

## RELATO DE CASO

*RELATO DE CASO/CASE REPORT*

## CEFALÉIA INDUZIDA PELA TADALAFILA - RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA

*TADALAFIL INDUCED HEADACHE - CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW*

DOI: 10.5380/rmu.v1i3.40810

Elcio Juliato Piovesan<sup>1</sup>

## RESUMO

Cefaléia secundária ao uso de medicamentos é freqüente e subdiagnosticada na prática médica. Relatamos o caso de um paciente que após o uso de tadalafila desenvolveu uma cefaléia relacionada com atividade sexual. Discutimos os aspectos semiológicos das cefaléias relacionadas com o uso de drogas, com atividade sexual e finalmente comentamos aspectos relacionados com a cefaléia thunderclap primárias e secundárias.

**Palavras-chave:** Cefaléia Thunderclap; Cefaléia Induzida por Drogas; Cefaléia Relacionada com Atividade Sexual; Tadalafila.

## ABSTRACT

Headache secondary to drug use are frequent and underdiagnosed in daily clinical practice. We report the case of a patient that developed headache related to sexual activity after the use of tadalafil. We discuss the semiologic aspects of the drug induced headache, headaches related with sexual activity, and finally the primary and secondary thunderclap headaches.

**Key Words:** Thunderclap Headache; Drug Induced Headache; Headache Related with Sexual Activity; Tadalafil.

1 – Universidade Federal do Paraná - UFPR

Contato do Autor / Mail to:

Elcio Juliato Piovesan - piovesan1@hotmail.com

Rua General Carneiro, 181 - Alto da Glória, Curitiba - PR, 80060-900.

## INTRODUÇÃO

Cefaléia é uma das desordens médicas mais prevalentes no consultório médico<sup>1</sup>. O adequado manejo destes pacientes é decisivo para melhorar o prognóstico e reduzir impactos sociais e econômicos. A estratégia diagnóstica inclina-se na determinação se estamos frente a uma cefaléia primária ou secundária. A separação entre casos de cefaléia primária das secundárias é fundamental, pois alivia sofrimentos, reduz investigações desnecessárias e otimiza o tratamento de uma maneira mais segura, eficaz e econômica.

Utilizando características semiológicas é possível diferenciar as cefaléias em mais de 95% dos casos. As principais diferenças entre cefaléias primárias e secundárias foram descritas na tabela 1. Dentre as cefaléias secundárias, um grupo destaca-se por ser induzida por uso de determinadas substâncias: uso terapêutico (medicamentos); recreativo (drogas ilícitas) ou de forma iatrogênica (intoxicações por drogas ou agentes não ilícitos)<sup>2</sup>.

As cefaléias induzidas por substâncias de uso terapêutico (medicamentos) podem aparecer após uso episódico ou crônico<sup>2</sup>. Na forma episódica o efeito colateral é imediato, aparecendo minutos a horas após

Tabela 1- Características das cefaléias primárias e secundárias

Características	Cefaléia Primária	Cefaléia Secundária
<b>Distribuição pela idade</b>	Inicia na primeira década de vida, apresenta sua maior prevalência entre a segunda e quarta décadas e reduz drasticamente a partir da quinta década de vida.	Distribuição em qualquer idade, maior prevalência a partir da quinta década de vida.
<b>Recorrência e remissões</b>	Remissões que variam de dias até meses	Cefaléias contínuas sem períodos de remissões.
<b>Início da dor</b>	Iniciam leves e progridem lentamente para maiores intensidades (esta progressão pode durar minutos a horas).	Podem aparecer de forma súbita com padrão Thunderclap (atingem sua intensidade máxima em menos de 60 segundos). Este padrão é típico do aneurisma cerebral roto.
<b>Evolução da dor</b>	As cefaléias não progridem durante o passar do tempo.	Geralmente a dor vai piorando com o passar dos dias, tornando-se mais intensa.
<b>Horário de início/piora da cefaléia</b>	Qualquer horário. Uma vez estabelecida a intensidade máxima, não oscila durante o dia.	Qualquer horário. Geralmente a dor piora durante a madrugada.
<b>Sinais associados</b>	Ausentes	Febre, perda de peso, claudicação de mandíbula, perda visual, tinnitus entre outros
<b>Exame neurológico</b>	Normal	Geralmente alterado
<b>Exames complementares</b>	Normal	Geralmente alterado

