

RETORNO À ATIVIDADE REPRODUTIVA DE TOURO ANGUS APÓS FIMOSE TRAUMÁTICA COM OBLITERAÇÃO PARCIAL DA LUZ PREPUCIAL: RELATO DE CASO

Luis Fernando Mercês Chaves Silva^{1*}; Endrigo Adonis Braga de Araujo¹; Sidnei Nunes de Oliveira¹; Felipe Morales Dalanezi¹; Fabíola Soares Zahn²; Frederico Ozanam Papa².

¹Mestrando em Biotecnologia Animal, do Depart^o de Reprodução Animal e Radiologia Veterinária, FMVZ/UNESP, Botucatu, SP.

²Profs. Drs. do Dept^o de Reprodução Animal e Radiologia Veterinária, FMVZ/UNESP, Botucatu, SP. E-mail: biozahn@yahoo.com.br; papa@fmvz.unesp.br

*Autor para correspondência

Recebido em: 31/03/2015 – Aprovado em: 15/05/2015 – Publicado em: 01/06/2015

RESUMO

As principais patologias que afetam o segmento genital dos touros são as balanites, as acrobustites, abscessos prepuciais, prolapso e fimose, resultando em perda da libido ou da capacidade de copular. Relata-se um caso de fimose traumática com obliteração parcial da luz prepucial em touro da raça Aberdeen Angus. À anamnese, revelou-se que, após realizar um teste de libido, o animal demonstrou incapacidade de exposição do pênis e aumento de volume prepucial de etiologia desconhecida. Ao exame clínico, detectou-se aumento de volume de 15cm de diâmetro no terço médio do prepúcio, com consistência firme à palpação e estenose da luz prepucial a aproximadamente 17 cm do óstio prepucial. O tratamento eleito foi a realização de cirurgia reparadora, com amputação da porção prepucial acometida. Promoveu-se, então, a remoção do segmento com cerca de 12 cm de mucosa e da porção estenosada. O pós-operatório consistiu de curativo com pomada a base de digluconato de clorexidina, iodo povidine tópico e repelente de insetos (cipermetrina e carbamil), antibioticoterapia sistêmica com penicilina benzatina (30.000 UI/kg, repetida após 48 horas) e terapia anti-inflamatória com flunixin meglumine (2,0 mg/Kg SID) por três dias. Após vinte dias, realizou-se colheita de sêmen por massagem das glândulas anexas. O volume ejaculado foi de 3 mL, com 200×10^6 espermatozoides/mL, cor branca e odor "suis generis", 88% de células móveis, 64% de motilidade progressiva e 82% de espermatozoides rápidos. Desta forma, o tratamento cirúrgico realizado mostrou-se eficiente para corrigir a patologia reintroduzindo o animal à atividade reprodutiva.

Palavras Chave: afecções prepuciais, cirurgia corretiva, impotência *coeundi*, touro

RECOVERY OF ANGUS BULL AFTER TRAUMATIC PHIMOSIS WITH PARTIAL OBLITERATION OF THE PREPUTIAL LUMEN: CASE REPORT

ABSTRACT

The main disturbs affecting the genital segment of bulls are balanitis, phimosis and preputial injuries, abscesses or prolapses, resulting in decreased libido or mating

ability. One case of traumatic phimosis with partial obliteration of preputial lumen is reported in Aberdeen Angus bull. During anamnesis, it was reported that the animal was unable to expose the penis and presented increased penile and preputial volume of unknown etiology after being submitted to a libido test. During clinical examination, a firm preputial mass of 15 cm in diameter was observed in the middle third of the prepuce and stenosis of preputial lumen was detected approximately 17 cm from the preputial orifice. Reconstructive surgery was the chosen therapy, with amputation of the affected foreskin portion. A skin segment of about 12 cm and affected mucosal portion were removed. Postoperative therapy consisted of dressing with chlorhexidine digluconate based ointment, povidone iodine and topical insect repellent (cypermethrin and carbamyl), systemic antibiotic therapy with benzathine penicillin (30,000 IU / kg, repeated after 48 hours) and anti-inflammatory therapy with flunixin meglumine (2 , 0 mg / kg SID) for three days. After twenty days, semen was collected by massage of the accessory glands. The ejaculate volume was 3 mL, with 200x10⁶ spermatozoa / mL, white color, "suis generis" odor, 88% of motile sperm, 64% of progressively motile sperm and 82% of rapid sperm. Thus, the chosen surgical treatment was effective to correct the pathology and reintroduce the animal into reproductive activity.

