

Dissecção da aorta

CAP.
6

EDUARDO KELLER SAADI
HENRIQUE MURAD

Tópicos relevantes

1. Pacientes portadores de aneurisma ou dissecção aórtica assintomáticos com o diâmetro da aorta ascendente superior a 55 mm, ou a 50 mm se forem portadores de síndrome de Marfan ou valva aórtica bicúspide, têm indicação de tratamento cirúrgico.
2. Pacientes com aneurisma ou dissecção da aorta descendente assintomáticos com o diâmetro da aorta descendente superior a 65 mm, ou a 60 mm se forem portadores de síndrome de Marfan ou valva aórtica bicúspide, têm indicação de tratamento cirúrgico.
3. Todos os pacientes com aneurisma aórtico, sintomáticos, têm indicação de tratamento cirúrgico convencional ou endovascular.
4. Os pacientes com dissecção aórtica aguda tipo A devem ser tratados com cirurgia de urgência, através de ressecção da aorta ascendente, redirecionamento do fluxo sanguíneo para a luz verdadeira e ressuspensão da valva aórtica.
5. Pacientes com dissecção aórtica aguda tipo B não complicada devem ser tratados clinicamente com anti-hipertensivos e β -bloqueadores. Menos de 10% dos pacientes necessitarão de tratamento intervencionista.
6. Pacientes com dissecção aórtica aguda tipo B complicada devem ser tratados em princípio por endoprótese aórtica, reservando o tratamento cirúrgico para os casos em que houver anatomia desfavorável ao tratamento endovascular.

INTRODUÇÃO

Apesar dos grandes avanços que ocorreram nos métodos diagnósticos e nas técnicas de intervenção, as doenças da aorta continuam sendo importante causa

de mortalidade e morbidade cardiovascular, representando, ainda, um grande desafio à equipe médica.

É importante revisarmos alguns conceitos que serão fundamentais para definirmos a melhor forma de tratamento para cada situação. O aneurisma verdadeiro é uma dilatação localizada da parede da aorta que envolve as três camadas: íntima, média e adventícia. Na dissecação há uma ruptura da íntima e o sangue cria uma falsa luz, por entre os planos da camada média, separando a íntima da adventícia (Figura 1). A úlcera penetrante provoca uma erosão na parede da aorta (Figura 2). No falso aneurisma há uma ruptura de parte da parede arterial (por exemplo, por

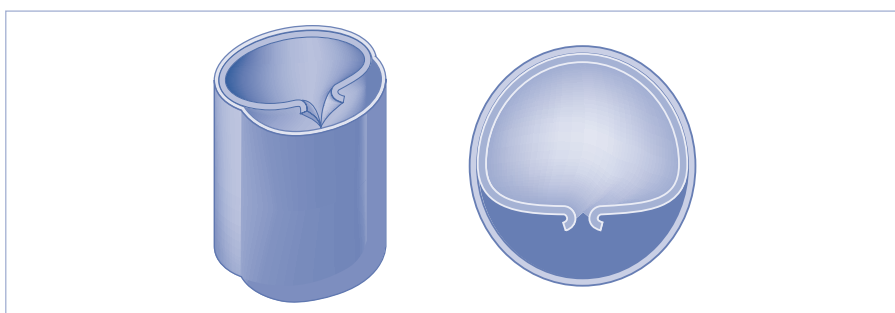


Figura 1. Ruptura da íntima com formação de falsa luz dando origem à dissecação. À esquerda esquema com corte longitudinal e à direita corte transversal. Fonte: Adaptado de Elefteriades, 2008.

