

CEM ANOS DA DIETA CETOGÊNICA PARA EPILEPSIA

LIGA BRASILEIRA DE EPILEPSIA



LBE
LIGA BRASILEIRA DE EPILEPSIA

CEM ANOS DA DIETA CETOGÊNICA PARA EPILEPSIA

COMISSÃO
DE DIETA CETOGÊNICA
DA LIGA BRASILEIRA
DE EPILEPSIA

Você sabia que faz 100 anos que a dieta cetogênica (DC) é utilizada no tratamento da epilepsia e muitos ainda não a conhecem ou acreditam nela? Mas, de onde veio a idéia de tratar epilepsia com uma dieta? Venha conhecer a sua história e a grande mudança que ela pode promover na vida de alguns pacientes.

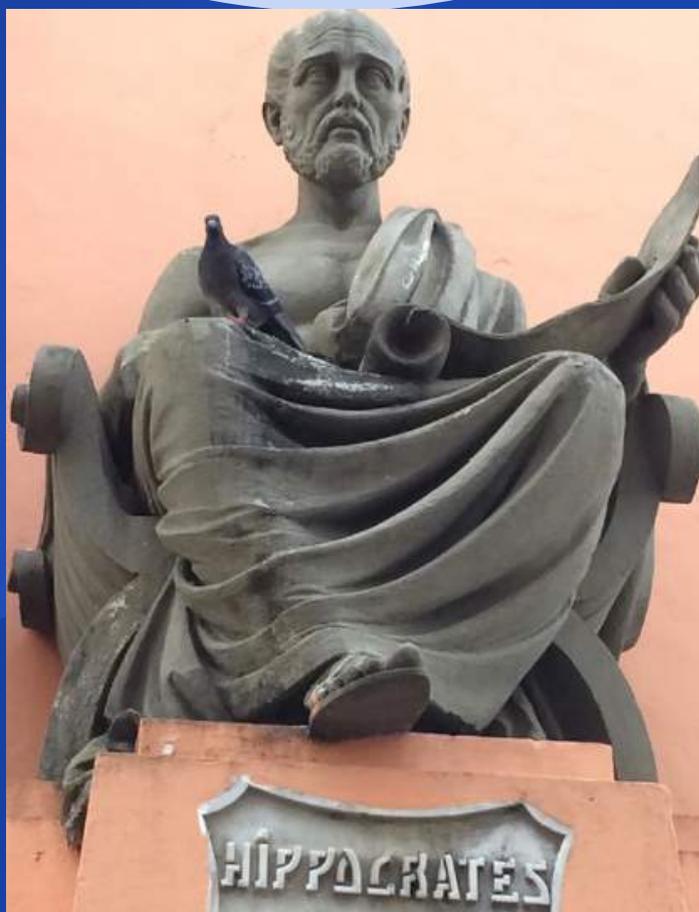
O JEJUM NO TRATAMENTO DE DOENÇAS

“Um pouco de fome pode realmente fazer mais pelo homem doente do que os melhores remédios e melhores médicos.”

Mark Twain

Desde a era de Hipócrates, século V aC, o jejum é o único tratamento para epilepsia registrado em seus livros, onde recomendou a um homem com crises epilépticas a abstinência completa de comida e bebida, e a cura foi descrita como eficaz.

