

Hemorragia digestiva baixa maciça por doença diverticular em jejuno

Lower massive bleeding due to jejunum diverticulosis

ANA CAROLINA OLIVEIRA¹, ANSELMO FERNANDES REZENDE DE OLIVEIRA¹, EDSON OSSHIRO², FREDERICK BUTTS¹, VIVIANE TIEMI KENMOTI³

RESUMO

A doença diverticular do trato gastrointestinal é uma entidade que ocorre mais frequentemente no cólon. No intestino delgado, a prevalência é de 0,3-1,9%, com 60-70% ocorrendo no duodeno, 20-25% no jejuno e 5-10% no íleo. Localiza-se na borda mesentérica e resulta da combinação da discinesia intestinal com o aumento da pressão intraluminal, acometendo preferencialmente idosos e o sexo masculino. É geralmente assintomática e suas complicações, como vôlvo, obstrução intestinal, diverticulite, perfuração, abscesso e hemorragia digestiva são raras. Na hemorragia digestiva baixa (HDB) maciça, a história clínica e o exame físico são pouco úteis e, embora extremamente rara, têm alta taxa de mortalidade. Os exames disponíveis para diagnóstico incluem colonoscopia, angiografia mesentérica, cintilografia com hemácias marcadas Tc 99, endoscopia por duplo balão e cápsula endoscópica. Pacientes hemodinamicamente instáveis devem ser submetidos à laparotomia com ressecção do segmento – contendo os divertículos – com anastomose primária. Relatamos um caso de HDB maciça em paciente idosa, acometida por neoplasia metastática de origem desconhecida e em uso crônico de anticoagulante oral. Apesar de a paciente ter recebido manejo considerado apropriado, com acesso aos exames adequados, tratamento cirúrgico de escolha e sem evidências de ressangramento após o ato operatório, seu desfecho foi negativo.

Unitermos: Doença Diverticular, Hemorragia, Cirurgia

SUMMARY

The diverticular disease of the gastrointestinal tract is an entity that occurs more frequently in the Cólón. In the small bowel the prevalence is 0.3 to 1.9%, with 60-70% occurring in the duodenum, 20-25% in the jejunum and 5-10% in the ileum. It is located in the mesenteric border and results from the combination of intestinal dyskinesia with high intraluminal pressure. It also affects mainly elderly and male gender. It is usually asymptomatic and its complications such as volvulus, intestinal obstruction, diverticulitis, perforation, abscess and gastrointestinal bleeding are rare. The massive lower gastrointestinal bleeding, although extremely rare, has a high mortality rate. History and physical examination are of little use. The tests available for diagnosis include colonoscopy, mesenteric angiography, Tc-99m scintigraphy, double balloon endoscopy and capsule endoscopy. Hemodynamically unstable patients should undergo laparotomy and the resection of the segment with primary anastomosis is the procedure of choice. We report a case of massive lower gastrointestinal bleeding in elderly patient, affected by severe comorbidity – metastatic neoplasia - and concomitant use of oral anticoagulants. Although the patient had received management considered appropriate, with access to the right imaging exams, treatment of choice and no evidence of bleeding after surgery, her outcome was negative.

Keywords: Keywords: Diverticular Disease, Bleeding, Surgery

1. Acadêmico de Medicina da Universidade Federal do Tocantins – TO – Brasil. 2. Médico Endoscopista, Cirurgião Geral e do Aparelho Digestivo. 3. Cirurgiã Geral e Coloproctologista e Professora da Universidade Federal do Tocantins – TO- Brasil e do Instituto Tecnológico Professor Antônio Carlos. **Endereço para correspondência:** Anselmo Fernandes R. de Oliveira - Quadra 208 Sul - Alameda 15 - lote 08 - Residencial Araguaia - Apartamento 319 - Bloco C/e-mail: anselmofernandes9@hotmail.com

INTRODUÇÃO

Os divertículos no intestino delgado foram descritos pela primeira vez por Soemmering em 1794 e, posteriormente, por Sir Astley Cooper em 1807^{14,20}. Trata-se de uma patologia decorrente da alteração estrutural da parede do trato gastrointestinal, ocasionando o surgimento de protrusões saculares em quantidade variável.