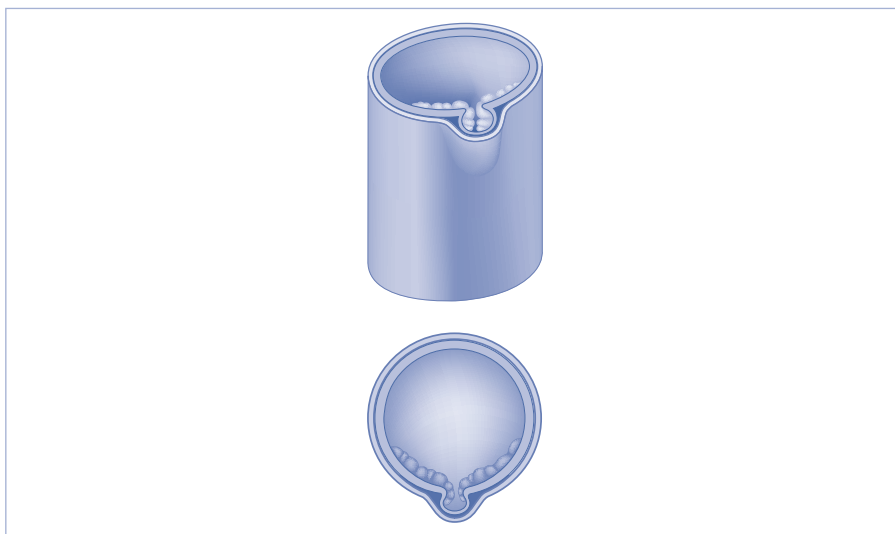


Figura 2. Úlcera penetrante com erosão da parede da aorta e hematoma localizado. Fonte: Adaptado de Elefteriades, 2008.

arma de fogo, arma branca, traumático ou iatrogênico) com extravasamento de sangue, e o hematoma é contido por estruturas vizinhas (Figura 3). No hematoma intramural há formação de hematoma dentro da parede da aorta, sem que se identifique ruptura da íntima, ou comunicação deste com a luz da aorta (Figura 4).

As doenças agudas da aorta compreendem dissecção aguda, hematoma intramural, úlcera penetrante, aneurisma roto ou em expansão da aorta torácica, ruptura traumática de aorta e pseudoaneurisma. Recentemente vem sendo agrupadas como síndromes aórticas agudas, uma condição de alta mortalidade, associada com início súbito de dor torácica relacionada com a aorta, que mais frequentemente se dá por dissecção aguda ou hematoma intramural.¹ Aneurisma verdadeiro em expansão ou roto também provoca dor aguda. O principal diagnóstico diferencial é com síndrome isquêmica aguda.

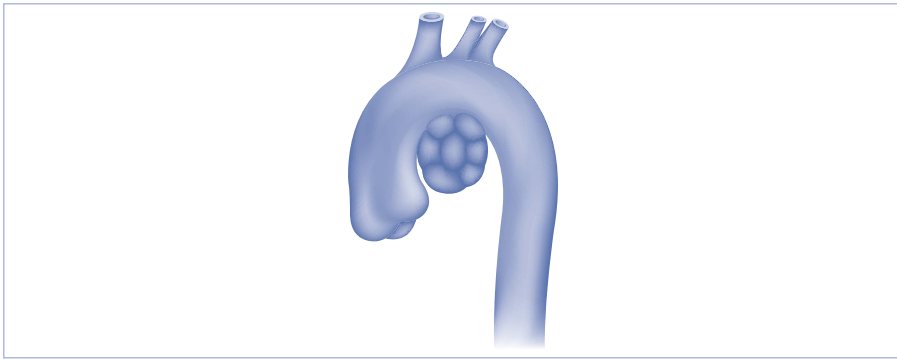


Figura 3. Pseudoaneurisma ou falso aneurisma da aorta. Há solução de continuidade na parede da aorta com formação de um hematoma periaórtico.

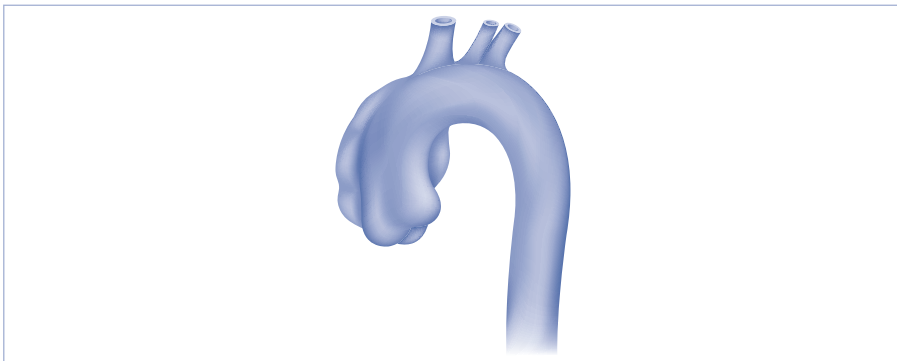


Figura 4. Hematoma intramural de aorta. Não há comunicação entre a luz verdadeira e o hematoma.