Escultura exposta na entrada da 1º
Faculdade de Medicina do Brasil - UFBA

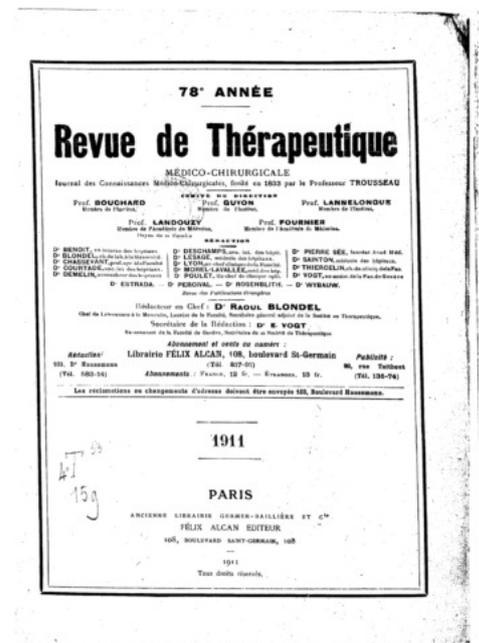




A Transfiguração
Rafael Sanzio (1517-1520)
Museu do Vaticano

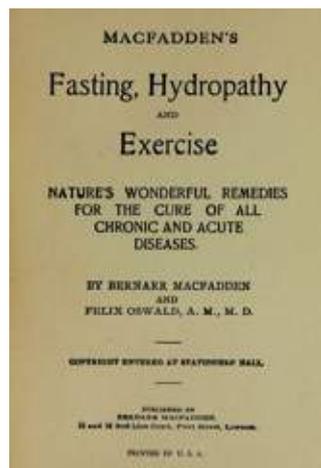
O jejum também foi documentado nos tempos bíblicos, onde Marcos 9:14-29 relata a história de Jesus curando um menino com epilepsia através de "oração e jejum". A Transfiguração de Jesus, do italiano renascentista Rafael Sanzio, é a mais famosa pintura de uma pessoa com epilepsia, baseada nesta passagem bíblica.

A primeira observação científica sobre o valor do jejum na epilepsia foi realizada no início do século XX, em 1911, pelos médicos franceses, Guelpa e Marie, quando relataram que as crises epilépticas eram menos graves com o jejum, sem muitos outros detalhes.



Publicação de
Guelpa e Marie

Nos Estados Unidos, Bernarr Macfadden era fisiculturista e um ícone americano no início do século XX. Criou uma revista chamada "Physical Culture" em que fez proselitismo sobre saúde, vitalidade e exibição do corpo humano. Explorando um novo nicho, ele se tornou o primeiro guru da saúde desse país, criando uma nova cultura e um estilo de vida. Seu sucesso veio rápido e sua revista extremamente popular, além de saúde e vitalidade, passou a revelar seus "segredos" para curar doenças. Sua crença consistia em um estilo de vida que, segundo ele, curaria qualquer pessoa. A prescrição consistia dos princípios que ele vinha pregando durante a maior parte de sua vida: exercícios, luz do sol, evitar álcool, fumo e dieta alimentar. Mas a peça mais importante, era algo que Macfadden sentia ter propriedades curativas quase mágicas, o jejum.



Em 1907, Macfadden criou em Battle Creek, Michigan, um sanatório - uma enorme mansão equipada com piscinas, academias, banhos russos e turcos e áreas de relaxamento. Todos os dias o trem deixava pessoas reclamando de uma variedade de doenças com a esperança de melhorar. Depois de um período de jejum sem estresse, hidroterapia e exercícios leves dentro e ao redor da bela mansão, eles se sentiram melhor. Contratou um médico osteopata chamado Hugh Conklin como assistente. Eram considerados charlatães pelos médicos da época, os profissionais que tratavam "aqueles que eram saudáveis, mas pensavam que estavam doentes".



Bernarr
Macfadden
(1868-1955)

Ocasionalmente, pacientes com doenças como epilepsia apareciam nesse sanatório. Seria nesses casos que esse tratamento poderia falhar. Pacientes com epilepsia vem com um padrão de controle objetivo, o número de crises epilépticas poderia ser contado antes e depois do tratamento, determinando se esse foi eficaz ou não. Não está claro se Conklin ou Macfadden conheciam a história da epilepsia. Se conhecessem, eles saberiam que havia evidências que sustentavam a idéia de que o jejum funcionaria para a epilepsia. Conklin registrou o número de crises epilépticas antes e depois do tratamento. Quando os números foram analisados, o resultado foi surpreendente, o jejum havia funcionado para pacientes com epilepsia. Por alguma razão, entretanto, Conklin não publicou seus dados de forma imediata. Porém a notícia de um tratamento eficaz para epilepsia sem medicamentos, gradualmente começou a se infiltrar no público em geral.

