

Tratamento cirúrgico de estenoses laringo-traqueais benignas: 20 anos de experiência do IPO de Lisboa

Marisa Rosário • António Nicolau Fernandes • Daniel Cabral • Joana Marques • Inês Delgado • Ana Hebe • Pedro Montalvão • Miguel Magalhães

RESUMO

Existe uma ampla variedade de abordagens terapêuticas para a estenose laringo-traqueal.

Identificaram-se os doentes submetidos a cirurgia para correcção de estenoses laringo-traqueais no Serviço de ORL do IPO de Lisboa entre 2000 e 2020. Analisaram-se e compararam-se variáveis demográficas, etiologia da patologia laringo-traqueal, localização da estenose laringo-traqueal, intervenções prévias, tipo de procedimento realizado, resultados pós-cirúrgicos, complicações pós-operatórias e duração do *follow-up*.

Em 53 doentes com estenoses laringo-traqueais benignas, com idade média de 50 anos e distribuição idêntica entre géneros, 49,1% tinha história de entubação oro-traqueal prévia. A primeira cirurgia foi realizada por abordagem externa em 77,4% dos doentes. Verificou-se re-estenose em 47,3% dos casos estudados, implicando uma média de 2,6 cirurgias. Entre os doentes incluídos neste estudo, 32,1% mantiveram dependência de traqueotomia. A presença de traqueomalácia associou-se à impossibilidade de descanulação ($p < 0.001$).

Na abordagem terapêutica das estenoses laringo-traqueais são frequentemente necessárias múltiplas cirurgias. A prevenção da traqueomalácia poderá contribuir para reduzir a incidência desta patologia.

Palavras-chave: estenose laringo-traqueal; tratamento; correcção cirúrgica; entubação oro-traqueal; traqueomalácia; traqueotomia.

INTRODUÇÃO

A estenose laringo-traqueal (ELT) engloba um espectro de patologias congénitas e adquiridas com compromisso do lúmen da via aérea ao nível da laringe, traqueia ou de ambas. Pequenas alterações no diâmetro laringo-traqueal influenciam fortemente o fluxo de ar⁽¹⁾.

A ELT pode afectar a capacidade respiratória, vocal e de deglutição e pode apresentar-se de forma assintomática ou ser potencialmente fatal, existindo uma ampla variedade de técnicas cirúrgicas para o seu tratamento, sendo frequentemente necessárias múltiplas intervenções^(2,3).

Entre os factores etiológicos conhecidos, existem causas infecciosas, inflamatórias, traumáticas e neoplásicas. O factor de risco actualmente mais frequente é o trauma induzido por entubação oro-traqueal prolongada por necessidade de ventilação mecânica^(4,5).

MATERIAL E MÉTODOS

Realizou-se um estudo retrospectivo baseado na análise do processo clínico de todos os doentes submetidos a cirurgia para correcção de ELT no Serviço de Otorrinolaringologia (ORL) do Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil (IPO Lisboa), entre 1 de Janeiro de 2000 e 31 de Dezembro de 2020. Foram excluídos os doentes com história de neoplasia benigna ou maligna.

Foram analisadas e comparadas variáveis demográficas, etiologia da patologia laringo-traqueal, localização da estenose (avaliada por endoscopia e exames imagiológicos), intervenções prévias, tipo de procedimento realizado, resultados pós-cirúrgicos, complicações pós-operatórias e duração do *follow-up*. O sucesso terapêutico foi avaliado de acordo com as taxas de descanulação, o número total de procedimentos reconstrutivos necessários e o número de procedimentos endoscópicos pós-reconstrução, até restabelecer a patência e funcionalidade da via aérea. Analisou-se a associação entre a impossibilidade

Marisa Rosário

Serviço de Otorrinolaringologia do Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central, Portugal

António Nicolau Fernandes

Serviço de Otorrinolaringologia do Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Norte, Portugal

Daniel Cabral

Serviço de Cirurgia Torácica do Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Norte, Portugal

Joana Marques

Serviço de Otorrinolaringologia do Centro Hospitalar de São João, Portugal

Inês Delgado

Serviço de Otorrinolaringologia do Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central, Portugal