sua administração. Os pacientes ficam totalmente assintomáticos após o término da ação da droga. Na forma crônica os pacientes utilizam uma substância terapêutica por muito tempo (diariamente) apresentando uma cefaléia crônica e diária. Nesta forma o paciente não apresenta períodos assintomáticos durante as horas do dia e os dias do mês.

A tadalafila é um potente inibidor do fosfodiesterase do tipo 5 (PDE5), uma enzima encontrada em diversas artérias, sendo que a do corpo cavernoso e do sistema pulmonar destacam-se<sup>2-3</sup>. Dentre diversos tipos de efeitos colaterais induzidos pelo seu uso encontra-se a cefaléia. Neste relato de caso

descrevemos um paciente que desenvolveu uma cefaléia relacionada com a atividade sexual. Uma revisão dos mecanismos envolvidos e os padrões semiológicos das cefaléias induzidas por drogas serão revisados.

## RELATO DE CASO

Homem com 34 anos, previamente hígido com antecedentes de migrânea com aura de início há 6 anos, com frequência média de duas a três crises por ano apresenta-se com cefaléia induzida pela tadalafila.

## RELATO DE CASO

Aproximadamente 25 minutos após o seu uso e durante a atividade sexual apresenta uma cefaléia que inicialmente caracteriza-se como de leve intensidade, porém adquire uma piora súbita (padrão Thunderclap) atinge o seu pico de intensidade em menos de 60 segundos, com intensidade de 10 pontos na escala verbal analógica da dor. A dor inicia na região occipital e irradia bilateralmente para as regiões temporais e de masseter.

Associado com a dor o paciente não apresentava náuseas, vômitos, fotofobia e/ou fonofobia. Refere uma discreta tontura que melhora após o término da cefaléia. A cefaléia tem uma duração aproximada de 24 horas. As primeiras horas são referidas como de forte intensidade, porém após duas horas a intensidade reduz para leve a moderada. Antecedendo a cefaléia o paciente não referia nenhum tipo de manifestação sensorial ou motor.

O exame físico segmentar e neurológico, incluindo fundo de olho, encontram-se dentro da normalidade. O paciente foi submetido a exame de neuroimagem (Angiorressonância Magnética Cerebral) em fase arterial, venosa e aspectos do parênquima cerebral demonstrando estrutura vascular anômala sem outras alterações (Figura 1).

O paciente foi orientado a utilizar o propranolol como terapia profilática sem aderência. Na revisão de três meses relata mais dois episódios de cefaléia símile aos descritos anteriormente. A interrupção completa da tadalafila foi indicada e o paciente foi acompanhado por mais nove meses não apresentando mais queixas de cefaléia.

O paciente apresentava como investigação suplementar hemograma, glicemia de jejum, função tireoidiana, hepática, renal e metabólitos como sódio, potássio, magnésio todos normais. A utilização da tadalafila era puramente recreativa, uma vez que o paciente não apresentava nenhuma disfunção erétil.

