p < 0,05$. (Results and Discussion) The Esophageal Diseases were quite frequent, with an incidence of 22,4% of HDE studied. Among these lesions, the most observed are the group of benign diseases of the esophagus. Highlighting the Esophagitis (92%) as the most frequent esophageal lesions and among Esophagitis, the Erosive esophagitis (73,3%) more incident. Following Esophagitis, hiatal hernias the rank second, with 13,1% of the lesions showing flaws in the diaphragmatic hiatus. The lesions suggestive of malignancy were observed in less than 2,5% of esophageal diseases. Esophageal diseases, statistically, were more common in males and increase their frequency with advancing age, suggesting an external and behavioral influence. The lesions suggestive of tumor cases were only evident after the fifth decade of life. The HDE is an important tool in the investigation of the upper digestive tract diseases and is a safe, affordable and with high diagnostic sensitivity in detecting Esophageal Diseases.

KEYWORDS

Endoscopy. Digestive system. Esophagitis. Diseases of the Esophagus.

REFERÊNCIAS

- 1 Moraes Filho JPP, Nasi A, Ferrari Júnior AP, Cury MS. *Conduitas em Gastroenterologia*. Federação Brasileira de Gastroenterologia. Diagnóstico das Doenças do Esôfago. Cap 1. Editora Revinter. Rio de Janeiro: 2004.
- 2 Luís SMC, Banhudo AJD. *Hemorragias Digestivas Altas: Revisão da Abordagem Diagnóstica e Terapêutica*. Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em Medicina. Centro de Ciências da Saúde. Universidade da Beira Interior. Covilhã, Portugal, 2011. Disponível em <<http://biblioteca.portalbolsadeestudo.com.br/link/3613281>>. Acesso em: 14 nov. 2014.
- 3 Torres-Quevedo R, Manterola C, Sanhueza A, Bustos L, Pineda V, Vial M. Diagnostic properties of a symptoms scale for diagnosing reflux esophagitis. *J Clin Epidemiol* 2009; 62:97-101.
- 4 Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva. *SOBED: Endoscopia Gastrointestinal Terapêutica*. 1. ed. São Paulo (SP): Tecmedd; 2006.
- 5 Andreollo NA, Lopes LR, Coelho-Neto JS. Doença do refluxo gastroesofágico: qual a eficácia dos exames no diagnóstico?. *ABCD, arq. bras. cir. dig.* 2010, Mar Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-67202010000100003&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-67202010000100003>.
- 6 Vakil N, Zanten SV, Kahrilas P. The Montreal Definition and Classification of Gastroesophageal Reflux Disease: a Global Evidence-Based Consensus. *Am J Gastroenterol*; 2006: 101:1900-1920.

7 Lima RCA, Lunguinho VL, De Almeida AC, Dantas FXPL, Maynarde SF, Mororó ES. A importância da Endoscopia Digestiva Alta em Unidades de Atendimento de Saúde: Revisão de literatura. In: Anais do II Congresso Cearense de Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva. Sociedade Cearense de Gastroenterologia. Fortaleza, Ceará. Fábrica de Negócios. 2013 Agosto 8-10, p.29.

8 Ye P, Li ZS, Xu GM, Zou DW, Xu XR, Lu RH. Esophageal motility in patients with sliding hiatal hernia with reflux esophagitis. Chin Med J (Engl). 2008; 20; 121(10): p.898-903.

9 Instituto Brasileiro de Geografia e Estatísticas. IBGE: Estimativas e Censos populacionais nos municípios brasileiros. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br>>. Acesso em: 10 jun. 2014.

10 Durães ESM, Fabris MR, Faraco AJ, Madeira K, De Luca LR. Análise dos achados endoscópicos em pacientes com dispepsia atendidos no serviço de endoscopia do Hospital São João Batista, Criciúma – SC, no período de outubro de 2008 a março de 2009. GED Gastroenterol. endosc. dig. 2010; 29 (3):73-78.

11 Saka P. Tratado de Endoscopia Digestiva Diagnóstica e Terapêutica. Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva (SOBED). 2º edição. Endoscopia Digestiva e Diagnóstica. Rio de Janeiro, 2013.

12 Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva. SOBED: Endoscopia Gastrointestinal Terapêutica. 1. ed. São Paulo (SP): Tecmedd; 2015.

13 Thomas T, Abrams KR, Caestecker JS, Robinson RJ. Meta-analysis: cancer risk in Barrett's oesophagus. Aliment Pharmacol Ther. 2007;26:1464-77.