KEYWORDS: Bull, preputial disturbs, coeundi impotence, reconstructive surgery.

INTRODUÇÃO

Várias enfermidades podem afetar o trato reprodutivo dos touros e geralmente resultam em redução ou perda da libido ou até mesmo perda da capacidade de realizar a cópula, levando a um decréscimo na eficiência reprodutiva (HAFEZ & HAFEZ, 2004). Como consequência da impotência *coeundi* causada por tais enfermidades, há um considerável prejuízo econômico para o produtor (CHACÓN et al., 1999).

Para BASILE (1985), as balanites, as acrobustites, os abscessos prepuciais, o prolapso prepucial e a fimose se enquadram entre as principais patologias que afetam o segmento genital do macho. As lesões do prepúcio decorrem de lacerações ou contusões, que podem ou não estar associadas a patologias como fimose, prolapso de prepúcio, parafimose e avulsão prepucial, que expõem a mucosa do prepúcio a possíveis agentes traumáticos (OEHME, 1988).

Geralmente estas lesões ocorrem durante ou imediatamente após a cópula, quando há exposição peniana e acometimento da bainha prepucial interna. As lesões por vezes assumem um caráter crônico e podem culminar na total oclusão do óstio prepucial, resultante do processo inflamatório com necrose e formação de fibrose, causando uma estenose severa (VIU et al., 2002). Como consequência, quadros de estrangúria ou disúria são comumente encontrados nos animais com lesões no prepúcio, decorrentes da obstrução mecânica causada pelo estreitamento do orifício prepucial (SIQUEIRA et al., 2000).

Segundo BAXTER (1989), touros *Bos indicus* têm maior predisposição a afecções prepuciais quando comparados a animais *Bos taurus*, uma vez que possuem prepúcio mais penduloso e óstio prepucial maior. Entretanto, raças como Aberdeen Angus e Hereford são amplamente acometidas, por possuir o músculo retrator do prepúcio rudimentar, sendo assim mais susceptível a ocorrência de prolapso prepucial, expondo o prepúcio a lesões (ASHDOWN & PEARSON, 1973).

Associado a isto, de acordo com ROSENBERGER (1993), os touros da raça Aberdeen Angus possuem a extremidade do prepúcio curta, podendo haver prolapso temporário de até dez centímetros da mucosa prepucial, sendo desta maneira mais susceptíveis a traumas nesta região.

Além da predisposição anatômica encontrada em determinadas raças, fatores agravantes da enfermidade podem ser citados, como manejo inadequado com pastagens altas e sujas, traumatismos provocados por cercas de arame farpado, pisoteamento de outros animais, ausência de cuidados higiênicos e infestação por larvas de *Dermatobia hominis* (SILVA et al., 1998).

Normalmente, o tratamento das afecções prepuciais acarreta em despesa elevada ao proprietário, sendo as intervenções cirúrgicas muitas vezes necessárias. Tendo em vista a relevância do tema e o número escasso de trabalhos relacionados, este relato teve como objetivo apresentar um tratamento eficiente para um caso de fimose traumática com obliteração parcial da luz prepucial em touro da raça Aberdeen Angus, possibilitando o retorno deste à reprodução.

RELATO DO CASO

Foi atendido no Ambulatório de Grandes Animais do Departamento de Reprodução Animal e Radiologia Veterinária da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” Unesp, Botucatu -SP, um touro da raça Aberdeen Angus, com dois anos de idade, pesando 500 Kg, apresentando como queixa principal aumento de volume na região prepucial com comprometimento da exposição peniana e micção. À anamnese, o proprietário informou que só havia percebido que o animal estava incapacitado de cobrir quando foi realizado o teste de monta com todo o lote de tourinhos que participariam de um leilão, cerca de um mês antes de ser trazido ao hospital.

