

Abordagem fisioterapêutica em crianças com doença de Legg-Calvé-Perthes submetidas à instalação do artrodistrator: estudo de caso

A physical therapy approach to Legg-Calvé-Perthes disease in children submitted to artrodistractor equipment: a case study

Lilian Ramiro Felício¹ Ana Regina de Souza B. Barros² José Batista Volpon³

- 1 Fisioterapeuta; mestrandia do Programa de Pós-Graduação em Ortopedia, Traumatologia e Reabilitação da FMRP – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto /USP
- 2 Fisioterapeuta; Mestre em Bioengenharia pela FMRP/USP; Supervisora do Aprimoramento em Fisioterapia em Ortopedia e Traumatologia do HCFMRP/USP
- 3 Médico; Doutor em Ortopedia e Traumatologia; Prof. do Curso de Medicina da FMRP/USP

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Lilian Ramiro Felício
Av. São Judas Tadeu, 68
Vila Xavier
14810-104 Araraquara SP
e-mail: lilianrf@uol.com.br

DESCRITORES:

Crianças, Doença de Legg-Perthes/terapia, Próteses e implantes

KEYWORDS:

Children, Legg-Perthes disease/therapy, Prostheses and implants

Trabalho extraído de monografia para o curso de Aprimoramento em Fisioterapia em Ortopedia e Traumatologia do Hospital das Clínicas da FMRP/USP

ACEITO PARA PUBLICAÇÃO EM
05/05/04

Resumo: Este trabalho visou avaliar a proposta de um protocolo de tratamento fisioterapêutico em uma criança de 8 anos com doença de Legg-Calvé-Perthes, submetida à instalação do artrodistrator. O protocolo de tratamento foi realizado duas vezes por semana durante os sete meses de acompanhamento do paciente, que permaneceu cinco meses com o equipamento. O tratamento fisioterapêutico constituiu-se de exercícios para ganho de amplitude de movimento (ADM) e função muscular. A goniometria do quadril e do joelho foi feita em três momentos (antes da instalação, duas semanas após a instalação do artrodistrator e oito semanas após a retirada do aparelho); a prova de função muscular foi feita duas semanas e oito semanas após a retirada do artrodistrator. Os achados radiológicos realizados quatro semanas após a instalação e oito semanas após a retirada do artrodistrator indicaram manutenção do espaço articular pelo aparelho durante todo o tratamento fisioterapêutico. Os resultados mostram uma sensível melhora na ADM de quadril e joelho e na função muscular do membro afetado com o tratamento fisioterapêutico, sugerindo que este pode exercer um papel importante na recuperação funcional de crianças com Legg-Calvé-Perthes submetidas à instalação do artrodistrator.

ABSTRACT: This study was designed to evaluate a physical therapy treatment (PTT) in a eight-year old male child with Legg-Calvé-Perthes disease submitted to artrodistractor equipment, used to perform head femur distraction. Protocol treatment was applied twice a week for seven months, during five of which the child submitted to the PTT was using the equipment. PTT consisted of range of motion (ROM) exercises and hip and knee strength muscle training. Hip and knee ROM measurements were registered at three moments (pre-installation, two weeks after equipment installation and eight weeks after artrodistractor removal) and muscle strength was verified two and eight weeks after artrodistractor removal. Radiographic images were taken four weeks after installation and eight weeks after removal of the artrodistractor, showing joint space preservation. Results indicate improvement of ROM values and hip and knee muscle strength in the affected limb after PTT. According to results, physical therapy programs can be effective for rehabilitation of Legg-Calvé-Perthes children submitted to artrodistractor equipment.

Introdução

O quadril é uma articulação de suporte de carga – e, também, uma das regiões mais acometidas em crianças e adolescentes por lesões diversas¹. Doenças que causam alterações nessa articulação acabam por afetar as atividades da vida diária (AVD) de seus portadores. O quadril é ainda uma das articulações mais afetadas por lesões de natureza múltipla e de etiologia desconhecida, como é o caso da doença de Legg-Calvé-Perthes, sobre cujo tratamento fisioterapêutico existem poucas pesquisas^{2,3}.