FASTING AS EPILEPSY CURE.

Osteopaths Hear That 22 Days on Water Usually End Fits.

LOS ANGELES, July 5.—Epilepsy may be cured by fasting, Dr. Hugh Conklin told the twenty-sixth annual convention of the American Osteopathic Association, now in session here. Epilepsy, according to Dr. Conklin, is caused by the improper functioning of certain glands in the bowels. By fasting for twenty-two days, taking only water, a cure may be effected, he said.

"Many people," added Dr. Conklin, "fast thirty days and are never afflicted by fits again. The longest fast which any patient ever took under my direction lasted sixty days. Out of thirty-seven tests in which children were used as patients, only two still are affected by the disease. The children all were under the age of 11 years, but we effect cures in older patients in from 50 to 60 per cent. of the cases we undertake."

Arquivo:
The New York Times,
06/07/1922

Em 1921, Dr. Henry Rawle Geyelin um proeminente endocrinologista do New York Presbyterian Hospital, durante a convenção anual da American Medical Association contou a história de um jovem primo que tinha epilepsia. Por mais de quatro anos, ele viu seu primo tentar todos os tratamentos recomendados por vários neurologistas, incluindo um tio do menino que era professor de Pediatria na Universidade Johns Hopkins. A família assistiu impotente enquanto todos os tratamentos falhavam, incluindo brometos e o novo fármaco fenobarbital. Desesperada, considerou a única opção restante, uma viagem de trem para Battle Creek, Michigan para ver Macfadden e Conklin. Dr. Conklin acreditava que a epilepsia tinha sua origem em toxinas provenientes do intestino, sendo necessário deixá-lo em repouso. Geyelin explicou como o jovem primo jejuou sob a supervisão de Conklin por três ou quatro semanas. As crises epilépticas pararam após o segundo dia, e a remissão mostrou-se notavelmente duradoura - seu primo permaneceu sem crises por mais de dois anos após término do tratamento. Para Geyelin, era impossível ignorar o resultado e deu o próximo passo. Ele viu se poderia replicar os resultados de Conklin. Após submeter 36 pacientes ao jejum por 20 dias em sua clínica, 87% deles ficaram livres das crises, transformando o jejum em fato documentado e foi também o primeiro a relatar a melhora cognitiva que poderia ocorrer com este procedimento. Para os médicos presentes no auditório, o tratamento da epilepsia continuou a ser tão frustrante como sempre: "Muitas "curas" modernas, porém não menos infelizes", escreveu um neurologista, comparando o estado do tratamento na década de 1920 com os do passado. Os médicos ainda tinham pouco a oferecer às pessoas com epilepsia, e o fato de um osteopata não convencional descobrir qual poderia ser o melhor tratamento disponível foi recebido com certo ceticismo, frustração e constrangimento.

O pai do jovem primo de Geyelin, Charles Howland, era um rico advogado corporativo de Nova York. Ficou obcecado com uma pergunta: por que o jejum curou seu filho da epilepsia? Conklin achava que sabia a resposta. Ele alegou que a epilepsia emanava dos intestinos. Ele especulou que as toxinas eram secretadas dos gânglios linfáticos ao redor do intestino delgado e depois armazenadas no sistema linfático e, de tempos em tempos, descarregadas na corrente sanguínea, causando crises epiléticas. Não comer, permitia que as toxinas fossem eliminadas.