Ana Hebe

Serviço de Otorrinolaringologia do Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil, Portugal

Pedro Montalvão

Serviço de Otorrinolaringologia do Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil, Portugal

Miguel Magalhães

Serviço de Otorrinolaringologia do Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil, Portugal

Correspondência

Marisa Rosário
marisamrosario@gmail.com

Artigo recebido a 9 de Setembro de 2021. Aceite para publicação a 25 de Fevereiro de 2022.



de descanulação e algumas variáveis (idade, sexo, patologias concomitantes, intervenções prévias, tipo e número de procedimentos realizados). De forma a reduzir o número de variáveis em estudo, compreender a relação entre as variáveis e controlar os fatores de confundimento, realizou-se uma análise de correspondência. Posteriormente, realizou-se regressão logística com distribuição binominal com as variáveis em estudo consideradas relevantes. Os resultados foram considerados estatisticamente significativos para *P-value* inferiores a 05. A análise estatística foi realizada com o *software* R⁽⁶⁾.

RESULTADOS

Foram analisados os processos de 128 doentes submetidos a procedimentos cirúrgicos classificados de acordo com a ICD-9 como reparações ou operações plásticas na traqueia e/ou laringe⁽⁷⁾. Destes, foram seleccionados 53 doentes com estenoses laringo-traqueais benignas (tabela 1), com idades compreendidas entre os 5 e os 79 anos (idade média de 50 anos), com distribuição idêntica entre géneros (27 do sexo masculino e 26 do sexo feminino). A maioria dos doentes (n=40, 75,5%) apresentou-se clinicamente com estridor ou dispneia.

A etiologia da ELT foi categorizada inicialmente como congénita ou adquirida^(8,9), sendo as causas adquiridas discriminadas de acordo com a sua origem. Em 26 (49,1%) dos doentes com ELT havia história de entubação oro-traqueal prévia, existindo uma importante percentagem de ELT de etiologia idiopática (24,5% (n=13)) (tabela 1). Dos doentes estudados, 27 tinha traqueotomia previamente ao diagnóstico de ELT, realizada por dependência de entubação oro-traqueal prolongada.

A localização da ELT foi categorizada de acordo com uma adaptação da classificação de McCaffrey⁽¹⁰⁾. A região da sub-glote e traqueia proximal foi a localização

TABELA 1

Etiologia da patologia laringo-traqueal

Etiologia	Nº de doentes
Congénita	1 (1,9%)
Adquirida	52 (98,1%)
Traqueotomia	4 (7,5%)
Entubação oro-traqueal	26 (49,1%)
Complicação pós-operatória (a)	2 (3,8%)
Lesão química (b)	2 (3,8%)
Infeciosa (c)	1 (1,9%)
Traumatismo externo	4 (7,5%)
Idiopática	13 (24,5%)
Total	53

(a) após microcirurgia laríngea e ressecção

(b) ingestão de cáustico

(c) difteria

TABELA 2

Localização da estenose laringo-traqueal

Localização da ELT	Nº de doentes
Glote e sub-glote	4 (7,5%)
Sub-glote	10 (18,9%)
Sub-glote e traqueia	23 (43,4%)
Traqueia	16 (30,2%)

mais frequente para o desenvolvimento de ELT (43,4%) (tabela 2).

A primeira cirurgia foi realizada por abordagem externa em 41 (77,4%) dos doentes e por via endoscópica em 12 (22,6%). Verificou-se a ocorrência de re-estenose em 26 (47,3%) dos casos estudados, implicando uma média de 2,6 cirurgias nestes doentes.

À data da última avaliação, 17 (32,1%) dos doentes continuavam dependentes de traqueotomia. Entre os doentes que mantiveram necessidade de traqueotomia, 10 (58,2%) apresentavam traqueomalácia, 3 aguardam realização de cirurgia trans-oral com LASER de CO2 (CTOL), 3 abandonaram o seguimento no IPO Lisboa sendo desconhecido o estado atual e foi registada 1 morte por causas não relacionadas com a ELT.

Analisou-se a existência de associação entre a impossibilidade de descanulação e as variáveis do estudo (idade, sexo, patologias concomitantes, intervenções prévias, tipo e número de procedimentos realizados).