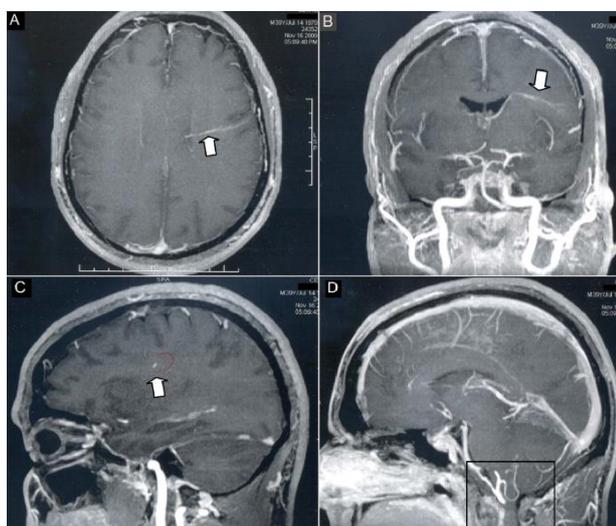


Figura 1: Achados Neuroradiológicos da Ressonância Magnética: A – Corte axial da região frontal do hemisfério cerebral esquerdo com presença de pequena estrutura vascular anômala com sinais de hiperintensidade após injeção de contraste paramagnético; B – Corte coronal mostrando a veia de drenagem principal (estrutura vascular anômala) projetando-se em direção ao epêndima do ventrículo lateral esquerdo para a veia cerebral interna; C– Corte Sagital mostrando pequena anomalia do desenvolvimento venoso ao nível da região frontal; D – Corte sagital mostrando a junção craniocervical dentro da normalidade.

## DISCUSSÃO

O caso descrito alerta o clínico para os riscos da utilização de drogas induzindo cefaléia. Cefaléias crônicas são queixa comuns no convívio dos consultórios e existem inúmeras causas sendo que sempre devemos afastar etiologias farmacológicas dentre elas. A apresentação com um padrão de cefaléia Thunderclap também nos remete ao cuidado neste diagnóstico, pois na sua grande maioria traduz emergências como é o caso dos aneurismas cerebrais.

As cefaléias induzidas por drogas são subdiagnosticadas e ocorrem com uma alta frequência. O padrão semiológico típico é aquela cefaléia que inicia dentro de minutos a horas após o uso do medicamento e desaparece dentro de até 72 horas após a interrupção do mesmo<sup>2</sup>. O médico deve fazer um inventário farmacológico e sempre estabelecer umnexo causal entre o início de uma determinada droga e o aparecimento da cefaléia. Depois de estabelecido esta relação todos pacientes devem apresentar um exame físico e neurológico normal.

Na literatura médica existe uma variedade de drogas que podem induzir cefaléia (tabela 2). Algumas destas drogas são utilizadas na profilaxia das cefaléias primárias como é o caso da migrânea, outros são utilizadas para outras indicações terapêuticas como hipertensão arterial, artrite reumatóide entre outras<sup>4,5</sup>. As características da cefaléia induzida por drogas são pouco definidas na literatura e evidentemente dependem da droga utilizada. Muitos casos são descritos como uma dor difusa, contínua de moderada a severa intensidade<sup>2</sup>. Não parecem estar relacionadas com náuseas, vômitos, fotofobia e ou fonofobia. A intensidade é variável e depende muito da droga utilizada.

Tabela 2- Relação de drogas utilizadas por curto ou longo período<sup>2-4</sup>

Acetazolamida	Imunoglobulinas
Ácido Nalidíxico	Indometacina
Ajmaline	Interferon
Amantadina	Isossorbida dinitrato
Anti inflamatórios não esteroidais	Isoniazida
Antihistamínicos	Meprobamate
Atenolol	Metaqualone
Atropina	Metronidazol
Barbitúricos	Metoprolol
Beta-Interferon	Morfina
Bromocriptina	Nifedipina
Cafeína	Nimodipina
Cálcio-antagonistas	Nitrofurantoína
Carbimazol	Nitratos
Cinidina	Octreotide
Cloroquina	Omeprazol
Cimetidina	Ondansetrona
Clofibrato	Oxcarbamazepina
Codeína	Paroxetina
Danazol	Pentoxifilina
Didanosina	Perhexilina
Digitálicos	Primidona
Dihidrolazina	Propranolol
Dihidroergotamina	Prostaciclina
Dipiridamole	Ranitidina
Disopiramida	Rifampicina
Dissulfiram	Sildenafil
Estrógenos	Tadalafila
Ergotamina	Tamoxifeno
Etinilestradiol	Tetraciclina
Gestagens	Teofilina
Glicerol trinitratos	Tiamazole
Glicosídeos	Trimetropim+Sulfametoxazol
Griseofulvin	Triptanos
Guanatidina	Verapamil
Hidralazina	Vitamina A
Imipramina	

A cefaléia apresentado pelo nosso paciente foi induzida pelo uso da tadalafila. Todas as características semiológicas de nosso paciente referem-se com uma cefaléia relacionada com a atividade sexual. Entretanto esta relação causal com atividade sexual somente ocorreu após o uso da tadalafila. Desta maneira nosso caso trata-se de uma cefaléia orgástica induzida pela tadalafila.