DISSECÇÃO AGUDA DA AORTA E HEMATOMA INTRAMURAL: SÍNDROMES AÓRTICAS AGUDAS

A dissecção aguda da aorta é uma das doenças de maior mortalidade que se conhece. Ocorre em 10 a 20 casos por milhão de habitantes por ano e se não tratada a mortalidade é de cerca de 50% em 48 horas e de 60 a 90% em uma semana.²⁻⁴ O número de mortes por dissecção da aorta excede o número de mortes por aneurisma roto da aorta abdominal e é a principal causa de morte relacionada com a aorta.⁵

A evolução do hematoma intramural da aorta é muito semelhante ao da dissecção clássica, por esta razão as duas entidades são agrupadas para fins de diagnóstico e tratamento.¹

Apresentação clínica

A suspeita do diagnóstico da doença se baseia na história clínica com quadro de dor torácica aguda, que em geral se inicia retroesternal nas dissecções do Tipo A e se estende para a região interescapular na medida em que a dissecção progride distalmente. A dor, em geral, é de início súbito, intensa e pode ser acompanhada de sudorese e hipertensão. Hipotensão pode ocorrer quando há ruptura ou tamponamento cardíaco.

O exame físico pode demonstrar alterações de pulsos periféricos por obstrução de ramos da aorta pela falsa luz. Insuficiência aórtica por perda de sustentação dos folhetos pode ocorrer na dissecção do Tipo A.

A ausência ou redução de pulsos nas extremidades e/ou sinais de insuficiência aórtica ocorre em um terço dos pacientes com dissecção do Tipo A. A dissecção da aorta tem uma grande variação em sua apresentação clínica. Um alto grau de suspeita é necessário para uma rápida estratificação de risco e manejo^{6,7} (Quadro 1).

■ Quadro 1. Dissecção aguda da aorta: apresentação clínica.

- Dor torácica
 - somente dor
 - dor com síncope
 - dor com insuficiência cardíaca
- Dor torácica com acidente vascular cerebral (AVC)
- Insuficiência cardíaca sem dor
- AVC sem dor
- Raio X de tórax anormal sem dor importante
- Perda de pulso periférico sem dor – oclusão arterial aguda

Exames complementares

Em 50% dos casos o raio X de tórax é normal e na outra metade mostra aumento do mediastino. Algum outro método de imagem é necessário para a confirmação diagnóstica. Tomografia computadorizada, ecocardiograma transesofágico ou ressonância nuclear magnética tem alta sensibilidade e especificidade para o diagnóstico e devem ser solicitadas obedecendo o critério do exame que mais rapidamente pode ser obtido em um determinado centro.⁶

O ecocardiograma transesofágico, complementando o transtorácico, pode ser utilizado na sala de emergência ou mesmo no bloco cirúrgico com alta acurácia em situações de emergência e em mãos experimentadas. A alta resolução permite o diagnóstico diferencial com placa ulcerada, hematoma intramural, assim como ruptura traumática. Permite uma visualização muito boa da aorta ascendente e descendente e o arco aórtico é mais difícil de ser visualizado com precisão. Também permite identificar a presença de insuficiência aórtica, derrame pericárdico, assim como avaliar a função ventricular.⁷ É operador dependente.

A tomografia computadorizada é o exame mais frequentemente realizado na suspeita de dissecação. Com os equipamentos de múltiplos detectores pode ser realizada de maneira rápida, com uma excelente definição espacial e sensibilidade e especificidades acima de 95%.⁷ Permite visualizar também derrame pericárdico e/ou pleural, artérias coronárias proximais, a extensão e o envolvimento de ramos da aorta. As limitações estão relacionadas ao diagnóstico de insuficiência aórtica e à identificação do local inicial de ruptura da íntima.

A ressonância nuclear magnética tem uma excelente acurácia no diagnóstico e sensibilidade e especificidades próximas de 100%. A disponibilidade do método é limitada, particularmente em situações de emergência. A ressonância é mais utilizada em pacientes hemodinamicamente estáveis, nas dissecações crônicas e no seguimento após o tratamento da fase aguda.⁷

A aortografia, que já foi considerada padrão ouro para o diagnóstico da doença, é hoje utilizada somente em situações de exceção quando indicado algum procedimento intervencionista (por exemplo, fenestração ou no momento do implante de endoprótese) ou em casos crônicos.