De forma a reduzir o número de variáveis em estudo, realizou-se uma análise de correspondência com posterior regressão logística com distribuição binominal. Verificou-se que a traqueomalácia foi o único fator relevante, sendo a variável mais preponderante obtida por essa análise (C2, $r^2 = 0.11$; $\lambda = 0.6$, $\cos^2 = 0.8$) e a única que expressa diferenças significativas entre os grupos comparados (regressão logística; $z = 3.54$, $p < 0.001$). Assim, entre as variáveis analisadas neste estudo, a traqueomalácia parece ser a única associada à impossibilidade de descanulação, revelando uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos com traqueotomia permanente e sem traqueotomia permanente.

TABELA 3

Revisão dos doentes com estenose laringo-traqueal benigna submetidos a terapêutica cirúrgica

N	Idade	Sexo	Lesão	Etiologia	Primeira cirurgia	Nº Cirurgias	Via Externa	Via Endoscópica	Resultado
1	64	Feminino	ET	EOT	LTP	6	4	2	Descanulado
2	5	Masculino	EG + ESG	Lesão química	CTOL	4	1	3	Descanulado
3	59	Masculino	EG + ESG	EOT	LTP	2	1	1	Não descanulado
4	16	Masculino	ESG	EOT	LTP	1	1	0	Não descanulado
5	21	Masculino	ET	EOT	R+A	1	1	0	Descanulado
6	60	Feminino	ESG + ET	Idiopática	CTOL	2	0	2	Descanulado
7	25	Masculino	ESG + ET	EOT	LTP	2	2	0	Descanulado
8	40	Masculino	ET	EOT	R+A	1	1	0	Descanulado
9	28	Masculino	ESG + ET	EOT	Traqueoplastia + RL	1	1	0	Descanulado
10	54	Masculino	ESG + ET	EOT	LTP	4	3	1	Descanulado
11	24	Feminino	ET	EOT	R+A	3	3	0	Descanulado
12	60	Feminino	ESG	Iatrogénica	LTP	1	1	0	Descanulado
13	17	Masculino	ESG + ET	Traumatismo externo	LTP	2	1	1	Descanulado
14	51	Feminino	ET	Traqueotomia	R+A	2	1	1	Descanulado
15	63	Masculino	ESG	Traqueotomia	CTOL	1	0	1	Descanulado
16	56	Feminino	ESG + ET	Idiopática	LTP	1	1	0	Não descanulado
17	53	Feminino	ESG + ET	Infeciosa	LTP	8	6	2	Não descanulado
18	77	Feminino	ET	EOT	LTP	4	3	1	Não descanulado
19	68	Feminino	ESG	Idiopática	CTOL	1	0	1	Descanulado
20	79	Feminino	EG + ESG	EOT	LTP	3	3	0	Descanulado
21	41	Feminino	ET	Lesão química	LTP	2	2	0	Não descanulado
22	28	Feminino	EG + ESG	Idiopática	LTP	2	2	0	Descanulado
23	17	Masculino	ESG	EOT	LTP	3	3	0	Descanulado
24	44	Feminino	ESG + ET	Idiopática	R+A	2	1	1	Descanulado
25	39	Masculino	ESG + ET	Iatrogénica	R+A	1	1	0	Descanulado
26	78	Masculino	ESG + ET	EOT	CTOL	1	0	1	Não descanulado
27	70	Masculino	ET	EOT	R+A	1	1	0	Descanulado
28	54	Feminino	ESG + ET	Idiopática	R+A	2	2	0	Não descanulado
29	38	Masculino	ET	EOT	R+A	1	1	0	Descanulado
30	74	Feminino	ESG + ET	EOT	R+A	1	1	0	Descanulado
31	48	Masculino	ESG + ET	Traqueotomia	CTOL	1	0	1	Descanulado
32	75	Feminino	ESG + ET	EOT	Remoção de granulação	1	1	0	Não descanulado
33	58	Masculino	ET	EOT	CTOL	2	0	2	Descanulado
34	46	Masculino	ET	EOT	R+A	1	1	0	Descanulado
35	78	Feminino	ESG + ET	Idiopática	CTOL	1	0	1	Não descanulado
36	39	Masculino	ET	Congénita	LTP	1	1	0	Não descanulado
37	78	Feminino	ESG	EOT	CTOL	1	0	1	Não descanulado
38	64	Feminino	ESG + ET	Idiopática	CTOL	2	1	1	Descanulado

