

## TÉTANO EM EQUINOS

ASSIS, Bianca Barbosa de. <sup>1</sup>  
MEDINA, Maria Fernanda Figueira. <sup>2</sup>  
KROLIKOWSKI, Giovanni. <sup>3</sup>

### RESUMO

O tétano é uma doença tóxica infecciosa e altamente fatal, causada pela neurotoxina produzida pelo *Clostridium tetani* em tecidos sob anaerobiose, desvitalizados e contaminados com terra ou excrementos. A enfermidade afeta humanos e animais domésticos, com maior ocorrência em equinos. A manifestação clínica ocorre por meio de rigidez muscular localizada inicialmente próximo a região da ferida e nos músculos de maior atividade como masseter e pescoço; hiperestesia, convulsões, prolapso da terceira pálpebra e, nos casos mais graves, parada respiratória. O diagnóstico baseia-se no exame clínico e no histórico do animal, enquanto o tratamento inclui antibióticos, relaxantes musculares, suporte nutricional, tratamento do foco da infecção e anulação da toxina residual. Devido à sua relevância para a saúde pública e impacto nos equinos, o estudo da doença é essencial para melhor compreensão e controle.

**PALAVRAS-CHAVE:** tétano, *Clostridium tetani*, equinos, hiperestesia

### 1. INTRODUÇÃO

O tétano é uma doença infecciosa e tóxico-infecciosa ocasionada pela neurotoxina produzida pela bactéria *Clostridium tetani*, amplamente presente no ambiente, especialmente em solos, fezes e matéria orgânica em decomposição. Essa enfermidade acomete diversas espécies animais, contudo apresenta maior incidência e gravidade em equinos, devido à maior exposição destes a ferimentos contaminados e ao ambiente onde vivem (RADOSTITS et al., 2007; THOMASSIAN, 2005). <sup>1</sup>A patogenia do tétano está associada à produção da tetanospasmina, uma neurotoxina que bloqueia os neurotransmissores inibitórios, provocando espasmos musculares intensos e rigidez generalizada, sintomas característicos do quadro clínico da doença (RAPOSO, 2001; PATINÕ, 1999).

Apesar de sua relevância clínica e econômica, o tétano não possui caráter epidêmico, manifestando-se geralmente de forma esporádica, demandando atenção contínua à profilaxia e manejo dos animais suscetíveis, sobretudo em regiões tropicais com condições ambientais favoráveis à sobrevivência do agente etiológico (AVANTE et al., 2016; CICCIO, 2010).

A vacinação com toxoide tetânico, aliada ao controle rigoroso das feridas, constitui a principal estratégia preventiva, enquanto o diagnóstico clínico precoce é fundamental para a rápida

<sup>1</sup> Estudante Universitário do Sexto Período Integral de Medicina Veterinária do Centro Universitário FAG. E-mail: [bbassis@minha.fag.edu.br](mailto:bbassis@minha.fag.edu.br)

<sup>2</sup> Estudante Universitário do Sexto Período Integral de Medicina Veterinária do Centro Universitário FAG. E-mail: [mffmedina@minha.fag.edu.br](mailto:mffmedina@minha.fag.edu.br)

<sup>3</sup> Professor do Curso de Medicina Veterinária do Centro Universitário FAG. E-mail: [kroli12@yahoo.com](mailto:kroli12@yahoo.com)

instituição do tratamento e melhora do prognóstico (RADOSTITS et al., 2007; THOMASSIAN, 2005).

## **2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA**

### **2.1 Etiologia**

A bactéria *Clostridium tetani* pertence à família Clostridiaceae. Tem sua forma esporulada e é altamente resistente e capaz de sobreviver no ambiente por anos, mesmo diante de métodos rotineiros de desinfecção. Essa resistência permite que os esporos permaneçam no solo, em fezes e em matéria orgânica em decomposição, constituindo uma importante fonte de infecção para os equinos. Sua destruição efetiva requer temperaturas superiores a 115°C por 20 minutos (Thomassian, 2005; Radostits, 2007). Em regiões tropicais, inclusive em solos de agropecuária, a presença do patógeno é ainda mais significativa (Avante et al., 2016).