Ao que indica, surge como resultado da discinesia intestinal com aumento da pressão intraluminal, o que força à herniação da mucosa e submucosa através da camada muscular no ponto de fragilidade criado pela entrada dos vasos sanguíneos na borda mesentérica. Uma vez que não possuem camada muscular, tais protrusões são denominadas pseudodivertículos^{10,23}.

Divertículos do trato gastrointestinal são, no geral, mais frequentes no cólon e sua prevalência aumenta com a idade, chegando a atingir cerca de dois terços da população com idade em torno de 80 anos.

Sua localização em intestino delgado, porém, é pouco comum, apresentando uma prevalência que varia de 0,3% - 1,9% em estudos de imagem e 0,3% - 1,3% em estudos de necrópsia^{11,19}. Acometem preferencialmente idosos, por volta da sexta ou sétima décadas de vida, e, em relação ao gênero, predominam no sexo masculino em uma proporção de 2:1 ao feminino. Anatomicamente, distribuem-se ao longo do intestino delgado da seguinte maneira: 60-70% no duodeno, 20-25% no jejunum e 5-10% no íleo^{4,24}.

OBJETIVO

Relatar um caso de hemorragia digestiva baixa maciça decorrente de doença diverticular jejunal.

RELATO DO CASO CLÍNICO

Paciente J.A.L., sexo feminino, 67 anos, parda, funcionária pública, natural de Pedro Afonso-TO, residente em Aparecida do Rio Negro-TO, foi admitida no pronto-socorro do Hospital Oswaldo Cruz, em Palmas-TO, com queixa de múltiplos episódios de enterorragia franca (eliminação de sangue vermelho rutilante), acompanhados por dor abdominal, náuseas e intensa astenia há, aproximadamente, 24 horas da internação.

Referia internação prévia por hemorragia digestiva alta há 4 meses, durante a qual realizou-se escleroterapia endoscópica de vaso sangrante em mucosa gástrica. Fazia uso regular de

warfarina há 12 meses, iniciado após episódio de trombose venosa profunda. Relatava ser portadora de metástase hepática há 2 meses, porém sem foco primário identificado até o momento desta internação, apesar de ter sido rastreada por meio de vários métodos diagnósticos. Negou outras comorbidades.

Ao exame de admissão, encontrava-se em regular estado geral, desidratada (++/4+), com mucosas descoradas(++/4+), abdome ligeiramente distendido e doloroso à palpação. Pressão arterial de 90x60 mmHg e frequência cardíaca de 120 bpm.

Foi submetida à reposição volêmica, administração de vitamina K parenteral e suspensão da warfarina, porém sem melhora clínica significativa. No segundo dia de internação hospitalar (DIH), apresentou novo episódio de enterorragia e evoluiu com taquicardia, sudorese fria, dispneia e hipotensão arterial, sendo então encaminhada à Unidade de Terapia Intensiva. Os exames laboratoriais evidenciaram hemoglobina de 6,9 mg/dl e hematócrito de 22,2%.

Deu entrada na UTI em mau estado geral, confusa e agitada, descorada (+++/4+), com pele fria e sudoreica, livedo reticular cianose central e periférica. Apresentava ainda taquicardia, com frequência de 150 bpm, taquidispneia - 35 irpm, pulsos filiformes e hipotensão, com pressão arterial média de 50 mmHg, caracterizando um quadro de choque hipovolêmico grave.

Iniciou-se expansão volêmica agressiva, transfusão de 4 unidades de concentrado de hemácias, administração de vitamina K parenteral, suporte ventilatório não invasivo e monitorização. Solicitou-se nova avaliação laboratorial, de endoscopia digestiva alta (EDA) e video colonoscopia.

Paciente respondeu às medidas iniciais mantendo estabilidade hemodinâmica que possibilitou a realização de exames de imagem. Avaliação laboratorial seriada evidenciou melhora transitória e intermitente dos níveis de hemoglobina e hematócrito em resposta à administração de hemoderivados, mantendo níveis de hemoglobina entre 9,2 e 10,2 mg/ml e níveis de hematócrito em torno de 31%.

Em relação aos exames de imagem, nenhuma alteração foi encontrada na EDA. A videocolonoscopia detectou presença de conteúdo sanguinolento distribuído por todo o cólon, em maior quantidade no ceco, sendo visualizada saída de líquido sanguinolento pela válvula ileocecal, não transposta pelo aparelho. Reto e cólons com calibre, morfologia e distensibilidade e mucosa preservados, porém com dificuldade de visualização do padrão vascular submucoso devido à presença de sangue.