O responsável pelo animal relatou ainda que provavelmente a causa do trauma ocorrera quando o touro aos nove meses de idade apresentou grande aumento de volume na região ventral, de etiologia desconhecida, que se estendia do testículo até próximo dos membros anteriores. Segundo este, tratava-se de um edema com origem em processo inflamatório no prepúcio e apresentava extensa área de necrose tecidual. Na ocasião, o animal fora medicado com Sulfametoxazol associado a Trimetoprim e Tetraciclina além de curativo local à base de lavagens com água oxigenada diluída e iodo povidine diluído. A recuperação fora rápida e, em uma semana, o edema já estava reduzido por completo; os curativos locais foram mantidos por mais uma semana. A partir da 3ª semana, fora utilizado repelente cicatrizante em spray.

O proprietário relatou que na fazenda os touros são agrupados em lotes de 15 a 25 animais, que no verão são mantidos a pasto com suplementação de concentrados e no inverno recebem silagem de capim Elefante (*Pennisetum purpureum*) e concentrado. Todos são vacinados e vermifugados periodicamente. Os touros são submetidos aos testes de monta para poder entrar no leilão e somente nesse momento é que eles passam por uma avaliação reprodutiva. E foi nesta ocasião que percebeu-se o comprometimento reprodutivo do animal, sendo encaminhado ao hospital para avaliação sem nenhuma tentativa prévia de correção do quadro.

Ao exame clínico, o animal apresentava-se saudável, com escore corporal 4 (escala de 1 a 5) (MELLO et al., 2014). Apresentava bolsa escrotal e testículos

hígidos com circunferência escrotal de 35,5 cm. À avaliação externa do prepúcio não foi visualizada nenhuma área de lesão, sendo detectado apenas um aumento de 15 cm de diâmetro no terço médio do prepúcio, com sensibilidade ao toque (Figura 1A). À palpação externa, este aumento de volume apresentava consistência firme. Quando realizada a palpação do canal do prepúcio, encontrou-se uma área de estenose a aproximadamente 17 cm do óstio prepucial.



FIGURA 1: Imagens do animal à chegada e segmentos prepuciais removidos após a cirurgia. **A:** Animal em estação evidenciando área aumentada na região prepucial antes da cirurgia. **B:** Vista longitudinal do segmento da mucosa prepucial retirada. **C:** Corte transversal do segmento estenosado retirado, destacando estreitamento da luz (seta). **D:** Apresentação de toda a área removida à cirurgia.

Para auxiliar no diagnóstico, realizou-se exame ultrassonográfico em que observou-se que a área aumentada de volume era preenchida por líquido, anecóico e a parede era espessa. Quando pressionada a região aumentada, uma pequena quantidade de urina foi expelida. Diante dos achados clínicos e da anamnese chegou-se ao diagnóstico de fimose traumática com obliteração parcial da luz prepucial e o tratamento eleito foi a excisão cirúrgica da porção acometida do prepúcio.

A analgesia para contenção foi realizada com a administração de cloridrato de xilazina 2% (Rompun® 2%, Bayer Saúde Animal, São Paulo, Brasil), utilizando-se a dose de 0,1 mg/Kg, perfazendo um total de 50 mg (2,5 mL) por via intramuscular. Após a contenção do animal, foi realizada tricotomia e antisepsia do campo cirúrgico e anestesia local com lidocaína com vasoconstritor (Xylestesin® 2% C/ Vaso, Cristália, Itapira, SP, Brasil), utilizando-se 100 mL na linha de incisão, circundando a borda do óstio prepucial. Com o animal devidamente sedado e contido iniciou-se a cirurgia reparadora com amputação da porção estenosada do prepúcio. Primeiramente realizou-se uma incisão circular em toda borda do óstio prepucial, seguida de divulsão romba, separando a porção cutânea do prepúcio da mucosa. Feito isto, promoveu-se a tração da mucosa até que se alcançasse o segmento fibrosado. Afim de evitar uma possível torção da mucosa durante o processo, foram utilizadas quatro pinças de apreensão tipo Alis determinando os pontos cardeais e mantendo o plano anatômico do prepúcio. Localizada a lesão, procedeu-se a retirada de todo o segmento através de incisão circular, removendo cerca de 12 centímetros de mucosa (Figura 1B-D), assim como retirada da porção estenosada (Figura 1C-D). Posteriormente realizou-se a aproximação da mucosa íntegra com a camada cutânea, utilizando-se como padrão de sutura pontos interrompidos tipo Wolf e simples. Para reduzir a tensão sobre a sutura e evitar estenose, realizou-se uma pequena incisão caudal no óstio.