A infecção ocorre geralmente pela penetração de esporos em feridas abertas ou lesões cutâneas, principalmente em ambientes anaeróbicos e tecidos desvitalizados. Nessas condições, os esporos germinam e passam à forma vegetativa, produzindo toxinas responsáveis pelos sinais clínicos observados (Megid & Ribeiro, 2016; Thadei, 2010). O *C. tetani* produz três toxinas principais: tetanospasmina, tetanolisina e uma toxina não-espasmogênica. A tetanospasmina é a mais relevante clinicamente atuando no sistema nervoso, bloqueando a liberação de neurotransmissores inibitórios como a glicina e o GABA, provocando hiperexcitabilidade neuromuscular, espasmos e rigidez muscular generalizada. A tetanolisina contribui para a necrose tecidual e a disseminação local da bactéria, enquanto a toxina não-espasmogênica está associada à hiperatividade autonômica do sistema simpático (Raposo, 2001).

Nos equinos, o tétano apresenta altas taxas de morbidade e letalidade, podendo alcançar até 80% dos casos não tratados. Essa suscetibilidade se deve à alta exposição a ferimentos e à presença frequente da bactéria em seus habitats naturais. A doença não ocorre de forma epidêmica, mas representa importante risco à saúde pública e grandes prejuízos ao setor produtivo (Avante et al., 2016; Lobato et al., 2013).

### **2.2 Epidemiologia**

O tétano ocorre em todas as partes do mundo inclusive áreas mais quentes, mas exceto em algumas tais como a seção montanhas rochosas nos EUA (Estados Unidos da América), onde

raramente se encontram microrganismos no solo (SMITH, 1994; STARRKRAMPF, 1999; REBHUN, 2000). A prevalência da doença é maior em zonas de clima tropical e subtropicais, com uma maior incidência nos meses de clima quente (CICCO, 2010). E especialmente, onde se observa a criação intensa de animais, como equinos, ovinos e bovinos (RAPOSO, 2001).

A doença é mais comum em equinos do que em outras espécies, já que a bactéria é encontrada em cerca de 40% das amostras de solos onde vivem os equinos, além de ser encontrada em fezes de animais e do homem, principalmente se esta estiver em estado de decomposição, sendo as outras espécies susceptíveis quando vivem juntas com estes animais. (RAPOSO, 2001; RADOSTITS et al., 2003).

Esporadicamente, o tétano pode ocorrer devido a ferimentos externos contaminados como umbigo mal curado ou por lesões internas ou, ainda, em forma de surtos, geralmente após práticas de manejo, submetendo vários animais às mesmas condições de contaminação como castrações, vacinações (RAPOSO, 2001). O reservatório do *C. tetani* é o intestino de diversos animais, como os cavalos, e os esporos são ubíquos no meio ambiente podendo contaminar qualquer tipo de ferimento (CASTRO et al., 2004). A letalidade em equinos varia, onde quase todos os animais morrem de forma aguda e em outras espécies a taxa de letalidade situa-se quase sempre ao redor de 50% (RADOSTITS et al., 2003).

### **2.3 Patogenia**

A principal via de entrada do *Clostridium tetani* é por meio de ferimentos, onde a bactéria permanece localizada, sem invadir tecidos adjacentes. A produção de neurotoxinas ocorre somente após a criação de um ambiente propício, especialmente com baixa concentração de oxigênio (FRASER, 1997; RAPOSO, 2001). Essa condição pode ser estabelecida logo após a contaminação, se o trauma for significativo, ou mesmo semanas depois, caso uma nova lesão ocorra no local já cicatrizado.

O microrganismo em si não apresenta capacidade de invasão ativa dos tecidos. Ele se multiplica na área infectada, geralmente composta por feridas abertas expostas à contaminação com solo ou em lesões cirúrgicas, liberando toxinas como a tetanolisina e a tetanospasmina, de elevada ação neurotóxica (THOMASSIAN, 2005).

Os esporos do *C. tetani* não se desenvolvem em tecidos normais, sendo necessária a presença de condições anaeróbias, geralmente causadas por grande acúmulo de terra ou corpos

estranhos, o que leva à necrose dos tecidos e redução do potencial redor local (STARRKRAMPF, 1999). Sob essas condições, os esporos germinam nos tecidos comprometidos, iniciando a produção da neurotoxina tetanospasmina, que penetra nas terminações nervosas periféricas motoras e migra rapidamente para o sistema nervoso central (SNC), especialmente para a medula espinhal e o bulbo, em um período de 16 a 24 horas. Os nervos cranianos motores, como os pares V e VII, são particularmente sensíveis, o que justifica o aparecimento de tremores precoces (OLIVEIRA, 2010).