Com base nessas informações e com a suspeita de hemorragia oriunda do intestino delgado, decidiu-se por realizar uma arteriografia de vasos abdominais, com objetivo de identificar o local do sangramento e embolização do vaso responsável, todavia o vaso sangrante não foi identificado.

Após novo episódio de enterorragia apresentou piora do quadro hemodinâmico. Realizou-se nova expansão volêmica, transfusão de 3 unidades de concentrados de hemácias e 2 unidades de plasma fresco para correção da coagulopatia de consumo, porém sem alteração significativa do status hemodinâmico.

Iniciada, então terapia vasoativa com noradrenalina e indicado tratamento cirúrgico. À laparotomia exploradora foram visualizadas alças de intestino delgado com conteúdo sanguinolento e presença de numerosos divertículos de grandes dimensões em jejuno proximal contendo sangue em seu interior. Realizou-se ressecção de 110 cm de jejuno a partir de aproximadamente 50 cm do ângulo de Treitz, contemplando todos os divertículos e entero-enteroanastomose em plano único com fio seda 3.0.

No inventário da cavidade foram evidenciados ainda múltiplos nódulos hepáticos e pequena quantidade de líquido livre de natureza serosa. Durante o procedimento cirúrgico, a paciente recebeu uma unidade de concentrado de hemácias.



Figura 1- Divertículos Jejunaes (peça aberta).

No pós-operatório imediato, apresentou oligúria associada à piora dos níveis de ureia e creatinina, porém com *clearance* estimado em 70%. Desenvolveu quadro de acidose metabólica grave de origem láctica. Foi mantida em UTI com uso de droga vasoativa titulada por níveis pressóricos em ventilação mecânica invasiva e monitorização intermitente da saturação venosa de oxigênio (SVO2), pressão venosa central (PVC), lactato sérico e índices hematimétricos.



Figura 2- Divertículos Jejunaes (peça fechada).

Uma sonda nasogástrica foi mantida aberta desde o ato operatório e não exibiu débito significativo. Iniciado esquema antimicrobiano de ceftriaxone associado a metronidazol. Ainda que a hemorragia não tenha se repetido, evoluiu com piora gradual e progressiva do estado geral, choque séptico e disfunção de múltiplos órgãos e sistemas até o óbito 12 dias após a internação.

DISCUSSÃO

Divertículos de delgado são raros se comparados à doença diverticular colônica. Os divertículos jejunaes, como os relatados no caso, são ainda menos frequentes, sendo que, no intestino delgado, prevalecem os divertículos duodenais em até 70% dos casos. Sabidamente, existe uma alta associação entre a presença de divertículos jejunaes e diverticulose colônica²³.

O caso relata a ocorrência de diverticulose exclusivamente jejunal em uma mulher idosa, corroborando os dados da literatura no que diz respeito à sua prevalência nessa faixa etária, porém discordando em relação ao gênero e à associação entre as duas formas da doença.

Ao contrário da diverticulose colônica, a doença diverticular do intestino delgado é geralmente assintomática. Quando presentes, os principais sinais e sintomas são dor ou desconforto abdominal, diarreia, formação de enterólitos e quadro clínico de má absorção¹⁶. Suas complicações são raras – acometendo, no máximo, 15% dos pacientes^{13, 19} – e incluem vôlvo, obstrução intestinal, diverticulite, perfuração, abscesso e hemorragia digestiva²³. O sangramento pode ser discreto ou moderado, ocorrendo na forma de rajadas de sangue vivo nas fezes, hematociteza ou ainda sangramento abundante (enterorragia)⁵.

A hemorragia gastrointestinal baixa maciça, embora extremamente rara, tem sido associada a altas taxas de mortalidade. Isso ocorre em função de inúmeros fatores, que vão desde o manejo inadequado, com conduta terapêutica tardia, até o fato de que a hemorragia acomete principalmente pacientes idosos, geralmente portadores de comorbidades, como diabetes *mellitus*, insuficiência vascular, cardiopatias, nefropatias e neoplasias, preditoras de mau prognóstico⁵. Notadamente, o grande desafio no manejo inicial de um caso de hemorragia digestiva baixa é a determinação do local de sangramento.