CTOL, cirurgia trans-oral com LASER de CO2; ESG, estenose sub-glótica; EG, estenose glótica; EOT, entubação oro-traqueal; ET, estenose traqueal; LTP, laringo-traqueoplastia; R+A, ressecção e anastomose topo-a-topo; RCT, ressecção crico-traqueal; RL, retalho livre.

TABELA 3 (Continuação)

Revisão dos doentes com estenose laringo-traqueal benigna submetidos a terapêutica cirúrgica

N	Idade	Sexo	Lesão	Etiologia	Primeira cirurgia	Nº Cirurgias	Via Externa	Via Endoscópica	Resultado
39	70	Masculino	ESG + ET	EOT	R+A	1	1	0	Não descanulado
40	52	Feminino	ESG + ET	Idiopática	R+A	1	1	0	Descanulado
41	68	Feminino	ESG + ET	EOT	R+A	1	1	0	Descanulado
42	77	Masculino	ET	Traumatismo externo	Traqueoplastia + RL	1	1	0	Descanulado
43	49	Feminino	ESG	Traumatismo externo	CTOL	1	0	1	Descanulado
44	20	Masculino	ET	Traumatismo externo	CTOL	1	0	1	Não descanulado
45	41	Masculino	ESG	Idiopática	LTP	1	1	0	Descanulado
46	62	Feminino	ESG + ET	Idiopática	RCT	1	1	0	Descanulado
47	38	Feminino	ESG + ET	EOT	R+A	2	1	0	Descanulado
48	20	Masculino	ET	Traqueotomia	R+A	1	1	0	Descanulado
49	49	Feminino	ESG	Idiopática	LTP	4	2	2	Não descanulado
50	46	Masculino	ESG + ET	EOT	LTP	1	1	0	Não descanulado
51	73	Masculino	ESG	Idiopática	RCT	1	1	0	Descanulado
52	37	Masculino	ET	EOT	R+A	1	1	0	Descanulado
53	64	Feminino	ESG + ET	EOT	RCT	1	1	0	Não descanulado

CTOL, cirurgia trans-oral com LASER de CO₂; ESG, estenose sub-glótica; EG, estenose glótica; EOT, entubação oro-traqueal; ET, estenose traqueal; LTP, laringo-traqueoplastia; R+A, ressecção e anastomose topo-a-topo; RCT, ressecção crico-traqueal; RL, retalho livre.

DISCUSSÃO

De acordo com a literatura, a maioria das ELT tem etiologia iatrogénica, nomeadamente associada a entubação endotraqueal prolongada e/ou à utilização de tubos endo-traqueais grandes, existindo, ainda assim, uma importante percentagem de estenoses de origem idiopática^(2,8,11,12). Na nossa amostra, 49,1% (n=26) dos doentes com ELT tinham história de entubação oro-traqueal prévia, sendo a etiologia idiopática a segunda causa mais frequente de ELT (24,5% (n=13)).

A ELT pode afetar diferentes zonas na via aérea, podendo ser limitada à laringe (glote ou sub-glote), comprometer simultaneamente a laringe e a traqueia ou, ainda, afetar exclusivamente a traqueia. A localização anatómica da estenose é uma variável de extrema importância na sua avaliação e no planeamento terapêutico^(10,13).

Na nossa casuística, a região da sub-glote com envolvimento da traqueia proximal foi a localização mais frequente para o desenvolvimento de ELT (43,4%). No grupo de doentes com ELT de etiologia idiopática verificou-se uma predominância do envolvimento da sub-glote, que se encontrava atingida em 12 dos 13 doentes com ELT idiopática, o que está de acordo com outros resultados descritos na literatura⁽¹⁴⁾.