A toxina tetânica atua nas sinapses neuromusculares, inibindo a liberação de neurotransmissores como a acetilcolina e provocando a desregulação da função dos neurônios inibitórios. Como consequência, há o surgimento de rigidez e espasmos (PATIÑO, 1999).

Quando absorvidas pelos nervos motores da área infectada, as neurotoxinas sobem até a medula espinhal, resultando na forma clínica conhecida como tétano ascendente. Caso a quantidade de toxina exceda a capacidade dos nervos locais de transportá-la, o excedente se dissemina pela linfa até atingir a corrente sanguínea e, posteriormente, o SNC, ocasionando o tétano descendente (RAPOSO, 2001).

## **2.4 Sinais clínicos**

A manifestação clínica do tétano em equinos está diretamente relacionada com a produção e absorção da tetanoespasmina, a neurotoxina responsável por provocar hiperexcitabilidade e rigidez muscular progressiva (Patinõ, 1999). Os sinais iniciais incluem hipertonia localizada nos músculos próximos ao local de infecção, especialmente na região do pescoço e da mandíbula, resultando em trismo — condição conhecida como “mandíbula travada” — e dificuldade de apreensão e mastigação dos alimentos (Thomassian, 2005).

Com o avanço da doença, observam-se espasmos musculares intensos desencadeados por estímulos mínimos, como som ou luz, além de rigidez generalizada, postura de “cavalete”, prolapso da terceira pálpebra, narinas dilatadas, cauda erguida (cauda em bandeira) e orelhas posicionadas verticalmente (Radostits et al., 2007). Esses sintomas resultam do bloqueio de neurotransmissores inibitórios, como GABA e glicina, o que leva a uma estimulação excessiva dos neurônios motores.

Em quadros mais graves, há comprometimento da musculatura respiratória, levando à dispneia, sudorese intensa, taquicardia e febre elevada. Esses sinais são frequentemente acompanhados por complicações como pneumonia, desidratação e fraturas vertebrais decorrentes de

espasmos severos. A morte geralmente ocorre entre 5 e 15 dias após os primeiros sintomas, em decorrência de insuficiência respiratória e desequilíbrios metabólicos (Zappa; Francisco, 2013).

## **2.5 Diagnóstico**

O diagnóstico é extremamente simples, se baseando sobretudo na apresentação clínica da doença, não havendo dificuldade em diferenciá-la de outros estados tetaniformes. Geralmente se apresenta após algum evento traumático ou cirúrgico, o que deve ser lembrado no atendimento clínico do animal (THOMASSIAN, 2005). Quanto ao diagnóstico laboratorial, geralmente se apresenta leucocitose, sendo o exame mais importante o cultivo anaeróbico do *C. tetani* (PATIÑO, 1999). O diagnóstico pode ser confirmado pela demonstração da toxina em tecidos e líquidos animais; para tanto utiliza-se o soro de animais afetados em estágios iniciais da doença. Tal prática não é muito utilizada (RAYMUNDO, 2010).

### **2.5.1 Diagnóstico Diferencial**

Nos estágios iniciais, o tétano pode ser confundido com outras enfermidades, tornando essencial uma anamnese e avaliação detalhada dos sinais clínicos (LIMA e tal., 2013). Entre as manifestações mais comuns destacam-se o espasmo muscular, a protusão da terceira pálpebra, além do histórico de ferimentos recentes – acidentais ou cirúrgicos – associado à ausência de profilaxia adequada contra o tétano. As principais doenças que podem ser confundidas com o tétano em sua fase inicial incluem: tetania hipocalcêmica, laminite aguda, paralisia periódica hipercalcêmica, miosite, meningite cerebrospinal, raiva, cólica e rabmiólise (THOMASSIAN, 2005; REED e BAYLY, 2016)

## **2.6. Tratamento**

A estabilização do paciente é um aspecto crucial do tratamento, sendo recomendado que o equino permaneça em um ambiente calmo e com pouca iluminação, evitando estímulos que possam desencadear contrações musculares involuntárias. Sedativos como acepromazina e diazepam são frequentemente empregados para reduzir a rigidez muscular e os episódios convulsivos. Além disso, a associação entre xilazina e diazepam pode ser utilizada em casos de difícil controle (SMITH, 2006).