Instintivamente, Charles Howland sentiu que havia mais do que isso e financiou seu irmão, um professor de Pediatria na Universidade Johns Hopkins, que montou um laboratório de última geração para pesquisas na área. Dr. Howland pensou que a resposta estaria em alguma mudança no metabolismo do paciente e recorreu ao Dr. James Gamble, um especialista em química. Dr. Gamble acompanhou 4 crianças com epilepsia em jejum. Ele monitorou cuidadosamente todas as variáveis bioquímicas conhecidas na época durante a transição para o estado de jejum. Coletou e analisou exaustivamente a urina e sangue com detalhes meticulosos - desde a perda de água, ao equilíbrio de eletrólitos, equilíbrio ácido / base, e a curiosa menção da estranha ocorrência de cetonas, beta hidroxibutirato e acetoacetato, no plasma e na urina do paciente em jejum. Para Gamble, os compostos eram um mistério. Ele especulou que eles não tinham sentido; era o subproduto da "oxidação incompleta das gorduras" - nada mais do que um metabólito sem significado, expelido quando os pacientes começam a queimar gordura. Apesar da extensa pesquisa, não conseguiram chegar a uma conclusão.

DIETA CETOGÊNICA COMO TRATAMENTO PARA EPILEPSIA

INÍCIO DO SÉCULO XX – SURGIMENTO DE UM NOVO TRATAMENTO PARA EPILEPSIA

Em Chicago, Dr. Rollin Turner Woodyatt estudava o metabolismo humano. Aproximadamente na mesma época, em 1921, Dr. Woodyatt sugeriu um protocolo dietético para contornar o metabolismo de carboidratos prejudicado dos paciente com diabetes e observou que a acetona e o ácido beta-hidroxibutírico apareciam em pessoas submetidas ao jejum ou com uma dieta com proporção muito baixa de carboidratos e alta de gordura.

Enquanto isso, no mesmo ano de 1921, na Clínica Mayo, em Rochester, um médico endocrinologista chamado Dr. Russell Morse Wilder (1885-1959) publicou três parágrafos curtos no *The Clinical Bulletin*. A carta descrevia a mesma proposta dietética de Woodyatt - manter o estado de jejum substituindo carboidratos por gordura, mas Wilder se propôs a tratar a epilepsia.



Dr. Russell Morse Wilder
(1885-1959)

"Ocorreu-nos que, o benefício do procedimento do Dr. Geyelin pode ser dependente da cetonemia que deve resultar de tais jejuns, e que possivelmente resultados igualmente bons poderiam ser obtidos se uma cetonemia fosse produzida por algum outro meio", escreveu Wilder. Observou que os corpos cetônicos eram única variável metabólica compartilhada entre o estado de jejum e uma dieta com baixo teor de carboidratos e alto teor de gordura, sendo o primeiro a questionar sua importância. Baseado em suas pesquisas, definiu o termo DC para descrever uma dieta que produz um alto nível de corpos cetônicos no sangue, devido a um excesso de gorduras e falta de carboidratos. Ele se propôs, junto com sua colega Dra. Mynie Gustav Peterman, a testar efeito da DC em uma série de pacientes com epilepsia.

Primeiro, Peterman definiu estritamente a dieta a ser testada, dividindo-a em um grama de proteína por quilograma de peso corporal da criança, 10-15 gramas de carboidratos por dia e o restante das calorias em gordura. Em seguida, eles começaram a recrutar pacientes e a convencê-los a tentar o novo protocolo. Os resultados foram surpreendentes. A maioria das crianças apresentou uma remissão imediata e começaram a ter uma vida normal. Os efeitos adversos eram poucos. De vez em quando, uma criança ficava com náuseas e vomitava, então Peterman descobriu que um pouco de suco de laranja era uma solução instantânea. A maioria aceitou bem. Notou também que parecia haver uma mudança notável em seu comportamento. Peterman notou que as crianças "dormiam melhor, eram menos irritáveis e demonstravam maior interesse e atenção". Isso era nítido em contraste com os tratamentos farmacológicos que sedavam as crianças. Peterman acompanhou 37 crianças na dieta por 4 meses até dois anos e meio. Ao todo, 60% das crianças ficaram livres das crises, 34,5% melhoraram e 5,5% não apresentaram melhora. A DC foi um grande sucesso, inegavelmente melhor do que fenobarbital e brometos.