A cefaléia orgástica ou cefaléia sexual benigna também é conhecida como cefaléia sexual vascular benigna, cefaléia coital ou cefaléia intercurso<sup>2</sup>. Esta cefaléia, como o próprio nome sugere, é precipitada pela atividade sexual. As cefaléias orgásticas possuem um padrão difuso bilateral que se inicia leve e evolui progressivamente, tornando-se subitamente muito

intensa (sugerindo ao final desta evolução uma dor do tipo Thunderclap). Cefaléia “Thunderclap” em sua clássica definição são crises que iniciam e atingem seu pico de intensidade em menos de 60 segundos. O nosso caso tem um padrão de evolução chamado pseudo-Thunderclap, pois sua dor inicia-se leve e evolui lentamente, entretanto em um determinado momento sofre um acréscimo súbito (frações de segundo) e muito intenso evoluindo finalmente para uma dor muito severa.

A cefaléia thunderclap pode ser primária (sem etiologia definida) ou secundária a formações aneurismáticas rotas, trombose venosa cerebral, dissecação arterial, síndrome da vasoconstricção cerebral reversível, apoplexia da pituitária, meningites, cisto colóide do terceiro ventrículo, hipotensão líquórica e sinusite aguda (com barotrauma)<sup>2</sup>. A forma thunderclap primária ocorre em outras situações que não relacionadas com causa conhecida como é o caso descrito.

As cefaléias relacionadas com a atividade sexual são subdivididas em dois tipos: pré-orgástica e orgástica. Esta cefaléia ocorre mais prevalentemente no sexo masculino (3♂: 1♀) e a idade média destes pacientes é de aproximadamente 49 anos<sup>6</sup>. A cefaléia independe do tipo de atividade sexual e sim com a presença de excitação, podendo ocorrer inclusive durante a masturbação<sup>2</sup>. Durante o curso da cefaléia o paciente pode apresentar manifestações autonômicas. O padrão bilateral ocorre em dois terços dos pacientes, possuindo um padrão difuso ou occipital em 80% dos casos<sup>2,6</sup>. A dor é severa ou muito severa em 100% dos casos, o padrão da dor pode variar entre compressiva, pulsátil, explosiva e muito mais raramente em punhaladas<sup>6</sup>.

A cefaléia relacionada com atividade sexual pode ter uma duração de um minuto até 300 minutos<sup>2,6</sup>. A cefaléia não está relacionada com alterações de consciência, vômitos, tampouco distúrbios visual, motor ou sensorial. Os pacientes com esta cefaléia sempre devem ser investigados com exames de neuroimagem (angiorressonância magnética e/ou angiotomografia cerebral e de vasos cervicais) para descartar causas secundárias<sup>2</sup>.

A tadalafila é um potente inibidor do fosfodiesterase do tipo 5, uma enzima encontrada nos corpos cavernosos promovendo a vasodilatação, utilizado desta maneira para o tratamento da impotência sexual<sup>2,3</sup>. Os efeitos colaterais mais importantes da tadalafila são distúrbios visuais, cefaléia e dor nas costas<sup>7</sup>. Recentemente uma meta-análise envolvendo os oito subtipos dos inibidores do PDE5 disponíveis no mercado farmacêutico mundial demonstrou que o principal efeito colateral é a cefaléia<sup>8</sup>. Dependendo destes estudos a prevalência da cefaléia variou entre 4,6 à 30,4% dos pacientes utilizando esta classe de medicamento<sup>9-14</sup>.