A neutralização da toxina tetânica ainda é tema de debate, especialmente no que diz respeito à dose e à via de administração da antitoxina tetânica (TAT). Recomenda-se a aplicação de doses entre 5.000 UI e 50.000 UI, podendo ser administrada por via intravenosa, intramuscular ou subcutânea. O uso intratecal da TAT permanece restrito a investigações científicas, pois sua eficácia ainda não foi completamente elucidada (SILVA et al., 2010).

No suporte clínico, a instalação de um cateter intravenoso pode facilitar a administração de fluidoterapia, auxiliando na manutenção da hidratação do animal. Durante os períodos mais críticos, a nutrição pode ser realizada por meio de um tubo esofágico. A cama do estábulo deve ser bem forrada com material macio para minimizar o risco de úlceras de decúbito. Em equinos incapazes de se manter em estação, pode-se utilizar um sistema de sustentação, desde que não gere estresse excessivo ao animal (RADOSTITS, 2007).

A antibioticoterapia é essencial para eliminar a bactéria presente na lesão inicial. As principais opções incluem a penicilina G potássica (22.000–44.000 UI/kg, IV, de 3 a 4 vezes ao dia) e a penicilina G (22.000 UI/kg, IM, duas vezes ao dia). Nos casos em que há desenvolvimento de acidose metabólica, recomenda-se a administração intravenosa de bicarbonato de sódio a 5–10% (THOMASSIAN, 2006).

O prognóstico da enfermidade está diretamente relacionado à velocidade de progressão dos sinais clínicos, sendo desfavorável em quadros de rápida evolução e mais favorável nos casos de desenvolvimento gradual e sintomas moderados (RADOSTITS, 2007).

## **2.7 Profilaxia**

A profilaxia do tétano em equinos fundamenta-se na imunização regular e na adoção de rigorosos protocolos de higienização durante práticas de manejo, como procedimentos cirúrgicos e partos assistidos (QUEVEDO, 2015). A vacinação com toxoide tetânico constitui a estratégia preventiva mais eficaz, sendo amplamente utilizada em diversas espécies, incluindo os equinos. Para minimizar os riscos de infecção, é imprescindível a administração de doses de reforço antes de intervenções cirúrgicas, além da aplicação do soro antitetânico no momento ou logo após esses procedimentos (LOBATO, 2013).

Além do esquema vacinal convencional, a utilização da antitoxina tetânica é recomendada para equinos que apresentem ferimentos perfurantes ou lacerações extensas, associando-se a uma

limpeza minuciosa da lesão para evitar a proliferação do *Clostridium tetani*. Embora a imunidade conferida pela vacinação persista por mais de um ano, recomenda-se a revacinação anual com dose de reforço. Em éguas prenhas, é essencial a aplicação do reforço entre quatro e seis semanas antes do parto, assegurando a transferência passiva de anticorpos pelo colostro e proporcionando imunidade inicial ao potro. Em regiões onde a enfermidade apresenta alta incidência, todos os animais susceptíveis devem ser imunizados. O protocolo vacinal recomendado para potros inclui aplicações aos dois, três e seis meses de idade, seguidas de uma dose de reforço anual para garantir a manutenção da proteção ao longo da vida do animal (RADOSTITS, 2007).

## 2.8 Saúde Pública

O tétano ainda é um problema de saúde pública em diversas áreas que apresentam baixos índices de desenvolvimento humano e vacinação inadequada (MALLICK; WINSLET, 2004; BRASIL, 2005). Pode acometer os seres humanos por vários meios, como as infecções acidentais ocasionadas por feridas em contato com poeira, terra e excrementos, como por exemplo, lesões com materiais perfuro-cortantes, mordidas de animais, fraturas expostas e queimaduras. Esta doença também pode ocorrer no puerpério, nos abortos e em recém-nascidos através da contaminação do coto umbilical (BRASIL, 2005).