A abordagem terapêutica da ELT é complexa, sendo essencial adaptar a estratégia individualmente a cada

doente, de forma a valorizar todos os fatores que possam contribuir para o sucesso da cirurgia. A terapêutica cirúrgica desta patologia tem como principal objetivo o restabelecimento da permeabilidade da via aérea e a redução da dispneia^(12,13).

As opções de tratamento da ELT foram divididas em cirurgia realizada por via endoscópica ou por abordagem externa. A realização de cirurgia por abordagem externa implica a realização de ressecção e anastomose ou de reconstrução com ou sem realização de enxerto, dependendo da extensão e do nível da ELT⁽¹²⁻¹⁴⁾. A abordagem por via endoscópica consiste tipicamente na realização de incisões na mucosa ou na ressecção de tecido cicatricial por CTOL, com ou sem aplicação tópica ou intra-lesional de mitomicina C^(11,12). No presente estudo, a primeira cirurgia foi realizada por abordagem externa em 77,4% (n=41) dos doentes e por via endoscópica em 22,6% (n=12).

Neste estudo, foram necessárias em média 1,8 cirurgias por doente. Os doentes que necessitaram de reintervenção foram submetidos, em média, a 2,6 cirurgias.

O maior número de cirurgias foi registado num caso de ELT de etiologia infecciosa (infecção a difteria na infância), tendo sido realizadas 6 cirurgias por abordagem externa e 2 por via endoscópica, um total de 8 cirurgias no IPO.

Neste caso já tinham sido efetuadas 15 procedimentos cirúrgicos previamente à avaliação no IPO, não tendo sido possível atingir a descanulação.

A ausência de necessidade de traqueotomia ou o sucesso da descanulação, sendo facilmente objetiváveis, são os dados mais frequentemente escolhidos para avaliação e comparação do sucesso terapêutico^(2,12,14,15). Neste estudo, 32,1% dos doentes mantiveram dependência de traqueotomia, sendo esta taxa de sucesso semelhante à descrita em outras publicações^(2,11).

Neste contexto, foram analisados os fatores do estudo possivelmente associados ao comprometimento do sucesso terapêutico e ao insucesso da descanulação, nomeadamente: idade, sexo, patologias concomitantes, intervenções prévias, tipo e número de procedimentos realizados.

Entre as variáveis estudadas, a existência de traqueomalácia foi o único fator significativamente associado à impossibilidade de descanulação ($p < 0.001$). A associação significativa verificada entre a existência de traqueomalácia e a dependência de traqueotomia parece estar de acordo com alguns estudos, apoiando a hipótese de que o grau de lesão da parede da via aérea pode ter impacto prognóstico no sucesso terapêutico⁽¹⁶⁾. Neste contexto, é interessante verificar, ainda, que a grande maioria (76,9%, $n=10$) do grupo de 13 doentes com traqueomalácia mantém a necessidade de traqueotomia a longo-prazo.

Numa percentagem importante (50,9%) dos casos de ELT avaliados foi necessária a realização de traqueotomia previamente à cirurgia reconstrutiva, o que pode ser um fator de viés aquando da análise da taxa de sucesso da cirurgia, tendo em conta a maior probabilidade de acumulação de lesões na via aérea destes doentes. Apesar disso, a análise estatística realizada demonstra que a existência de traqueotomia prévia não é preditora da impossibilidade de descanulação.

A dimensão relativamente reduzida da amostra desde estudo dificulta a análise estatística dos dados e a definição de possíveis associações existentes. O facto de o estudo ter um desenho retrospectivo constitui, também, um fator limitativo relevante.

Neste contexto, a mobilização de alguns doentes para outros centros hospitalares torna difícil avaliar o estado mais atual da sua via aérea. Além disso, foi impossível obter informação acerca do grau de gravidade de todas as ELT, o que impede a análise da sua eventual associação com os outros fatores estudados.

CONCLUSÕES

Este estudo vem reforçar a complexidade da abordagem terapêutica das ELT, sendo frequentemente necessárias múltiplas intervenções cirúrgicas para restabelecer uma via aérea adequada e uma função laríngea normal. O domínio das técnicas reconstrutivas é essencial para atingir bons resultados, tendo em conta a variabilidade etiopatológica e a complexidade desta patologia,

exigindo frequentemente o recurso a abordagens externas, como a laringo-traqueoplastia ou a ressecção crico-traqueal.