As notícias do ensaio na Clínica Mayo se espalharam rapidamente. No Massachusetts General Hospital, em Boston, em 1924, foi abandonado o jejum e adotou-se a DC como tratamento para a epilepsia. Novos estudos registraram resultados semelhantes ao original feito por Peterman, e outros também notaram os efeitos positivos que a dieta parecia ter nas crianças.

Depois de ajustar as proporções, os médicos determinaram que uma fórmula de 4 partes de gordura para 1 parte de proteína / carboidrato parecia funcionar melhor. Esta proporção resistiu ao teste do tempo e hoje é conhecida como a DC clássica.

A DC foi amplamente utilizada ao longo dos anos de 1920 e 1930, sendo sua eficácia reportada como controle de mais de 50% das crises epiléticas em 60 a 75% das crianças, controle de mais de 90% das crises em 30 a 40% das crianças e 20 a 40% não apresentavam melhora com a DC.

Em 1922, ainda sem resposta definitiva, Charles Howland visitou o laboratório do Dr. Stanley Cobb, professor associado de Neuropatologia da *Harvard Medical School*. Cobb quando ouviu os rumores sobre os primeiros resultados de Conklin começou a investigar o efeito do jejum em seu próprio laboratório, prevenindo convulsões em animais por jejum. Na visão de Cobb a relação entre epilepsia e metabolismo precisava ser explorada. Cobb concordou em ajudar e Howland financiou as pesquisas de Cobb por dois anos. Cobb recrutou um médico formado em Harvard chamado William Lennox. A dieta era a preservação do estado de jejum e, portanto, por extensão, as mesmas regras provavelmente se aplicavam. Qualquer mecanismo que o jejum trabalhasse para mitigar as crises epiléticas era provavelmente o mesmo para a DC e Wilder já havia especulado o papel dos corpos cetônicos.



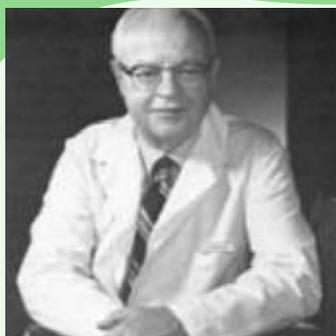
Dr. Stanley Cobb
(1887-1968)



Dr. William Gordon Lennox
(1884-1960)

Logo perceberam que a resposta não se apresentaria facilmente e que havia uma série incrivelmente complexa e inter-relacionada de alterações neuroquímicas. Em 1930, Cobb foi nomeado diretor da unidade neurológica recém-formada, *Harvard Neurological Unit no Boston City Hospital*. Sob sua direção, uma equipe de pesquisadores se dedicou no tema.

Lennox acompanhou Cobb no *Boston City Hospital* e logo se juntaram a eles um neurologista treinado em Harvard chamado Tracy Putnam e outro treinado no John's Hopkins Hospital, H Houston Merritt. Estes formaram um grupo científico de grande notoriedade, que julgou o maior obstáculo para entender e melhorar os tratamentos ser a falta de bons modelos animais. Em 1929 o eletroencefalograma foi desenvolvido, possibilitando o registro da atividade elétrica cerebral, um parâmetro objetivo de estudo.



Dr. Hiram Houston Merritt
(1902-1979)



Dr. Tracy Jackson Putman
(1894-1975)

Putman e Merritt decidiram estudar em modelos animais os fármacos anticrises, possibilitando a busca de novas opções. Putman solicitou às empresas que lhe enviassem compostos para serem testados. A empresa Parke Davis comprou o composto fenitoína de um químico orgânico alemão em 1908, esperando que tivesse propriedades sedativas. Mas quando se descobriu que o composto era apenas moderadamente sedativo, ele foi esquecido, sendo esse o primeiro da lista para Putnam e Merritt testarem.