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial deve ser feito com síndrome coronariana aguda com e sem supradesnívelamento de ST, insuficiência aórtica sem dissecação, aneurisma aórtico verdadeiro sem dissecação, dor musculoesquelética, pericardite, tumores mediastinais, pleurite, embolia pulmonar, colecistite e aterosclerose com embolia de placa de colesterol.

Classificação

As dissecções são classificadas quanto ao tempo de evolução (aguda menos de duas semanas e crônica acima deste período) e quanto ao local da aorta envolvido no processo de dissecção. A classificação de DeBakey foi muito utilizada durante décadas e os pacientes eram classificados em Tipo I quando toda aorta era comprometida pelo processo de dissecção, Tipo II quando apenas a aorta ascendente era comprometida e Tipo III quando a dissecção se iniciava após a artéria subclávia esquerda (IIIa quando limitada à aorta descendente, e IIIb quando toracoabdominal). Atualmente a classificação de Stanford é a mais utilizada e divide as dissecções agudas da aorta em dois grupos, dependendo do envolvimento ou não da aorta ascendente (Figura 5):

- Tipo A – quando há envolvimento da aorta ascendente no processo de dissecção (Tipos I e II de DeBakey);
- Tipo B – quando a dissecção não envolve a aorta ascendente (Tipo III de DeBakey).

Tratamento

Esta classificação tem importância prática, pois nas dissecções que envolvem a aorta ascendente (Tipo A) a história natural é péssima e a intervenção cirúrgica

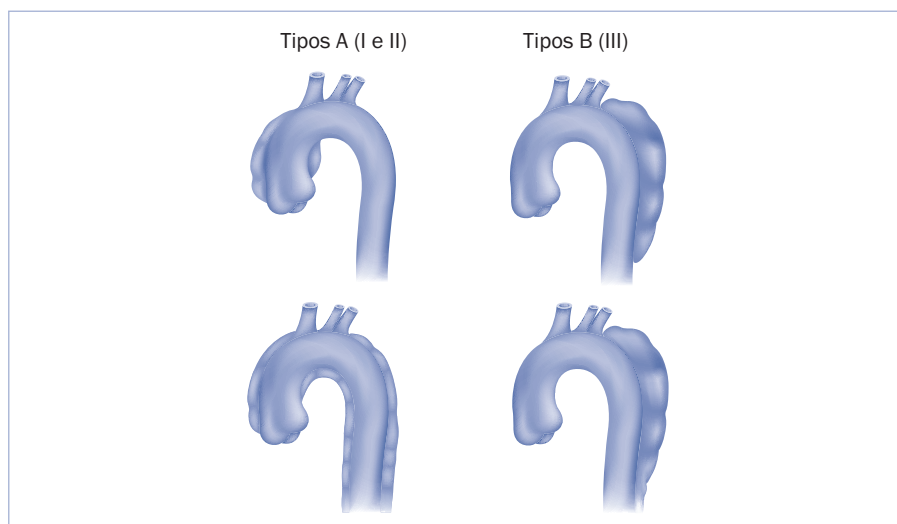


Figura 5. Representação esquemática demonstrando nas duas figuras à esquerda dissecção aguda da aorta do Tipo A de Stanford (I e II de DeBakey) e à direita Tipo B de Stanford (III de DeBakey).

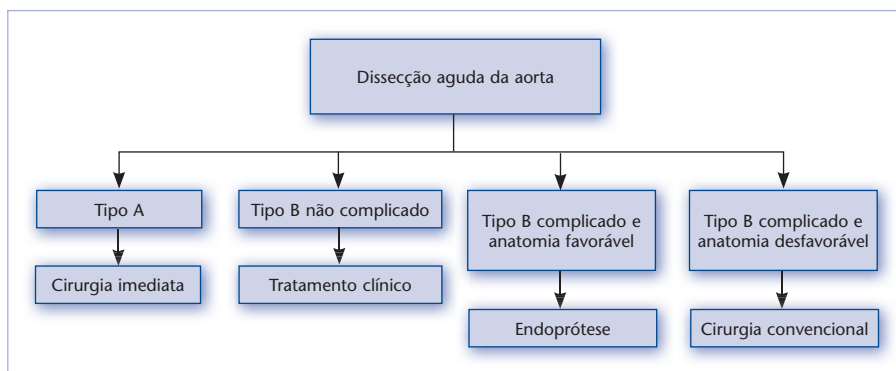
deve ser imediata com o objetivo de evitar a ruptura e morte por tamponamento cardíaco, corrigir a regurgitação aórtica quando presente, excluir o local de laceração da íntima e redirecionar o fluxo de sangue para dentro da luz verdadeira aos ramos supra-aórticos e à aorta descendente.⁸⁻¹⁰