A doença de Legg-Calvé-Perthes, descrita inicialmente em 1910, é hoje definida como uma doença autolimitante do quadril, caracterizada por necrose isquêmica ou avascular de um dos núcleos de ossificação da cabeça femoral^{3, 4, 5, 6}.

A faixa etária de incidência da doença de Perthes é muito restrita, ocorrendo com maior frequência entre os 4 e 8 anos, variando dos 2 aos 13 anos de idade. Essa patologia tem maior incidência entre meninos, na proporção de 4:1, sendo a raça branca a mais acometida^{3,5,7}. O quadro clínico apresentado é de dor no quadril irradiada para a região ântero-medial do joelho ipsilateral, claudicação e limitação dos movimentos de quadril e, posteriormente, dos movimentos de joelho^{3,4,5}. O diagnóstico precoce deve ser feito por meio de história e exame físico, pois na fase inicial pode não haver alterações radiográficas⁴.

Em 1997, foi desenvolvido no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo um modelo de fixador externo articulado específico para o quadril de crianças com doença de Legg-Calvé-Perthes. Esse fixador externo, chamado artrodistrator, tem a capacidade

de aplicar a diástase na articulação coxofemoral, diminuindo a sobrecarga dessa articulação e melhorando a circulação na cabeça femoral^{1,8}. O artrodistrator consiste em um aparelho feito de uma liga metálica de cobre e zinco (latão) e alumínio, apresentando alguns componentes

em aço inoxidável; é constituído basicamente de dois eixos articulados por um rolamento; entre esses eixos é interposto um segmento distrator, de modo que uma peça possa girar em relação a outra, aproximando ou afastando as extremidades do aparelho (Figura 1).

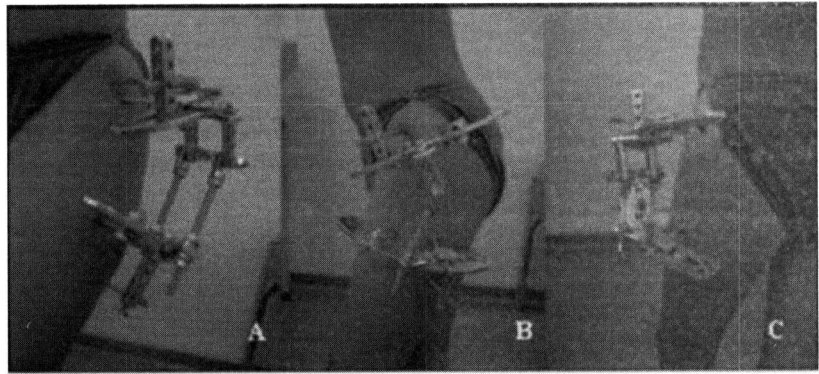


Figura 1 Fotografia de paciente com doença de Legg-Calvé-Perthes submetido à instalação do artrodistrator nas vistas anterior (A), lateral (B) e posterior (C)

A instalação do artrodistrator é feita com o paciente a 30° de abdução de quadril, verificando-se a centralização da cabeça femoral. O equipamento é externamente posicionado para que seu segmento distrator coincida com o centro de movimento do quadril. A haste distal do artrodistrator é fixada na diáfise femoral com três pinos de Schanz, e a haste proximal fixada com três pinos de Schanz na região supra-acetabular do osso ilíaco^{1,8} (Figura 2).

A retirada do fixador externo é programada para quando houver reossificação em torno de 50% da área necrótica da epífise femoral, principalmente na área do pilar lateral^{1,8}. Volpon *et al.*¹ relataram que, mesmo após a retirada do artrodistrator, foi observada grande retração da musculatura adutora de quadril.

Godoy Jr. e Luzo⁴ observaram complicações associadas ao tratamento da doença de Legg-Calvé-Perthes, dentre as quais rigidez ar-



Figura 2 Imagem radiográfica da região do quadril mostrando a fixação do artrodistrator pelos pinos de Schanz na região supra-acetabular do osso ilíaco e na diáfise femoral

ticular no quadril e joelho, atrofia muscular e osteoporose. Assim, a fisioterapia, atuando junto ao paciente com doença de Legg-Calvé-Perthes, pode prevenir e minimizar possíveis complicações causadas por essa doença.