Embora a maioria dos casos de HDB cesse espontaneamente, localizar a fonte sangrante pode ser crucial no caso de uma evolução desfavorável ou inesperada. Identificada a origem do sangramento, decide-se pela abordagem terapêutica mais adequada.

Essa etapa é fundamental para determinar a necessidade ou não de tratamento cirúrgico, além de direcionar a conduta operatória, evitando ressecções amplas ou intempestivas de um segmento intestinal não sangrante. Infelizmente a história clínica e o exame físico são pouco úteis para esse fim²³ e alguns exames que podem ser usados com essa finalidade diagnóstica incluem colonoscopia, angiografia mesentérica, cintilografia com hemácias marcadas Tc 99, endoscopia por duplo balão e, ainda, a cápsula endoscópica^{1,17}.

A endoscopia deve ser inicialmente utilizada para descartar possíveis hemorragias gastrointestinais altas de grande monta, não sendo capaz de visualizar porções mais distais do intestino delgado. Uma opção a essa limitação seria a utilização da endoscopia por duplo balão, sendo que existem alguns relatos de sucesso na identificação do local do sangramento através desse método endoscópico^{8,22}.

A colonoscopia é o exame de escolha na abordagem inicial das hemorragias digestivas baixas. Sua vantagem é a possibilidade de visualização de pontos hemorrágicos ativos de origem colônica, podendo, nesses casos, ser usada como método terapêutico²⁰.

Pode ainda sugerir que a origem do sangramento seja o intestino delgado quando não se consegue perceber nenhuma alteração em cólon ou quando se visualiza débito ativo proveniente da válvula ileocecal, como ocorreu no caso relatado.

Suas limitações relacionam-se com a impossibilidade de obtenção de imagens adequadas, como nas hemorragias volumosas em função da grande quantidade de sangue ou preparo inadequado do cólon, algo típico de situações de urgência clínica^{8,22}.

Outra opção de abordagem diagnóstica é a realização de uma arteriografia mesentérica. O exame, que consiste na injeção de contraste endovenoso através das artérias mesentéricas superior e inferior, é capaz de detectar pontos de sangramento com fluxo mínimo de 0,5 ml/min^{2,1,17}, via comprovação do escape de contraste para o lúmen intestinal.

Tem como vantagem a possibilidade de embolização dos vasos sangrantes por ela identificados, o que a torna também um método terapêutico, muito embora sua sensibilidade oscile entre 40 e 86%².

Entretanto, o sucesso diagnóstico da arteriografia está relacionado à presença de sangramento ativo no momento do exame, sendo essa uma de suas principais limitações. Possíveis complicações envolvem alergia e insuficiência renal, ambas relacionadas ao uso do contraste, sangramento no local da punção, embolia^{3,12} e risco de isquemia durante procedimento de embolização⁷.

No caso relatado, mesmo a paciente estando na vigência de sangramento e necessitando de transfusão sanguínea em taxas elevadas, a fonte de sangramento não foi encontrada, evidenciando que o método pode ser falho a depender da experiência do médico examinador.

Nos casos de insucesso diagnóstico com uso da colonoscopia e persistência do sangramento, pode-se optar pela obtenção de imagens dos vasos abdominais via cintilografia com hemácias marcadas. Neste exame, hemácias do próprio paciente são marcadas com um radioisótopo, o tecnécio (Tc-99) e posteriormente retransfundidas.

O paciente então é colocado em uma câmara nuclear que permite a detecção anatômica dessas hemácias marcadas radioativamente, sugerindo o local do sangramento gastrointestinal.

Como tais hemácias permanecem circulantes por pelo menos 48 horas, esse exame permite que o paciente seja monitorado por mais tempo, desde que estável hemodinamicamente, à procura do sangramento ativo cuja intermitência é uma das principais limitações de outros métodos, como a arteriografia.

Além dessa vantagem, a cintilografia consegue identificar sangramentos de menor débito, com fluxo estimado em 0,1 ml/min. ou 144 ml de sangue/dia, caso o sangramento seja contínuo¹⁸. Alguns estudos sugerem sensibilidade de 93% e especificidade de 95% para esse exame quando a taxa de sangramento está em torno de 0,2 ml/min²⁵. Deve-se apenas considerar que a cintilografia com hemácias marcadas tem

uma taxa de erro na localização do ponto de sangramento de 22%⁹. Não temos acesso a esse procedimento em nosso serviço, muito embora sua realização não estivesse indicada nesse caso devido à instabilidade hemodinâmica da paciente relatada.