A conduta pós-operatória adotada foi aplicação de Penicilina Benzatina na dose de 30.000 UI/kg, repetida após 48 horas, administração de flunixin meglumine na dose de 2,0 mg/Kg SID por três dias e curativo diário com pomada a base de digluconato de clorexidina, iodo povidine tópico e repelente de insetos a base de cipermetrina e carbamil, duas vezes ao dia. Quatro dias após a cirurgia, associou-se ao curativo uma ducha realizada duas vezes ao dia, a fim de reduzir a área de edema, uma vez que houve intensa manipulação. Sete dias após a cirurgia, promoveu-se a retirada dos pontos e observou-se que a cicatrização já estava completa.

Vinte dias após a cirurgia realizou-se colheita de sêmen por massagem das glândulas anexas; o volume ejaculado foi de 3 mL, com 200×10^6 espermatozoides/mL, cor branca e odor "suis generis". Os parâmetros de cinética espermática foram analisados por avaliação computadorizada (CASA; HTM-IVOS 12; Hamilton Thorne Research, Beverly, MA, USA), encontrando-se 88% de células móveis, com 64% de motilidade progressiva e 82% de espermatozoides rápidos. Com os resultados de concentração e motilidade total à mão, foi possível estimar que este animal apresentou 528×10^6 espermatozoides viáveis/ejaculado. Avaliou-se, também, a morfologia espermática por microscopia de contraste de interferência diferencial (LEICA DM2500), em que contou-se 100 células e, dentre elas, observou-se 6% com ausência de acrossoma, 8% de *Pouch Formation* (Figura 2-A), 1% de

contorno anormal, 1% de *Knobbed*, 3% de gota proximal, 1% de cauda fortemente dobrada e 1% de cauda enrolada na cabeça, totalizando 21% de defeitos maiores. Já os defeitos menores totalizaram 6%, sendo 1% de cabeça isolada normal, 1% de implantação obliqua e 4% de cauda dobrada. Os defeitos totais somaram 27%.



FIGURA 2: Avaliação da capacidade *generandi* e *coeundi* do paciente pós cirurgia. **A:** Espermatozoides apresentando *Pouch Formation* (seta). **B:** Animal apresentando exposição de pênis insuficiente após a realização do primeiro procedimento cirúrgico. **C:** Realização de coleta de sêmen, com sucesso, pós realização do segundo procedimento cirúrgico.

Cinco dias depois deste exame, o touro foi colocado na presença de uma vaca previamente estrogenizada com 2,0 mg de Benzoato de Estradiol (GONADIOL[®], MSD Saúde Animal, São Paulo, Brasil) a fim de avaliar sua libido e sua capacidade de monta pós-cirurgia. O animal apresentou bastante interesse pela fêmea, entretanto à monta observou-se que a exposição do pênis não era suficiente para promover a cópula ou permitir a coleta por vagina artificial (Figura 2-B), sugerindo uma provável área de aderência.

No dia seguinte, um novo procedimento cirúrgico foi realizado. O animal foi sedado com cloridrato de xilazina 2% (Rompun[®] 2%, Bayer Saúde Animal, São Paulo, Brasil), na dose de 0,05 mg/Kg, perfazendo um total de 25 mg (1,25 mL) por via intramuscular e foi feito bloqueio anestésico local com lidocaína com vasoconstritor (Xylestesin[®] 2% C/ Vaso, Cristália, Itapira, SP, Brasil), utilizando-se 100 mL, circundando a borda do óstio prepucial. Posteriormente realizou-se a tração forçada do pênis, e confirmou-se a área de aderência; desta forma, desfez-se a aderência com divulsão romba e promoveu-se a ampliação do óstio prepucial, com pequena incisão longitudinal na borda do prepúcio, a fim de facilitar a exposição do pênis. Foram realizados curativos durante 17 dias com pomada a base de digluconato de clorexidina, iodo povidine Tópico e repelente de insetos a composto de cipermetrina e carbamil, associados a aplicação de penicilina benzatina (30.000 UI/kg) imediatamente após a cirurgia e repetida com intervalo de 48 horas e aplicação de flunixin meglumine (2,0 mg/Kg SID) por três dias.