Ao contrário, nas dissecções do Tipo B, a evolução é bem mais favorável com o tratamento clínico, com mortalidade de 10% em trinta dias, enquanto nos pacientes operados a mortalidade é maior (31%), com risco de paraplegia variando de 3 a 18% na cirurgia convencional.¹¹ Uma vez feito o diagnóstico o paciente deve ser transferido para uma unidade de terapia intensiva (UTI) para monitorização da frequência cardíaca e da pressão arterial. Tratamento com β -bloqueadores e nitroprussiato de sódio deve ser iniciado imediatamente, assim como analgesia.⁷

Resultados preliminares apontam que o emprego de endopróteses para tratamento das dissecções Tipo B complicadas resultam em riscos menores quando realizados via artéria femoral em relação ao implante destas pelo arco aórtico em parada circulatória e do que com a cirurgia convencional.¹²⁻¹⁴ Considera-se complicação a ruptura, insuficiência renal, oclusão arterial aguda e extensão da dissecção demonstrada por método de imagem apesar de tratamento clínico adequado. Pode-se considerar que com os adventos dos procedimentos endovasculares percutâneos houve uma verdadeira revolução no tratamento das doenças da aorta torácica descendente (Figuras 6, 7 e 8).¹⁴ O papel do tratamento endovascular no tratamento das dissecções do Tipo B não complicadas ainda não está definido.

No Algoritmo 1 está representado o manejo atual das dissecções agudas de aorta.

O hematoma intramural de aorta deve seguir o mesmo protocolo de investigação e manejo da dissecção clássica, já que os hematomas que envolvem a aorta



Algoritmo 1. Manejo da dissecção aguda da aorta.

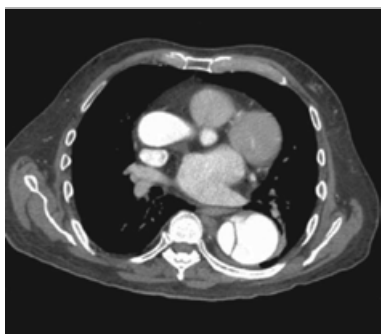


Figura 6. Angiotomografia demonstrando “flap” da íntima na aorta torácica descendente. Dissecção do Tipo B.

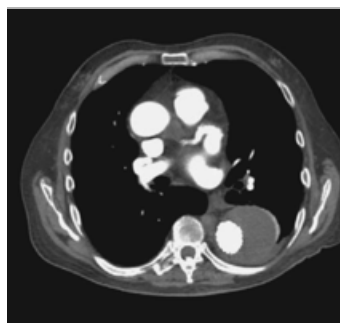


Figura 7. Angiotomografia após implante de endoprótese na aorta torácica descendente com exclusão e trombose da falsa luz.



Figura 8. Angiotomografia com reconstrução tridimensional de um paciente com uma dissecção do Tipo B tratado com duas endopróteses implantadas por via transfemoral, cobrindo a aorta desde a artéria subclávia esquerda até próximo do tronco celiaco.

ascendente apresentam um péssimo prognóstico e os pacientes devem ser operados, reservando tratamento clínico inicial para os que envolvem a aorta torácica descendente.¹ Úlceras penetrantes com profundidade maior do que 2 cm devem ser tratadas de modo cirúrgico ou endovascular (Figura 9). A úlcera penetrante da aorta ascendente é tratada de modo cirúrgico convencional e da aorta descendente é tratada com o uso de endopróteses.

Grau de recomendação e força de evidência:

A: Grandes ensaios clínicos aleatorizados e metanálises.