Em relação ao tratamento de crianças com doença de Legg-Calvé-

Perthes submetidas à instalação do artrodistrator, não foram encontrados na literatura consultada estudos que discutissem uma abordagem fisioterapêutica. Os tratamentos fisioterapêuticos relatados referem-se àqueles realizados em crianças submetidas a tratamento conservador ou à osteotomia de Salter e enfatizam o ganho de amplitude do movimento (ADM) do quadril; no entanto, esses tratamentos conservadores, ao evitar a descarga do peso corporal sobre o membro inferior afetado, restringem o paciente ao leito^{3,4,7}. Assim, no caso de crianças submetidas a tratamentos conservadores, estas só podem iniciar tardiamente o treino de marcha com carga progressiva, após a liberação de carga pelo ortopedista. No caso de pacientes submetidos à instalação do artrodistrator, a liberação da carga durante o treino de marcha é feita de maneira precoce pelo ortopedista.

O objetivo deste trabalho foi avaliar, por meio de goniometria e testes de função muscular, os efeitos de um programa fisioterapêutico para crianças com doença de Legg-Calvé-Perthes submetidas à instalação do artrodistrator. Neste protocolo o treinamento de marcha com carga progressiva e ganho de trofismo muscular³ só foi iniciado após a liberação de carga pelo ortopedista.

Metodologia

Foi selecionada uma criança do sexo masculino, submetida ao tratamento cirúrgico de instalação do artrodistrator, com 8 anos de idade. O paciente foi encaminhado ao Setor de Reabilitação do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo pela equipe médica de ortopedia pediátrica desse hospital, para uma avaliação funcional pré-

operatória e para início do tratamento no décimo dia após a instalação do artrodistrator.

O tempo de permanência desse paciente com o artrodistrator foi de cinco meses. O paciente foi submetido a exames radiológicos quatro semanas após a instalação do artrodistrator e oito semanas após sua retirada.

No setor de Reabilitação, o paciente foi submetido a uma avaliação funcional pós-instalação do artrodistrator; foi iniciado o tratamento fisioterapêutico duas vezes por semana, tendo sido acompanhado por sete meses.

O protocolo fisioterapêutico proposto visou melhorar a funcionalidade dos membros inferiores e recuperar a ADM e a função dos músculos das articulações do quadril e joelho³. Os exercícios incluídos no protocolo fisioterapêutico de cada sessão foram:

- Alongamento muscular de: quadríceps femoral, bíceps femoral, semitendíneo, semimembranáceo, flexores de quadril (iliopsoas), sendo incluídos, após a retirada do artrodistrator, os alongamentos de rotadores medial e lateral de quadril, visto que o fixador externo não permitia movimentos no plano transversal. Foram realizadas cinco repetições de cada alongamento mantendo cada exercício por 30 segundos⁹.
- Exercícios isométricos para os músculos quadríceps femoral, glúteo máximo e glúteo médio, abdutores e adutores de quadril, sendo realizadas três séries de 15 repetições para cada exercício.
- Após a retirada do artrodistrator, foram adicionadas aos exercícios de fortalecimento (Straight Leg Rise – SLR) as tornozelas com carga de 1Kg para todos os movimentos, sendo mantidos o número de séries e repetições. Os exercícios na cadeia

extensora de joelho foram realizados com carga de 3 Kg e os exercícios em cadeia cinética fechada para quadríceps femoral (agachamento) foram realizados com aumento progressivo da flexão de quadril e joelho. Cada exercício foi realizado em três séries de 15 repetições.

- O treino proprioceptivo foi iniciado após a liberação da marcha com descarga total de peso feita pela equipe médica responsável, e realizado durante 20 minutos. Consistiu em atividades de corrida, saltos com apoio bipodal e unipodal, em colchonetes, atividades recreativas (com bola) em colchonetes e atividades em tábuas proprioceptivas.