Os equinos estão sujeitos a diversas enfermidades, dentre elas as ocasionadas por infecções bacterianas, virais e também enfermidades transmitidas dos animais ao homem, as zoonoses (MATTHEWS, 2011). Estes animais estão principalmente expostos a agentes bacterianos zoonóticos como a leptospirose, o tétano, o mormo, além de enfermidades virais como a raiva, uma das doenças mais importantes para a saúde pública no Brasil e no mundo (MAPA, 2009).

A vacinação, tanto em seres humanos como em animais, é uma das medidas profiláticas mais eficientes. Porém, em relação aos animais, além da vacinação, os cuidados adequados no manejo contribuem para a diminuição da ocorrência desta doença. Tendo em vista a importância da realização precoce de tratamentos corretos e ainda, levando em consideração que a principal forma de diagnóstico é o reconhecimento do quadro clínico, um bom conhecimento sobre a doença quanto aos sinais clínicos, à patogenia, ao quadro epidemiológico e às medidas profiláticas tornam-se fundamentais para o controle da doença.

Do ponto de vista epidemiológico é importante o conhecimento das espécies animais que atuam como reservatórios e disseminadores para diferentes zoonoses. Dentre os fatores

fundamentais para a ocorrência de enfermidades, destacam-se aqueles ligados aos fatores socioeconômicos e às precárias condições de infraestrutura (PELISSARI et al., 2011).

### **3. METODOLOGIA**

O estudo se constitui em uma revisão bibliográfica descritiva, realizada a partir de fontes acadêmicas, incluindo artigos científicos, dissertações, teses e livros publicados nos últimos 20 anos, que abordam o tétano em equinos. As fontes foram obtidas em bases de dados especializadas nas áreas de medicina veterinária e saúde pública. A análise concentrou-se nos aspectos etiológicos, epidemiológicos, clínicos, diagnósticos, terapêuticos e profiláticos da doença, com o objetivo de consolidar o conhecimento atual e oferecer subsídios para o manejo clínico e a prevenção eficaz do tétano equino.

### **4. ANÁLISES E DISCUSSÕES**

O tétano em equinos é uma enfermidade de relevância clínica e econômica, especialmente em regiões tropicais onde o *Clostridium tetani* apresenta condições ambientais favoráveis para sua persistência. Os sinais clínicos típicos, como rigidez muscular, postura em cavalete e espasmos desencadeados por estímulos mínimos, são fundamentais para o diagnóstico precoce, o que é decisivo para o prognóstico do animal.

Feridas contaminadas e procedimentos com exposição a ambientes contaminados, combinados com falhas nos protocolos vacinais, são os principais responsáveis pela ocorrência da doença. Embora o tratamento clínico incluindo soro antitetânico, antibióticos e relaxantes musculares seja imprescindível, sua efetividade pode ser limitada devido à evolução rápida da doença e à dificuldade de controle dos espasmos (Riet-Correa et al., 2007).

Dessa forma, a profilaxia por meio da vacinação sistemática e do manejo adequado das feridas e dos ambientes destaca-se como a estratégia mais eficaz para prevenção e controle da enfermidade, apontando a necessidade de maior divulgação e conscientização entre os criadores e profissionais veterinários (Radostits et al., 2007; Avante et al., 2016).

### **5. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O tétano em equinos representa uma enfermidade de alta mortalidade quando não tratada de forma rápida e adequada. A prevenção eficaz por meio da vacinação regular e do manejo criterioso das feridas é fundamental para minimizar a incidência da doença. O diagnóstico clínico precoce aliado ao tratamento imediato contribui significativamente para a melhora do prognóstico e para a sobrevivência dos animais acometidos.

O fortalecimento das práticas profiláticas e o contínuo avanço científico são essenciais para o controle efetivo do tétano, promovendo a saúde animal e reduzindo os impactos econômicos decorrentes da doença.

## REFERÊNCIAS

AVANTE, M. G. et al. Tétano em um equino - relato de caso. **Revista Científica de Medicina Veterinária**, Rio de Janeiro, p. 1-9, 2016.

**BRASIL**. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de vigilância epidemiológica / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. 6. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2005. 816 p. (Série A. Normas e Manuais Técnicos).