B: Estudos clínicos e observacionais bem desenhados.

C: Relatos e séries de casos clínicos.

D: Publicações baseadas em consensos e opiniões de especialistas.

■ Tabela 2. Recomendações para o tratamento das dissecções agudas da aorta do Tipo A. Diretrizes da SBCCV.¹⁵

| Recomendações | Grau de recomendação |
|--|----------------------|
| 1. Cirurgia imediata para evitar ruptura/tamponamento/morte | A |
| 2. Enxerto reto na aorta ascendente, se raiz da aorta e válvula aórtica normais | B |
| 3. Enxerto reto na aorta ascendente e ressuspensão valvar aórtica, se raiz da aorta normal e valva insuficiente por perda de sustentação | B |
| 4. Tubo valvado, se aorta ascendente dilatada ou ectasia ânulo/aórtica e valva aórtica insuficiente | B |
| 5. Auto ou homoenxerto, se (situação n. 4) associada à endocardite | C |
| 6. Ressuspensão da valva aórtica e remodelamento da raiz da aorta, em síndrome de Marfan | C |
| 7. Reparo parcial do arco aórtico (Hemiarch repairs), se dissecção compromete o arco, mas não há destruição ou lesão da íntima | D |
| 8. Reconstrução total do arco, se há destruição ou lesão da íntima dentro do mesmo | D |
| 9. Quando o arco for intervenido, realizar reconstrução aberta com método de proteção cerebral (PCC hipotérmica 0150 retroperfusão cerebral – cerebroplegia – perfusão axilar) | A |
| 10. Enxerto(s) arterial(is) ou de veia(s) safena(s), se óstios coronários comprometidos pela delaminação e não passíveis de reimplante | D |

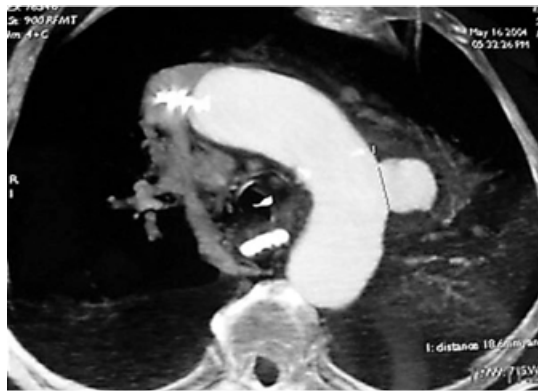


Figura 9. Tomografia computadorizada evidenciando grande úlcera aórtica penetrante com hematoma intramural localizado.

Resultados

Na dissecção aguda da aorta ascendente a mortalidade cirúrgica apresentada pelo IRAD é de 23,6%, embora haja relatos com mortalidade inferior a 8%. A Figura 10 ilustra uma cirurgia convencional para o tratamento da dissecção aguda Tipo A. Na dissecção aguda da aorta descendente o registro IRAD mostra morta-

■ Tabela 3. Recomendações para o tratamento das dissecções agudas da aorta do tipo B. Diretrizes da SBCCV.¹⁵

| Recomendações | Grau de recomendação |
|--|----------------------|
| 1. Manejo clínico com analgesia e controle agressivo da PA | A |
| 2. Tratamento cirúrgico, se dor persistente/recorrente, sinais de expansão, ruptura ou má perfusão de extremidades | A |
| 3. Implante de endoprótese recoberta, se dor persistente/recorrente, sinais de expansão, ruptura ou má perfusão de extremidades e anatomia favorável | A |
| 4. Stent para desobstruir origem de ramo visceral ou para manter fenestração aberta | C |
| 5. Fenestração por balão e implante de stent, se compressão grave da luz verdadeira, com ou sem reentrada distal | C |
| 6. Implante de endoprótese recoberta na luz verdadeira para evitar dilatação aneurismática crônica da aorta | C |
| 7. Implante de endoprótese recoberta na luz verdadeira para ocluir a lesão intimal e promover a trombose da falsa luz | C |



Figura 10. Dissecção do Tipo A tratada através de cirurgia convencional com ressecção da aorta ascendente e interposição de prótese de Dacron®.

lidade de 31%, mas também há registros de mortalidade em torno de 10%. A mortalidade hospitalar com o uso de endopróteses na dissecção do Tipo B aguda tem sido inferior a 5%.