## RELATO DE CASO

Os mecanismos fisiopatológicos desta cefaléia parecem estar diretamente relacionados com o potencial inibidor sobre o PDE5. Estudos recentes mostraram que neurônios dentro do gânglio do trigêmeo expressam o PDE5. Estas células são igualmente relacionadas com o CGRP, um dos importantes neurotransmissores responsáveis pela gênese da dor na migrânea, pois são potentes vasodilatadores e possuem um efeito pronociceptivo (15). O PDE5 atua neuromodulando negativamente e desta maneira produzindo menor efeito neurogênico, protegendo o cérebro destes indivíduos contra a cefaléia primária e secundária.

Desta maneira temos em uma mesma célula (neurônio) o componente pronociceptivo (CGRP) e o componente antinociceptivo (PDE5) interagindo entre si e mantendo um equilíbrio nociceptivo. É racional que quando os inibidores do PDE5 são utilizados a cefaléia ocorra, pois perde-se este efeito antinociceptivo. Em experimentos in-vitro a tadalafila produz uma contração luminal da artéria cerebral média em ratos, e em vivo não produz grandes alterações vasculares intracerebrais<sup>3</sup>. Estes estudos sugerem que a cefaléia induzida pelos inibidores do PDE5 não estão relacionadas com alterações vasculares e sim a alterações neurogênicas dentro dos circuitos nociceptivos trigeminais, o equilíbrio entre pronociceptivo e antinociceptivo<sup>16</sup>.

O efeito antinociceptivo do PDE5 que é bloqueado pelo uso da tadalafila justifica o porquê o paciente apresentava a cefaléia relacionada com atividade sexual exclusivamente quando da utilização deste medicamento.

A presença da malformação venosa encontrada em nosso paciente pode também estar relacionada com a cefaléia, porém ela nunca se manifestou ao longo dos anos neste paciente. A apresentação clínica em nosso caso apareceu exclusivamente quando o paciente utilizou a tadalafila, quando suspendeu o uso desta droga não apresentou mais sintomas álgicos. A cefaléia relacionada com a atividade sexual e alterações venosas têm sido descrita principalmente por alterações do sistema venoso ao nível do seio transverso e do seio jugular. Estas alterações podem promover durante o intercurso da atividade sexual um aumento da pressão intracraniana gerando o quadro álgico<sup>6</sup>. O nosso paciente possuía uma alteração venosa que poderia durante o uso da tadalafila potencializar uma pressão intracraniana gerando este quadro de cefaléia.

Em resumo descrevemos o caso de um paciente com cefaléia relacionada com a atividade sexual que foi induzida pelo uso da tadalafila. Novos estudos pré-clínicos devem ser realizados com o objetivo de avaliar o efeito do PDE5 na neuromodulação nociceptiva.