CANAL, I. H.; LOPES, F. J. C.; CANAL, R. B. Tétano: também em animais de companhia. **Revista Nosso Clínico**, v. 9, p. 48-58, 2006.

**CASTRO, L.; GONÇALVES, G.; CATARINO, J.** Caracterização epidemiológica dos casos declarados de tétano. Oportunidades perdidas de vacinação. *Acta Med Port, Região Norte*, n. 17, p. 225-229, 2004

**CICCO, L. H. S.** **Doenças e afecções – Tétano.** Disponível em: <http://www.saudeanimal.com.br/tetano.htm>. Acesso em: 4 set 2025.

FRASER, C. M. **Manual Merck de Medicina Veterinária.** 7ª ed. São Paulo: Roca, 1997.

LOBATO, F. C. F. et al. Clostridioses dos animais de produção. *Veterinária e Zootecnia*, 2013; 20 (**Edição Comemorativa**): 2948.

MALICK, I. H.; WINSLET, M. C. A review of the epidemiology, pathogenesis and management of tetanus. *International Journal of Surgery*, v. 2, n. 2, p. 109-112, 2004.

MATTHEWS, J. B. Facing the threat of equine parasitic disease. *Equine Veterinary Journal*, v. 43, n. 1, p. 126-132, 2011.

**MEGID, J.; RIBEIRO, M. G.; PAES, A. C.** **Doenças infecciosas em animais de produção e de companhia.** 1 ed. Rio de Janeiro: Roca, 2016.

**PATIÑO, J. F.** **Manejo del Tétanos.** Oficina de Recursos Educativos, FEPAFEM, Colômbia, 1999.

QUEVEDO, Pedro de Souza. Clostridioses em ruminantes – revisão. *Revista Científica de Medicina Veterinária*, ISSN: 1679-7353, Ano XIII, Número 25, julho de 2015. Periódico Semestral.

RADOSTITS, O. M.; GAY, C. C.; BLOOD, D. C.; HINCHCLIFF, K. Tétano. In: Clínica Veterinária – Um tratado de doenças dos bovinos, ovinos, suínos, caprinos e equinos. São Paulo: Ed. Guanabara, p. 677-679, 2002.

RADOSTITS, O. M.; GAY, C. C.; HINCHCLIFF, K. W.; CONSTABLE, P. D. Veterinary Medicine: A textbook of the diseases of cattle, horses, sheep, pigs, and goats. 10th ed. Saunders Elsevier, Philadelphia, 2007. 2156 p.

RAPOSO, J. B. Tétano. In: RIET-CORREA, F. et al. Doenças de Ruminantes e Equinos. v. 1. 2. ed. São Paulo: Livraria Varela, p. 345-350, 2000.

RAPOSO, J. B. Tétano. In: RIET-CORREA, F.; SCHILD, A. L.; MÉNDEZ, M. C.; LEMOS, R. A. A. Doenças de ruminantes e equinos. 2 ed. São Paulo: Varela, 2001. p. 345-351.

RAYMUNDO, D. L. Estudo comparativo das clostridioses diagnosticadas no Setor de Patologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 2010. 72 f. Tese (Pós-Graduação em Ciências Veterinárias) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2010.

SILVA, A. A. et al. Uso de antitoxina tetânica por via intratecal e endovenosa no tratamento de tétano acidental em equino: relato de caso. Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária, Graça, v. 14, n. 8, p. 1-11, 2010.

SMITH, B. P. Moléstias do Sistema Nervoso. Tratado de Medicina Interna de Grandes Animais. v. 2. 1. ed. São Paulo: Ed. Manole Ltda, p. 1018-1021, 1994.

STARRKRAMPF, W. Infecção por Clostridium tetani. In: BEER, J. Doenças Infecciosas em Animais Domésticos – Doenças produzidas por bactérias e fungos e intoxicações. v. 2. 1. ed. São Paulo: Rocca, p. 250-254, 1999.

THOMASSIAN, A. Enfermidade dos Cavalos. 4. ed. São Paulo: Livraria Varela, p. 475-477, 2005.

ZAPPA, V.; FRANCISCO, L. S. Tétano em equinos – revisão de literatura. Medicine., 3. ed. St. Louis: Mosby, 2002, p. 995-998