Quando eles testaram o limiar de convulsão no gato, ficaram surpresos. O fármaco elevou o limiar muito além dos outros conhecidos, sem sedá-los fortemente. Isso era exatamente o que eles estavam procurando, um fármaco menos sedativo, mas poderosamente anticonvulsivante. O início dos anos 1930 foi uma época muito diferente. Os órgãos reguladores não exigiam testes de

segurança pré-clínicos para novos medicamentos. Logo começaram a tratar pacientes com fenitoína, com resultados notáveis e a Parke-Davis adicionou a referência original de fenitoína chamada Dilantin® à sua lista de produtos comercializados.

A popularidade da fenitoína cresceu rapidamente. O ano de 1940 foi saudado como o início de uma nova época no tratamento da epilepsia. Os médicos começaram a prescrevê-la como tratamento de primeira linha para epilepsia e despertou o interesse da indústria farmacêutica por novos compostos. As empresas rapidamente estabeleceram seus próprios programas internos de rastreamento de fármacos em grande escala. Os próprios Putnam e Merritt examinaram mais de 700 compostos para atividade anticonvulsiva entre 1937 e 1945. Nas duas décadas seguintes, uma dúzia de novos fármacos anticrises chegaram a ser comercialmente lançados.

Tão rapidamente quanto a nova era de fármacos anticrises foi introduzida, a DC foi esquecida. Fenitoína era vista como o melhor da medicina moderna, sendo um símbolo de progresso na área médica. A dieta foi logo considerada onerosa, rígida, cara, de difícil adesão. Um fármaco demora apenas alguns segundos para ser prescrito. A dieta consumia o tempo e o esforço de muitas pessoas, incluindo médico, nutricionista, enfermeira e família, sendo que o paciente poderia desfrutar da mesma comida de todos.

Em 1960, quase 40 anos depois de ter sido recrutado para trabalhar na questão de Howland, Lennox olhou para trás nostalgicamente: *"Embora o interesse no jejum, ou na dieta cetogênica como tratamento tenha quase desaparecido, sem dúvida muito ouro científico permanece naquelas colinas"*.

FINAL DO SÉCULO XX RESSURGIMENTO DA DIETA CETOGENICA

Johns Hopkins, em Baltimore, um dos primeiros hospitais a ajudar a desenvolver e utilizar a DC nos anos 20 e 30, conseguiu preservar um único médico prescritor - Dr. John Mark Freeman (1933-2014) e a nutricionista Millicent T. Kelly. Havia uma demanda cada vez menor por seus serviços. Poucos nutricionistas foram treinados nas nuances da dieta que, quando usada, era administrada de maneira descuidada e as crianças muitas vezes apresentavam resultados ruins. As lições do passado, de que eram necessários cálculos precisos para conseguir o melhor controle de crises, foram praticamente perdidas. Os maus resultados se resumiam à percepção de que a dieta era antiquada, desatualizada e não tão eficaz quanto os fármacos da época.



Dr. John M Freeman
(1933-2014)



Millicent Kelly

Em 1971, Huttenlocher et al. introduziram a dieta com Triglicérides de Cadeia Média (TCM), que permite maior produção de corpos cetônicos por caloria, permitindo menor restrição de carboidratos e proteínas, tornando a dieta mais palatável. Em 1990, a DC estava completamente esquecida sendo rotulada como “rígida, de difícil aceitação e restritiva na vida diária”.