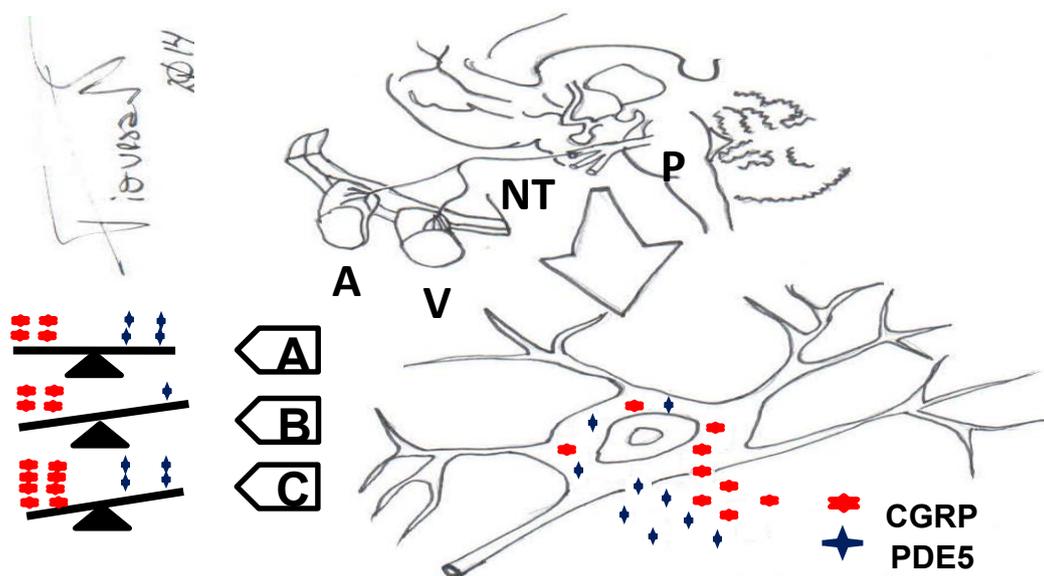


Figura 2: Equilíbrio entre a produção do CGRP e a inibição do PDE5.