A cápsula endoscópica surge como uma alternativa para identificação do foco de sangramento. Sua capacidade diagnóstica é significativamente maior em casos de hemorragia visível se comparada a casos de sangramento oculto, com sensibilidade variando de 81 a 85,1% e 58,3 a 67%, respectivamente.

Seus resultados podem não ser conclusivos além de estar contraindicada quando há suspeita de perfuração intestinal e em vigência de distúrbios da motilidade intestinal. Deve-se considerar também que muitos centros não têm acesso a tal método diagnóstico em função de seus custos relativamente altos, como em nosso serviço. Pacientes hemodinamicamente instáveis na vigência de enterorragia maciça devem ser submetidos à laparotomia de urgência.

Durante o ato operatório, além de minuciosa inspeção do delgado, deve-se realizar a manobra de compressão manual das alças delgadas na tentativa de detectar divertículos, que podem não ter sido visualizados em função de sua localização entre as folhas do mesentério.

Caso não se consiga visualizar a fonte de sangramento pela inspeção e demais manobras descritas, pode-se realizar uma enteroscopia total intraoperatória por meio de enterotomia.

Essa técnica permite 100% de visualização do intestino delgado e tem sido relacionada com taxas de eficácia superiores a 70% na abordagem de hemorragia digestiva de causa obscura⁶. Nosso serviço dispõe desse método e o endoscopista esteve presente durante o ato operatório, não sendo, porém, necessária sua realização pela nítida visualização do segmento sangrante.

Encontrada a fonte do sangramento, a ressecção do segmento sangrante com anastomose primária, como realizada no caso relatado, é o procedimento de escolha^{19, 15,10}.

CONCLUSÃO

A doença diverticular do intestino delgado é infrequente e suas complicações, embora raras, são associadas à alta gravidade. Como se apresenta de forma assintomática ou pouco típica, seu diagnóstico é feito de forma ocasional ou tardiamente durante uma complicação.

Vários métodos de imagem auxiliam no diagnóstico, porém a precisa localização da fonte de sangramento tem sido o principal tema de discussão da hemorragia digestiva como complicação da diverticulose de intestino delgado.

O tratamento cirúrgico tem sido adotado como método de escolha nos casos em que a hemorragia ocasione instabilidade hemodinâmica, ou quando não for possível abordar o foco sangrante por procedimentos minimamente invasivos.

Em resumo, relatamos um caso de HDB maciça em paciente idosa, acometida por comorbidade grave – neoplasia metastática – e em uso crônico de anticoagulante oral.

Apesar de a paciente ter recebido manejo considerado apropriado pela literatura, com acesso aos exames adequados, tratamento cirúrgico de escolha para o caso e sem evidências de ressangramento após o ato operatório, seu desfecho foi negativo.

Ressaltamos a dificuldade de se identificar, em tempo hábil, a fonte de sangramento do trato gastrointestinal, mesmo com o advento de a medicina nuclear e aprimoramento dos métodos diagnósticos de imagem, e as consequências desse problema. A doença diverticular de intestino delgado deve ser, portanto, amplamente estudada e o manejo de suas complicações periodicamente revisto para redução das taxas de mortalidade a elas relacionadas.