Em 1993, nos Estados Unidos, com uma história real sobre uma criança de 2 anos, Charlie, com epilepsia não controlada após uso de fármacos e cirurgia, a DC recebeu atenção da mídia nacional. O pai de Charlie, Jim Abrahams, ao pesquisar tratamentos para a epilepsia por conta própria, encontrou uma referência a DC e levou seu filho para o Hospital Johns Hopkins em Baltimore, o único centro de epilepsia onde a DC continuava a ser realizada, na época com o Dr. Freeman e nutricionista Millicent Kelly. Charlie tornou-se livre de crises e teve melhora em seu desenvolvimento. Jim Abrahams fundou a Charlie Foundation com o objetivo de difundir informações sobre a DC com vídeos para pais, bem como para médicos e nutricionistas, forneceu fundos para publicações e apoiou o primeiro estudo multicêntrico prospectivo sobre a eficácia da DC. Em 1997, Jim Abrahams dirigiu o filme “First Do No Harm” ou “Pela vida do meu filho” estrelado por Meryl Streep, sobre a luta de Charlie contra a epilepsia. Em 2004, Emma Williams fundou no Reino Unido a “Matthew's Friends” em homenagem a seu filho, também para fornecer suporte para tratamentos dietéticos para a epilepsia, com extensões para a África do Sul, Canadá e Holanda. Em 2008 foi publicado por Neal et al.¹⁰ o primeiro estudo randomizado e controlado que demonstrou a eficácia da DC em crianças com epilepsia fármaco resistente.

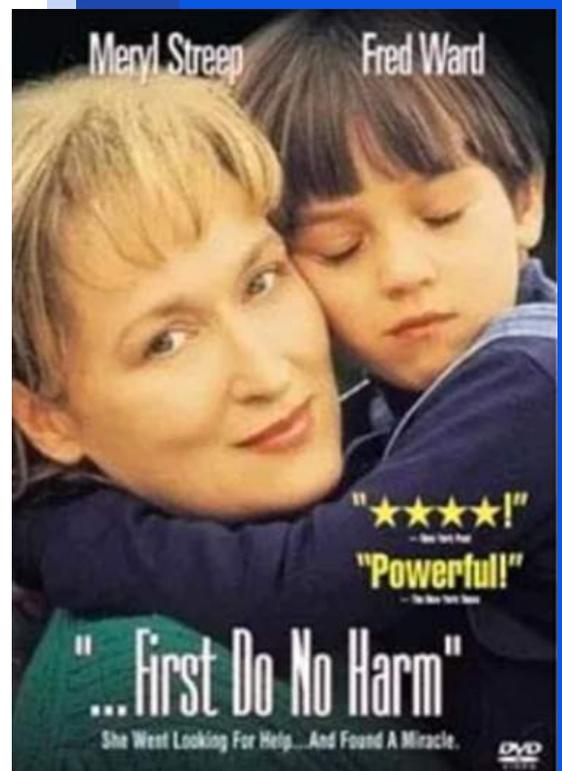
No Brasil o primeiro programa de DC começou em 1984 no Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo com a Dra. Maria Joaquina Marques-Dias e a nutricionista Maria Aparecida Vieira. Foi iniciado de maneira urgente em uma criança com desenvolvimento normal que apresentava 100 a 200 crises ao dia, a despeito do uso de vários fármacos anticrises. Desde que entrou em cetose franca através do jejum, as crises diminuíram de maneira consistente e passaram a ser quase imperceptíveis com consequente melhora do eletroencefalograma e do estado cognitivo. A partir desse primeiro paciente, a nutricionista conseguiu definir a fórmula ideal de DC 4:1, iniciando



Jim e Charlie Abrahams na década de 1990.



Charlie e sua família na década de 2010.



Filme: Pela Vida do Meu Filho (1997)

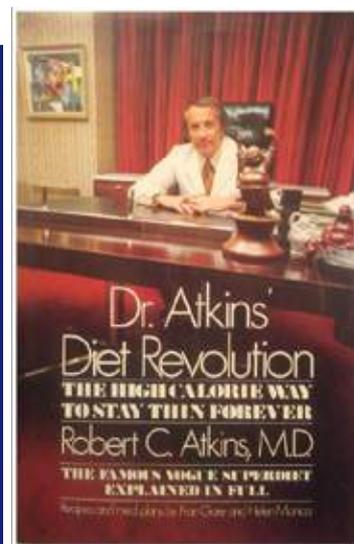
neste serviço a fase científica da DC na sua apresentação mais clássica e restrita. Os pacientes internavam para realizar o jejum indutor da cetose e a realimentação com a DC. Devido a algumas dificuldades, por volta de 1994, foi iniciado neste serviço a indução da cetose sem jejum através da introdução direta da DC, iniciando nas proporções 2:1, 3:1 até chegar-se à cetose plena, poupando as crianças e familiares de desgaste físico e emocional, com redução de recursos hospitalares e dos riscos de hipoglicemia e outros associados à hospitalização.