Dentro deste contexto, depreendemos que uma abordagem eficaz das dissecções aórticas estará relacionada com a suspeição clínica, com um rápido diagnóstico e classificação precisa, permitindo assim que seja feita a melhor opção entre o tratamento clínico, endovascular e cirúrgico.

Salienta-se que as dissecções aórticas devem ser estudadas de forma individualizada, distinguindo-as das demais patologias da aorta, como aneurismas, úlceras penetrantes e hematomas intramurais.

Tabela 4. Recomendações para seguimento de pacientes com dissecção aórtica. Diretrizes SBCCV.¹⁵

| Recomendações | Grau de recomendação |
|--|----------------------|
| Manejo contínuo da HAS com β -bloqueadores | A |
| Exame de imagem (RMN, CT, ETC) | D |
| Restrição moderada da atividade física | D |

O tratamento clínico é condição *sine qua non* para todo o paciente com dissecção aórtica, independente do tipo de dissecção, ou da necessidade de abordagem endovascular ou cirúrgica associada. O tratamento endovascular vem progressivamente ganhando espaço na abordagem da dissecção Tipo B, no entanto, estudos ainda são necessários para definição de critérios precisos para sua indicação, sobretudo nos pacientes assintomáticos ou com dissecção crônica. O tratamento cirúrgico obteve uma substancial melhora de seus resultados a partir de aprimoramentos da técnica cirúrgica, seja nas dissecções Tipo A ou B, entretanto, ainda mantém alta morbidade, e o resultado dependente da gravidade do paciente e da estrutura institucional em que estes são atendidos.

Acompanhamento

Independente da forma de tratamento inicial e do tipo da dissecção, estes pacientes devem ser seguidos de perto. O risco é a dilatação da falsa luz da dissecção crônica com formação de aneurisma e ruptura.^{1,15-17}

O local mais frequente de dilatação é na aorta torácica descendente, logo após a origem da artéria subclávia esquerda, mas o desenvolvimento de dilatação da aorta toracoabdominal também ocorre. Os pacientes devem usar β -bloqueadores, se não houver contraindicação, estatinas, controlar a pressão arterial com rigor, evitar exercício físico extenuante e de competição, evitar levantar muito peso e manter acompanhamento médico de seis em seis meses e realizar algum método de imagem (tomografia, ressonância magnética ou ecocardiograma transesofágico) por toda a vida.

DISSECÇÃO CRÔNICA DA AORTA TORÁCICA

Recomendações para tratamento cirúrgico e/ou endovascular dos aneurismas crônicos da aorta torácica e/ou toracoabdominal secundários à dissecção:

Aorta ascendente:

1. cirurgia se houver sintoma compressivo, dor, insuficiência aórtica grave ou diâmetro máximo > 5,5 cm;

2. em síndrome de Marfan, cirurgia profilática, se diâmetro > 5,0 cm em casos com história familiar de dissecção, morte súbita ou valva aórtica bicúspide.

Aorta descendente ou toracoabdominal:

1. cirurgia se sintomas compressivos, expansão rápida(> 1cm/ano) ou roto;
2. cirurgia se sintomas ou diâmetro > 6,5 cm ou 6 cm se em síndrome de Marfan;
3. implante de endoprótese se assintomático, diâmetro > 6,5 cm e anatomia favorável, sintomático ou roto independente do diâmetro.

Para decidir entre tratamento endovascular ou cirúrgico convencional alguns fatores precisam ser considerados, tais como presença de colo proximal adequado para fixação da endoprótese e a nutrição de vasos viscerais a partir da luz verdadeira.

O único estudo prospectivo e randomizado comparando tratamento clínico *versus* endovascular na dissecção subaguda e crônica do Tipo B (estudo INSTED) não mostrou vantagem do tratamento intervencionista em relação ao manejo conservador em um ano de seguimento.¹⁸