REFERÊNCIAS

1. Barnert J, Messmann H. Diagnosis and management of lower gastrointestinal bleeding. *Nat Rev GastroenterolHepatol*2009; 6: 637-646.
2. Cohn SM, Moller BA, Zieg PM, Milner KA, Angood PB: Angiography for preoperative evaluation in patients with lower gastrointestinal bleeding: are the benefits worth the risks? *Arch Surg* 1998; 133:50-5.
3. Colacchio TA, Forde KA, Patsos TJ, Nunez D. Impact of modern diagnostic methods on the management of active rectal bleeding. Ten year experience. *Am J Surg.* 1982;143(5):607-610.
4. Crace PP, Grisham A, Kerlakian G. Jejunal diverticular 2. disease with unborn enterolith presenting as a small bowel-obstruction: a case report. *AmSurg.* 2007;73(7): 703-5.
5. Damião AOMC, Feitosa F, Carlos AS, Hashimoto CL, Miszputen SJ. Diverticulose, doença diverticular e diverticulite. *RBM V67 Especial Como Diagnosticar e Tratar* 2010; 123-134.
6. Douard R, Wind P, Panis Y., *et al.* Intraoperative enteroscopy for diagnosis and management of unexplained gastrointestinal bleeding. *Am J Surg.* 2000;180:181-184.
7. El-Haddawi F, Civil ID: Acquired jejuno-ileal diverticular disease: a diagnostic and management challenge. *ANZ J Surg* 2003; 73:584-9.
8. Ell C, Remke S, May A, Helou L, Henrich R, Mayer G. The first prospective controlled trial comparing wireless capsule endoscopy with push enteroscopy in chronic gastrointestinal

- bleeding. *Endoscopy* 2002, 34:685-9.
9. Fallah MA, Prakash C, Edmundowicz S. Acute gastrointestinal bleeding. *Med Clin North Am* 2000, 84:1183-208.
 10. Gotian A and Katz S. Jejunal diverticulitis with localized perforation and intramesenteric abscess, *American Journal of Gastroenterology*, vol. 93, no. 7, pp. 1173-1175, 1998.
 11. Greenstein S, Jones B, Fishman EK, Cameron JL, Siegelman SS: Small-bowel diverticulitis: CT findings. *AJR Am J Roentgenol* 1986, 147:271-4.
 12. Koval G, Benner KG, Rösch J, Kozak BE. Aggressive angiographic diagnosis in acute lower gastrointestinal hemorrhage. *Dig Dis Sci.* 1987;32(3):248-253.
 13. Krishnamurthy S, Kelly MM, Rohrmann CA, Schuffler MD. Jejunal diverticulosis. A heterogenous disorder caused by a variety of abnormalities of smooth muscle or myenteric plexus. *Gastroenterology* 1983; 85: 538-547.
 14. Leão AB-HS, Lodeiro CRM, Leão GS, Kupski C. Diverticulite do intestino delgado, uma causa incomum de abdome agudo inflamatório. *Scientia Medica (Porto Alegre)* 2012; volume 22, número 1, p. 40-42.
 15. Mantas D, Kykalos S, Patsouras D, Kouraklis G. Small intestine diverticula: Is there anything new? *World J Gastrointest Surg* 2011 April 27; 3(4): 49-53.
 16. Peuter DB, Box I, Vanheste R, and Dymarkowski S. Small-bowel Diverticulosis: Imaging Findings and Review of Three Cases. *Gastroenterology Research and Practice* Volume 2009, Article ID 549853, 3 pages.
 17. Rodriguez HE, Ziauddin MF, Quiros ED, Brown AM, Podbielski FJ. Jejunal diverticulosis and gastrointestinal bleeding. *J ClinGastroenterol* 2001; 33: 412-414.
 18. Smith R, Copely DJ, Bolen FH. 99mTc RBC scintigraphy: correlation of gastrointestinal bleeding rates with scintigraphic findings. *AJR Am J Roentgenol.* 1987;148(5):869-874.
 19. Wilcox RD, Shatney CH: Surgical implications of jejunal diverticula. *South Med J* 1988, 81:1386-91.
 20. Wilkins D, Baird C, Pearson AN, Schade RR. Diverticular Bleeding. *American Family Physician* 2009, 80:977-983.
 21. Williams RA, Davidson DD, Serota AI, Wilson SE: Surgical problems of diverticula of the small intestine. *Surg Gynecol Obstet* 1981, 152:621-6.
 22. Yang CW, Chen YY, Yen HH, Soon MS: Successful double balloon enteroscopy treatment for bleeding jejunal diverticulum: a case report and review of the literature. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2009, 19:637-40.
 23. Yaqub S, Evensen BV, Kjellevoid K. Massive rectal bleeding from acquired. *World Journal of Emergency Surgery* 2011, 6:17.
 24. Yoon YS, Park IJ, Lee KH, *et al.* Should small bowel 3. diverticula be removed? *Korean J Gastroenterol.* 2004;44(5):275-9.
 25. Zuckier LS: Acute gastrointestinal bleeding. *SeminNucl Med* 2003, 33:297-311.