Desde o início dos anos 90, foi observado um aumento significativo dos artigos científicos sobre DC e atualmente é um tratamento bem estabelecido e comprovadamente eficaz para a epilepsia. A DC é atualmente utilizada em mais de 45 países e novas modalidades estão disponíveis como a dieta modificada de Atkins (DMA), a dieta de baixos índices glicêmicos (DBIG), além de novas fórmulas cetogênicas facilitando a introdução e manutenção da DC. Em 2009 foi publicado na revista Epilepsia pelo Dr. Eric H. Kossoff e outros médicos e nutricionistas especialistas na DC de vários países, o primeiro consenso internacional para sua implementação.

A dieta de Atkins foi promovida por Robert Atkins em 1972. A dieta é rica em gorduras, pobre em carboidratos e induz a cetose. A DMA foi introduzida pela primeira vez em 2003 no Hospital Johns Hopkins, após o relato de uma mãe que iniciou o seu filho na dieta por conta própria enquanto aguardava admissão hospitalar para início da DC e obteve o controle das crises epilépticas. É uma forma mais palatável e menos restritiva, sendo indicada para crianças maiores, adolescentes e adultos.

A dieta de baixo índice glicêmico (DBIG) para tratamento de epilepsia foi relatada pela primeira vez em 2005. Os primeiros pacientes tratados com a DBIG foram dois meninos adolescentes com epilepsia refratária que após o início DC clássica obtiveram redução de mais de 90% na frequência de crises epilépticas. Eles não haviam tolerado a restrição da DC clássica. Depois que essa foi interrompida, os pais notaram uma flutuação na frequência de crises de acordo com o consumo de alimentos ricos em carboidratos. Após esta observação, ambos os meninos iniciaram uma dieta que permitia maior ingestão total de carboidratos do que na DC clássica, mas com carboidratos limitados a alimentos com baixo índice glicêmico que produzem relativamente pequena elevação na glicemia. Ambos obtiveram mais de 90% de controle das crises epilépticas.

Atualmente novas aplicações estão sendo estudadas para o tratamento com a DC como o câncer, autismo, cefaleia e demência.



Robert
Coleman
Atkins

BIBLIOGRAFIA

- deCampo DM, Kossoff EH. Ketogenic dietary therapies for epilepsy and beyond. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2019 Jul;22(4):264-268.
- Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Auvin S, Ballaban-Gil KR, Christina Bergqvist AG, Blackford R, Buchhalter JR, Caraballo RH, Cross JH, Dahlin MG, Donner EJ, Guzel O, Jehle RS, Klepper J, Kang HC, Lambrechts DA, Liu YMC, Nathan JK, Nordli DR Jr, Pfeifer HH, Rho JM, Scheffer IE, Sharma S, Stafstrom CE, Thiele EA, Turner Z, Vaccarezza MM, van der Louw EJTM, Veggiotti P, Wheless JW, Wirrell EC; Charlie Foundation; Matthew's Friends; Practice Committee of the Child Neurology Society. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia Open*. 2018 May 21;3(2):175-192.
- <https://robbwolf.com/2015/09/24/the-origin-and-future-of-the-ketogenic-diet/>
- Sampaio LP. Ketogenic diet for epilepsy treatment. *Arq Neuropsiquiatr*. 2016 Oct;74(10):842-848.
- Wheless JW. History of the ketogenic diet. *Epilepsia*. 2008 Nov;49 Suppl 8:3-5.