De forma a reduzir a incidência de ELT, importa privilegiar o uso de tubos de entubação oro-traqueal adequados e de baixas pressões no *cuff*.

Conflito de Interesses

Os autores declaram que não têm qualquer conflito de interesse relativo a este artigo.

Confidencialidade dos dados

Os autores declaram que seguiram os protocolos do seu trabalho na publicação dos dados de pacientes.

Proteção de pessoas e animais

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estão de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos diretores da Comissão para Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Financiamento

Este trabalho não recebeu qualquer contribuição, financiamento ou bolsa de estudos.

Disponibilidade dos Dados científicos

Não existem conjuntos de dados disponíveis publicamente relacionados com este trabalho.

Referências bibliográficas

1. Myer CMI, O'Connor DM, Cotton RT. Proposed Grading System for Subglottic Stenosis Based on Endotracheal Tube Sizes. *Annals of Otol Rhinol Laryngol.* 1994;103(4):309–23.
2. Gallo A, Pagliuca G, Greco A, Martellucci S, Mascelli A, Fusconi M, et al. Laryngotracheal stenosis treated with multiple surgeries: experience, results and prognostic factors in 70 patients. *Acta Otorrinolaryngologica Italica.* 2012;32:182–8.
3. Spector G. Developmental anatomy of the larynx. In: Ballenger J, editor. *Diseases of the Ear, Nose, and Throat.* Philadelphia; 1984.
4. Courey M. Airway obstruction. The problem and its causes. *Otolaryngol Clin North Am.* 1995;4:673–84.
5. Peña J, Cicero R, Marín J, Ramírez M, Cruz S, Navarro F. Laryngotracheal reconstruction in subglottic stenosis: An ancient problem still present. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery.* 2001;125(4):397–400.
6. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing [Internet]. Vienna, Austria; 2021. Available from: <https://www.R-project.org/>
7. Medicode (firm). ICD-9-CM: International classification of diseases, 9th revision, clinical modification. Salt Lake City, Utah: Medicode; 1996.
8. Nikolovski N, Kopacheva-Barsova G, Pejkovska A. Laryngotracheal stenosis: A retrospective analysis of their aetiology, diagnose and treatment. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences.* 2019 May 15;7(10):1649–56.
9. Smith MM, Cotton RT. Diagnosis and management of laryngotracheal stenosis. Vol. 12, *Expert Review of Respiratory Medicine.* Taylor and Francis Ltd.; 2018. p. 709–17.
10. McCaffrey T v. Classification of laryngotracheal stenosis. *Laryngoscope.* 1992;102(12 Pt1):1335–40.
11. Gadkaree SK, Pandian V, Best S, Motz KM, Allen C, Kim Y, et al. Laryngotracheal Stenosis: Risk Factors for Tracheostomy Dependence and Dilatation Interval. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery (United States).* 2017 Feb 1;156(2):321–8.
12. Woliansky J, Paddle P, Phyland D. Laryngotracheal Stenosis

Management: A 16-Year Experience. *Ear, Nose and Throat Journal*. 2021 Jun 1;100(5):360–7.

13. Lewis S, Earley M, Rosenfeld R, Silverman J. Systematic review for surgical treatment of adult and adolescent laryngotracheal stenosis. Vol. 127, *Laryngoscope*. John Wiley and Sons Inc.; 2017. p. 191–8.

14. Maurizi G, Vanni C, Rendina EA, Ciccone AM, Ibrahim M, Andreetti C, et al. Surgery for laryngotracheal stenosis: Improved results. In: *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. Mosby Inc.; 2021. p. 845–52.

15. Bitar MA, al Barazi R, Barakeh R. Reconstrução de via aérea: revisão de uma abordagem à estenose laringotraqueal em estágio avançado. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. 2017 May 1;83(3):299–312.

16. Gelbard A, Francis DO, Sandulache VC, Simmons JC, Donovan DT, Ongkasuwan J. Causes and consequences of adult laryngotracheal stenosis. *Laryngoscope*. 2015 May 1;125(5):1137–43.