Dezessete dias após o segundo procedimento cirúrgico, realizou-se uma nova tentativa de colheita de sêmen por vagina artificial, com uma vaca estrogenizada e contida em um tronco apropriado, desta vez com sucesso, havendo exposição peniana adequada (Figura 2-C).

Setenta e seis dias após a cirurgia, para finalizar o caso clínico, fez-se uma estimulação com eletroejaculação e o touro ejaculou um volume de oito mL, com cor e odor dentro dos parâmetros de normalidade. Na avaliação microscópica, observou-se concentração espermática de $1,12 \times 10^9$ espermatozoides/mL. Os parâmetros de cinética espermática foram novamente avaliados, obtendo-se 91% de células móveis, com 65% de motilidade progressiva e 90% de espermatozoides rápidos, indicando retorno tanto da capacidade *coeundi* quanto *generandi*.

DISCUSSÃO

Do ponto de vista econômico, estudos confirmam a importância da capacidade reprodutiva na bovinocultura, chegando esta a ser até mais impactante que a qualidade e acabamento da carcaça, resultando em maior prejuízo quando ineficiente (NELSON, 1997). Considerando-se que uma fêmea com problema reprodutivo causa um considerável impacto financeiro decorrente da perda de uma cria ao ano, quando o mesmo acontece ao touro o prejuízo se torna ainda maior, uma vez que geralmente um único macho é responsável por reproduzir boa parte de um rebanho ou até todo ele. Reafirmando desta forma a importância em prevenir ou quando necessário tratar as afecções prepuciais (SANTOS et al., 2005).

Apesar de não se saber ao certo a etiologia da patologia em questão, um provável trauma físico pode ter desencadeado o processo, tendo em vista que provavelmente o manejo a pasto, a distribuição dos animais em lotes e a predisposição racial à exposição frequente da mucosa do prepúcio podem ter

permitido a ocorrência de lesão na região, levando a uma fibrose e estenose prepucial.

Segundo WOLFE et al. (1998), as lesões prepuciais são mais frequentes em touros mantidos em ambiente de pastagem por oferecer maior possibilidade de traumas físicos, e apesar de as raças *Bos indicus* serem mais susceptíveis devido a possuírem a bainha prepucial mais pendular, raças *Bos taurus* como Aberdeen Angus frequentemente apresentam prolapso prepucial e, em algumas situações podem ocorrer traumas no prepúcio seguido de retração do prepúcio lesionado e desta forma promover uma área de aderência e fibrose no lúmen prepucial.

A maioria das enfermidades prepuciais quando precocemente diagnosticadas, podem ser submetidas a tratamento baseado na utilização de antibióticos, anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), fármacos que acelerem a cicatrização, fisioterapia e medidas de manejo (RABELO et al., 2012). Além disto, é necessário que o touro seja afastado da reprodução momentaneamente, até que o problema seja sanado, evitando outras complicações ou recidivas.

No referido relato, devido à formação de extensa fibrose na região do trauma, foi fundamental a realização da intervenção cirúrgica. Segundo RABELO et al. (2012) em algumas situações, em decorrência da cronicidade da lesão no prepúcio, o tratamento exclusivamente farmacológico não se torna eficiente, sendo necessário lançar mão de um procedimento cirúrgico corretivo.

O sucesso do retorno do animal à reprodução após a cirurgia foi confirmado a partir da constatação da capacidade *coeundi*, uma vez que o animal voltou a conseguir expor o pênis durante a monta, permitindo desta forma tanto a monta natural como a coleta por vagina artificial ou eletroestimulação. Associado a isto, a qualidade seminal do último ejaculado coletado se apresentou aceitável, de acordo com os padrões do Colégio Brasileiro de Reprodução Animal (CBRA), que pressupõe motilidade $\geq 60\%$, defeitos maiores $\leq 10\%$, defeitos menores $\leq 20\%$, defeitos individuais menores $\leq 10\%$, defeitos individuais maiores $\leq 5\%$ e defeitos totais $\leq 30\%$ (CBRA, 2013), afirmando a capacidade *generandi* do animal, concluindo que o paciente se encontrava apto à reprodução.