A evolução do paciente foi observada por meio da realização de goniometria de quadril e joelho e provas de função muscular. As goniometrias foram feitas nas articulações dos quadris normal e afetado durante os movimentos de flexão/extensão, abdução/adução e rotação medial/rotação lateral. As provas de função muscular foram realizadas para os seguintes grupos musculares: quadríceps femoral, iliopsoas, extensores, abdutores, adutores, rotadores medial e lateral de quadril. Não foram realizadas avaliações no período em que o paciente se encontrava com o artrodistrator, devido ao peso que o equipamento exerce sobre o quadril e às limitações de movimento que este causa.

O controle por goniometria de quadril e joelho foi feito em três períodos do tratamento (pré-instalação do artrodistrator, duas semanas após instalação e oito semanas após a retirada do artrodistrator), utilizando um goniômetro universal Carci, segundo Marques¹⁰. As provas de função muscular foram realizadas duas semanas e oito semanas após a retirada do artrodistrator, segundo Kendall¹¹.

Resultados

A avaliação funcional pré-instalação do artrodistrator mostrou que o paciente apresentava contratura em adução e flexão, claudicação e dor aguda no quadril, fatores estes que limitavam ou impediam a marcha sem o uso de andador ou muleta.

A flexão do quadril afetado apresentou melhora, atingindo valores equiparáveis aos do membro contralateral após o tratamento. No período pré-instalação do artrodistrator, o paciente não realizava extensão de quadril; após oito semanas de retirada

do artrodistrator, com o programa de reabilitação, o paciente alcançou 15° de extensão de quadril (Tabela 1).

No período pré-instalação do artrodistrator, os movimentos de adução e abdução do quadril afetado encontravam-se bastante limitados, se comparados aos realizados pelo membro normal; entretanto, foram observados aumentos na ADM de abdução e adução após o tratamento fisioterapêutico pós-retirada do equipamento (Tabela 1).

As rotações medial e lateral foram os movimentos mais afetados pela doença de Legg-Calvé-Perthes no paciente, que realizava com grande

dificuldade esses movimentos no período anterior à instalação do artrodistrator; esses movimentos eram bloqueados pelo artrodistrator. Com a retirada do equipamento associada ao tratamento fisioterapêutico, foi observada uma evolução para 30° na rotação medial e 30° para rotação lateral do quadril (Tabela 1).

A avaliação funcional identificou uma redução na ADM do joelho ipsilateral ao quadril afetado, tanto em flexão quanto em extensão. Com o tratamento fisioterapêutico, o paciente apresentou, após a retirada do artrodistrator, ADM de joelho de 130° de flexão e 0° de extensão (Tabela 2).

Tabela 1 ADM em graus (°) de quadril normal e afetado nos períodos pré-instalação do artrodistrator ("Pré"), duas semanas após instalação do artrodistrator ("2com") e oito semanas após retirada do artrodistrator ("Pós")

Quadril	Amplitude de movimento (°)																	
	Flexão			Extensão			Abdução			Adução			Rotação int.			Rotação Ext.		
	Pré	2com	Pós	Pré	2com	Pós	Pré	2com	Pós	Pré	2com	Pós	Pré	2com	Pós	Pré	2com	Pós
membro normal	90	90	90	20	20	20	45	45	45	30	30	30	20	20	30	45	30	50
membro afetado	60	25	90	0	0	15	25	20	30	10	0	25	5	0	30	15	0	30

Tabela 2 ADM em graus (°) do joelho afetado do paciente, nos períodos pré-instalação do artrodistrator, duas semanas pós-instalação e oito semanas pós retirada do artrodistrator

	ADM do joelho afetado (°)		
	Pré-instalação	2 semanas instalação	Pós-retirada
Flexão	60	50	130
Extensão	0	-10	0

A avaliação da função muscular foi feita em dois momentos (na 2ª e na 8ª semanas após a retirada do artrodistrator). Na 2ª semana, foi observado grau 3 no quadríceps femoral, iliopsoas, extensores e abdutores de quadril, enquanto os músculos adutores e rotadores do quadril apresentaram grau 2. Na 8ª semana, ou seja, após o tratamento fisioterapêutico, todos os grupos musculares do membro afetado testados mostraram grau 5 (normal) de função muscular.