Mecanismos no controle nociceptivo cerebral. Situação A - Sem cefaleia: equilíbrio na produção do CGRP e sem inibição do PDE5; Situação B - Bloqueio do PDE5 (Induzido pelo Tadalafila); Situação C - Aumento significativo na produção do CGRP (Comum na migrânea). CGRP - Peptídeo Relacionado com o Gene da Calcitonina; PDE5 - Fosfodiesterase do tipo 5; P - Ponte; NT - Nervo Trigêmeo; A - Artéria meníngea; V - Veia meníngea. A situação B provavelmente ocorreu no paciente relatado. A situação C ocorre normalmente nas crises de migrânea, não tendo nenhuma relação com o PDE5. As alterações sugeridas são produzidas periféricamente nas terminações nervosas e retransmitidas para o tronco cerebral inicialmente para ponte e utilizando com estação intermediária o núcleo caudal do trigêmeo.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Headache Disorders Fact Sheet. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs277/en/> Accessed. 8.22.2013
2. The international classification of headache disorders 3rd edition. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). *Cephalalgia* 2013;33:629-808.
3. Krouse C, Gupta S, Nilsson E, Kruse L, Edvinsson L. Differential vasoactive effects of sildenafil and tadalafil on cerebral arteries. *Eur J Pharmacol* 2012;674:345-351.
4. Askmark H, Lundberg PO, Olsson S. Drug related headache. *Headache* 1989;29:441-444.
5. Moneiro JM, Dalhof CG. Single use of substances. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, (eds). *The headaches*. Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia 200;861-869.
6. Donnet A, Valade D, Houdart E, et al. Primary cough headache, primary exertional headache and primary headache associated with sexual activity. *Neuroradiology* 2013;55:297-305.
7. Schultz JE, Dunkem T, Grawlitta-Gorka E, Sorg G. The GAF-tandem domain of phosphodiesterase 5 as a potential drug target. *Handb Exp Pharmacol* 2011;204:151-166.
8. Wang X, Wang X, Liu T, He Q, Wang Y, Zhang X. Systematic review and meta-analysis of the use of phosphodiesterase type 5 inhibitors for treatment of erectile dysfunction following bilateral nerve-sparing radical prostatectomy. *PLoS One* 2014;9:e91327.
9. Brock G, Nehra A, Lipshultz LI, Karlin GS, Gleave M, et. Al. Safety and efficacy of vardenafil for the treatment of men with erectile dysfunction after radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 2003;170:1278-1283.
10. Montorsi F, Nathan HP, McCullough A, Brock GB, Broderick G, et. Al. Tadalafil in the treatment of erectile dysfunction following bilateral nerve sparing radical retropubic prostatectomy: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Urol* 2004;172:1036-1041.
11. Montorsi F, Brock G, Lee J, Shapiro J, Van PH, et. Al. Effect of nightly versus on-demand vardenafil on recovery of erectile function in men following bilateral nerve-sparing radical prostatectomy. *Eur Urol* 2008;54:924-931.
12. Cavallini G, Modenini F, Vitali G, Koverech A. Acetyl-L-carnitine plus propionyl-L-carnitine improve efficacy of sildenafil in treatment of erectile dysfunction after bilateral nerve-sparing radical retropubic prostatectomy. *Urology* 2005;66:1080-1085.
13. Padma-nathan H, Eardley I, Kloner RA, Laties AM, Montorsi F. A 4-year update on the safety of sildenafil citrate (Viagra). *Urology* 2002;60:67-90..
14. Mulhall JP. The role and structure of a postradical prostatectomy perile rehabilitation program. *Curr Urol Rep* 2009;10:219-225.
15. Nordgaard JC, Kruse LS, Moller M, Kruuse C. Phosphodiesterases 3 and 5 express activity in the trigeminal ganglion and co-localize with calcitonin gene-related peptide. *Cephalalgia* 2013;34:503-513.
16. Kruuse C, Thomsen LL, Birk S, Olesen J. Migraine can be induced by sildenafil without changes in middle cerebral artery diameter. *Brain* 2003;126:241-247.
17. Macht, M; Wimbish, T; Clark, BJ; Benson, AB; Burnham, EL; Williams, A; et al. Diagnosis and treatment of post-extubation dysphagia: results from a national survey. *J Crit Care* 2012; 27 (6): 578-86.
18. Splaingard, M; Hutchins, B; Sulton, L; Chaudhuri, G. Aspiration in rehabilitation patients: videofluoroscopic vs bedside clinical assesment. *Arch Phys Med Rehabil* 1988; 69 (8): 637-640.
19. McGowan, SL; Gleeson, M; Smith, M; Hirsch, N; Shuldham, CM. A pilot study of fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing in patients with cuffed tracheostomies in neurological intensive care. *Neurocrit Care* 2007; 6 (2): 90-93.
20. Cameron, JL; Reynolds, J; Zuidem, GD. Aspiration in patients with tracheotomies. *Surg Gynecol Obstet* 1973; 136: 68-70.
21. Tolep, K; Getch, CL; Criner, G. Swallowing dysfunction in patients receiving prolonged mechanical ventilation. *Chest* 1996; 109 (1): 167-172.
22. Reissman, P; Teoh, TA; Cohen, SM, Weiss, EG; Noguera, JJ; Wexner, SD. Is early oral feeding safe after elective colorectal surgery? A prospective randomized trial. *Ann Surg* 1995; 222: 73-77.
23. Lassen, K; Revhaug, A. Early oral nutrition after major upper gastrointestinal surgery: why not? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006; 9: 613-617.
24. Fukuzawa, J; Terashima, H. Early postoperative oral feeding accelerates upper gastrointestinal anastomotic healing in the rat model. *World J Surg* 2007; 31: 1234-1239.
25. Petrelli, NJ; Cheng, C; Driscoll, D; Rodriguez-Bigas, MA. Early postoperative oral feeding after colectomy: an analysis of factors that may predict failure. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 796-800.
26. Odderson, R; McKenna, S. A model for management of patients with stroke during the acute phase. *Stroke* 1993; 24 (12): 1823-1827.
27. American Dietetic Association. *Manual of clinical dietetics*. 6th ed. Chicago: American Dietetic Association, 2000.
28. Dietitians Association of Australia and The Speech Pathology Association of Australia. *Texture-modified foods and thickened fluids as used for individuals with dysphagia: Australian standardised labels and definitions*. *Nutrition & Dietetics* 2007; 64 (Suppl. 2): S53-S76.
29. Bisch, EM; Logemann, JA; Rademaker, AW; Kahrilas, PJ; Lazarus, CL. Pharyngeal effects of bolus volume, viscosity, and temperature in patients with dysphagia resulting from neurologic impairment and in normal subjects. *J Speech Hear Res* 1994; 37 (5): 1041-1059.
30. Pardoe, EM. Development of a multistage diet for dysphagia. *J Am Diet Assoc* 1993; 93 (5): 568-571.
31. Peterson, SJ; Tsai, AA; Scala, CM; Sowa, DC; Sheean, PM; Braunschweig, CL. Adequacy of oral intake in critically ill patients 1 week after extubation. *J Am Diet Assoc* 2010; 110 (3): 427-33.