CONCLUSÃO

Apesar das patologias de prepúcio nos touros serem frequentes, importantes e poderem levar a perda da capacidade *coeundi*, são encontrados poucos relatos de estenose do lúmen prepucial decorrente de trauma na região, reafirmando a relevância deste trabalho demonstrando que o tratamento cirúrgico pode ser eficiente para corrigir a patologia reintroduzindo o reprodutor à atividade reprodutiva.

REFERÊNCIAS

ASHDOWN, R. R.; PEARSON, H. Anatomical and experimental studies on eversion of the sheath and protrusion of the penis in the bull. **Research Veterinary Science**, v. 15, p. 13-24, 1973.

BASILE, J. R. Divertículo prepucial anterior em reprodutor da raça Guzerá. **Revista Brasileira de Reprodução Animal**, v. 9, n. 1, p. 17-20, 1985.

BAXTER, G. M.; ALLEN, D.; WALLACE, C. E. Breeding soundness of beef bulls after circumcision: 33 cases (1980-1986). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 194, p. 948-952, 1989.

CHACÓN, J.; PÉREZ, E.; MÜLLER, E.; SÓRDERUIST, L.; RODRÍGUEZ-MARTINEZ, H. Breeding soundness evaluation of extensively managed bulls in Costa Rica. **Theriogenology**. v. 52, p. 221-231, 1999.

COLÉGIO BRASILEIRO DE REPRODUÇÃO ANIMAL. **Manual para exame andrológico e avaliação de sêmen animal**.3.ed. Belo Horizonte: CBRA, 2013.

HAFEZ, E. S. E.; HAFEZ, B. **Fisiologia da reprodução**. In: HAFEZ, E. S. E.; HAFEZ. Reprodução Animal, 7.ed., São Paulo: Manole, 2004. p. 33-67.

MELLO, R. R.C; MELLO, M. R. B; FERREIRA, J. E; PALHANO, H. B. Tratamentos hormonais e inseminação artificial em tempo fixo em bovinos. **Revista CFMV**, n. 61, p. 37-43. 2014

NELSON, D. D. Bull selection and breeding soundness evaluation for the beef producer. **College of Agriculture and Home Economics**, v. 140, p. 16-21, 1997.

OEHME, F. W. **Textbook of large animal surgery**, 2. ed. Baltimore: Williams & Wilkins, p. 714, 1988.

RABELO, R. E.; VULCANI, V. A. S.; CARDOSO, L. D.; DUTRA, H. T.; HELRIGEL, P. A.; VICENTIN, F. R. Aspectos anatômicos e sua relação com as enfermidades do prepúcio e pênis no touro. **Revista Científica Eletrônica De Medicina Veterinária**, Ano IX, n. 18, 2012.

ROSENBERGER, G. **Exame clínico dos bovinos**. 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 419, 1993.

SANTOS, K. J. G.; MARQUES, E. G.; MELO, C. S. Avaliação reprodutiva de touros. **Revista Eletrônica Faculdade Montes Belos**, Goiás, v. 1, n. 2, p. 148-161, 2005.

SILVA, L. A.; FIORAVANTI, M. C. S.; ACYPRESTE, C. S.; EURIDES, D.; SILVA, C. A.; FARIA, A. C. Tratamento cirúrgico da estenose e/ou fibrose prepucial em touros. **ARS Veterinária**, v.14, n.2, p.235-244, 1998.

SIQUEIRA, V. J.; BERNIS W. O.; BERNIS FILHO, W.; O et al. Acropostite bovina: nova técnica cirúrgica e seu tratamento. CONGRESSO BRASILEIRO DE CIRURGIA E ANESTESIOLOGIA VETERINÁRIA, 4., 2000, Goiânia, **Anais...** Goiânia, ABCAV, p. 132, 2000.

VIU, M. A. O; TONHATI., CERÓN-MUNHÖZ, M. F.; FRIES, L. A.; TEIXEIRA, R. A. Parâmetros genéticos do peso e escores visuais de prepúcio e umbigo em gado de corte. **ARS Veterinária**, v. 18, n. 2, p. 179-184, 2002.

WOLFE, D. F.; BECKETT, S. D.; CARSON, S. L. Acquired conditions of the penis and prepuce. In: Wolfe DF, Moll HD, eds. Large animal urogenital surgery, 2nd ed. Baltimore: **Williams & Wilkins**, p. 237-272, 1998.