CONCLUSÃO

Apesar dos avanços no conhecimento da epidemiologia, formas de apresentação, diagnóstico e tratamento das dissecções da aorta, esta ainda permanece uma doença acompanhada de alta mortalidade e morbidade. Os avanços na área da biologia molecular e genética das doenças do tecido conjuntivo e sua relação com as doenças da aorta podem oferecer novos horizontes em um futuro próximo.¹⁹⁻²² A cirurgia convencional persiste como o tratamento de escolha para as dissecções que envolvem a aorta ascendente, ao passo que o tratamento clínico inicial e o implante seletivo de endopróteses ficam reservados para as dissecções da aorta descendente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Evangelista A, Mukherjee D, Rajendra HM, et al. Acute intramural hematoma of the aorta- a mystery in evolution. *Circulation* 2005; 111: 1063-70.
2. Sorenson HR, Olsen H. Ruptured and dissecting aneurysms of the aorta: incidence and prospects of surgery. *Acta Chir Scand* 1964; 128: 644-50.
3. Pate JW, Richardson RJ, Eastridge CE. Acute aortic dissections. *Ann Surg* 1976; 42: 395-404.
4. Anagnostopoulos CE, Prabhakar MJS, Kittle CF. Aortic dissections and dissecting aneurysms. *Am J Cardiol* 1972; 30: 263-73.
5. Kouchoukos NT, Dougenis D. Surgery of the thoracic aorta. *N Engl J Med* 1997; 336: 1876-88.

6. Saadi EK, Moreno PLA, Manfrói WC. Dissecção aguda de aorta: diagnóstico e tratamento. *Revista Gaúcha de Cardiologia* 1996; 1: 19-22.
7. Erbel R, Alfonso F, Boileau C et al. Diagnosis and management of aortic dissection. Task force on aortic dissection. *European Society of Cardiology. Eur Heart J* 2001; 22: 1642-81.
8. Svensson LG, Crawford ES, Hess KR, et al. Dissection of the aorta and dissecting aortic aneurysms: improving early and long-term surgical results. *Circulation* 1990; 82(5 suppl.): IV24-IV38.
9. Borst HG, Lass J, Haverich A. A new look at acute type-A dissection of the aorta. *Eur J Cardiothorac Surg* 1987; 1: 186-9.
10. Saadi EK, Wender OCB. Dissecção aórtica aguda. In: Barreto SM, Vieira SRR, Pinheiro C (org.). *Rotinas em terapia intensiva*. 3ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2001.P. 218-22.
11. Hagan PG, Nienaber CA, Isselbacher EM, et al. The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). *JAMA* 2000; 283: 897-903.
12. Nienaber CA, Fattori R, Lund G, et al. Nonsurgical reconstruction of thoracic aortic dissection by stent-graft placement. *N Engl J Med* 1999; 340: 1539-45.
13. Palma JH, Souza JAM, Alves CRM, et al. Self expandable aortic stent-grafts for treatment of descending aortic dissections. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 1138-42.
14. Buffolo E, Fonseca JHP, Souza JAM, et al. Revolutionary treatment of aneurysms and dissections of descending aorta: the endovascular approach. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 1815-7.
15. Albuquerque L, Palma JH, Braile D, Saadi EK, Gomes W, Buffolo E. Guidelines for surgery of aortic diseases from Brazilian Society of Cardiovascular Surgery. *Braz J Cardiovasc Surg* 2007; 22(2): 137-59.
16. Golledge J, Eagle KA. Acute aortic dissection. *Lancet* 2008; 372: 55-66.
17. Tsai TT, Evangelista A, Nienaber CA, et al. Partial thrombosis of the false lumen in patients with acute type B aortic dissection. *N Engl J Med* 2007; 357: 349-59.
18. Nienaber CA, Zannetti S, Barbieri B, Kische S, Schareck W, Rehders TC. Investigation of Stent grafts in patients with type B aortic dissection: design of the INSTEAD trial – a prospective, multicenter, european randomized trial. *Am Heart J* 2005; 149: 592-9.
19. Caglayan AO, Dundar M. Inherited diseases and syndromes leading to aortic aneurysms and dissections. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009; 35: 931-40.
20. Golledge J, Eagle KA. Acute aortic dissection. *Lancet* 2008; 372: 55-66.
21. Svensson LG, Kouchoukos NT and Miller C. Expert consensus document on the treatment of descending thoracic aortic disease using endovascular stent-grafts. *Ann Thorac Surg* 2008; 85: S1- 41.
22. Elefteriades JA. Thoracic aortic aneurysm: reading the enemy's playbook. *Curr Probl Cardiol* 2008; 33: 203-77.