Oito semanas após a retirada do artrodistrator, o paciente encontrava-se deambulando sem auxílio de órteses, realizando suas atividades de vida diária sem dificuldades.

Nos achados radiográficos do paciente pode-se observar a manutenção do espaço articular conseguido pelo equipamento durante todo o tra-

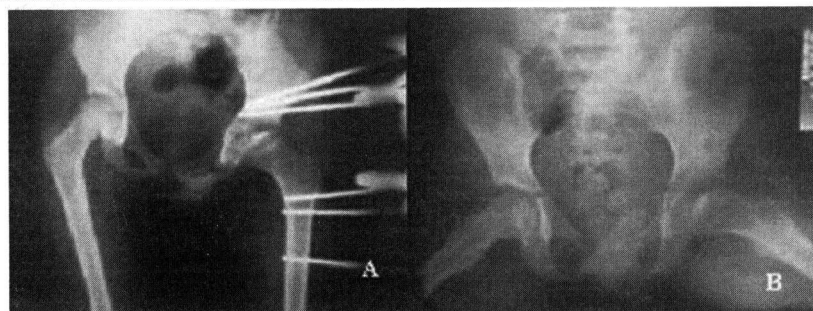


Figura 3 Achados radiográficos do paciente no período de quatro semanas após instalação do artrodistrator (A) e no período de quatro semanas após a retirada do artrodistrator com o paciente em abdução (B). Pode-se observar a manutenção do espaço intra-articular do quadril e a cabeça femoral pouco achatada

tamento, bem como a reossificação da cabeça femoral levemente achatada (Figura 3).

Discussão

A doença de Legg-Calvé-Perthes afeta indivíduos em desenvolvimento, e representa um desafio pelo seu poder lesivo¹. Autores relatam que crianças com doença de Legg-Calvé-Perthes apresentam quadro clínico inicial de dor no quadril e joelho, redução na ADM articular, principalmente nos movimentos de rotação medial, e abdução do quadril^{3,4,12}. Na tentativa de acelerar o processo de reossificação da cabeça femoral e minimizar as complicações inerentes ao quadro do tratamento conservador e da osteotomia de Salter, foi desenvolvido o artrodistrator¹.

A indicação do artrodistrator como forma de tratamento da doença de Legg-Calvé-Perthes é controversa: alguns autores relatam que, apesar da aceleração no processo de revascularização do núcleo de ossificação, os resultados clínicos obtidos com o uso do artrodistrator foram semelhantes àqueles encontrados com a osteotomia de Salter, discutindo assim a permanência do artrodistrator nos pacientes com Legg-Calvé-Perthes e as infecções repetitivas^{8,13}. Por outro lado, apesar das possibilidades de intervenção cirúrgica, estatísticas estadunidenses mostram que 50% dos quadris afetados evoluem bem sem tratamento cirúrgico¹².

Wang *et al.*¹⁴ analisaram os resultados obtidos em 141 quadris tratados com métodos conservadores (gesso em dupla abdução) e cirúrgicos (osteotomia varizante e osteotomia de Salter). Os autores concluíram, por meio de avaliações radiográficas, que não houve diferença sig-

nificativa entre esses tratamentos quanto à esfericidade da cabeça femoral. Também se observa na clínica fisioterapêutica que crianças submetidas ao tratamento conservador, com gesso de dupla abdução, e a osteotomia de Salter, evoluem com rigidez articular de quadril e joelho e atrofia musculares, por se submeterem a longo período de restrição ao leito, além de não deambularem durante o tratamento.

O uso do artrodistrator, considerado um tratamento cirúrgico, também pode levar a alterações funcionais importantes. Segundo Lima⁸, alguns pacientes desenvolveram contratura em adução fixa de quadril durante o uso do artrodistrator e, apesar de o equipamento ser articulado, algumas crianças desenvolveram importante rigidez articular. Segundo esse autor, essas crianças tiveram acompanhamento fisioterapêutico somente na fase hospitalar durante a deambulação; e propõe que uma abordagem fisioterapêutica ambulatorial poderia amenizar ou evitar essa limitação.

Como observado neste estudo, o paciente com doença de Legg-Calvé-Perthes submetido ao artrodistrator também evoluiu com redução inicial da ADM de quadril e joelho com a colocação do artrodistrator, porém com melhora da amplitude de movimento e função muscular durante o tratamento fisioterapêutico e após a retirada do artrodistrator. Também é positiva a melhora verificada pela avaliação funcional e o retorno da marcha sem auxílio de órtese. Portanto, levando em consideração as complicações da doença de Legg-Calvé-Perthes e da instalação do artrodistrator, verifica-se a importância da abordagem fisioterapêutica.

Na literatura consultada não foram encontrados trabalhos que discuti-

sem efeitos de um protocolo de tratamento fisioterapêutico em crianças com doença de Legg-Calvé-Perthes submetidas à instalação do artrodistrator; apenas Lima⁸ sugere, como mencionado, que uma abordagem fisioterapêutica poderia minimizar as complicações advindas do uso do artrodistrator. Considerando os resultados deste estudo, pode-se sugerir que uma abordagem fisioterapêutica em pacientes submetidos à instalação do artrodistrator é fundamental para uma boa evolução funcional do paciente.

Um fator importante para o prognóstico é a idade em que é diagnosticada a doença de Legg-Calvé-Perthes, pois crianças menores de 6 anos apresentam boa evolução e possuem menor deformidade residual da cabeça femoral; já crianças entre 6 e 8 anos apresentam resultados pouco satisfatórios com o tratamento conservador e as crianças acima de 9 anos têm prognóstico ruim, observando-se a cabeça femoral não esférica nesses pacientes¹². Em concordância com esses dados, Joseph *et al.*¹⁵ relatam, em seu estudo com três adolescentes com doença de Legg-Calvé-Perthes submetidos ao tratamento conservador, uma evolução pior que as encontradas em crianças menores de 9 anos. Os autores relatam que os pacientes apresentaram grande restrição de movimentos, evoluindo em três anos para uma artroplastia total de quadril. No caso aqui em estudo, verifica-se que a instalação do artrodistrator no paciente de 8 anos, associada à abordagem fisioterapêutica, levou a uma boa evolução funcional.

Algumas dificuldades foram observadas durante o tratamento fisioterapêutico: o paciente apresentou repetidas infecções durante o período de permanência com o artrodistrator, ficando em média duas semanas sem tratamento fisioterapêutico a cada

episódio de infecção, devido à febre e ao aumento da dor e edema no local dos pinos de Schanz; além disso, o peso exercido pelo aparelho sobre o membro inferior afetado levava a dificuldades na realização dos exercícios. Assim, sugere-se que materiais mais leves sejam utilizados na confecção do artrodistrator, o que poderia beneficiar os pacientes durante a realização da fisioterapia e em suas AVDs.

Assim, o paciente acompanhado no Setor de Reabilitação do Hospital

das Clínicas de Ribeirão Preto retornou às suas AVDs na 8ª semana após a retirada do artrodistrator, com ADM e função muscular no lado afetado semelhantes ao contralateral. Dessa maneira, sugere-se que o programa de tratamento fisioterapêutico pode contribuir com melhoras substanciais na qualidade de vida do paciente submetido à instalação do artrodistrator, pois se observou uma evolução funcional satisfatória, demonstrando a importância da fisioterapia para o tratamento de crianças com doença de Legg-Calvé-

Perthes submetidas à instalação do artrodistrator.

Conclusão

Este trabalho conclui que a instalação do artrodistrator, seguida do protocolo de tratamento fisioterapêutico aqui apresentado, exerceu um papel importante na recuperação funcional do paciente com a doença de Legg-Calvé-Perthes, favorecendo o aumento da função muscular e restauração da ADM normal no membro afetado.

Referências

1. Volpon JB, Lima RS, Shimano AC. Tratamento da forma ativa da doença de Legg-Calvé-Perthes pela artrodiástase. *Rev Bras Ortop* 1998 Jan.; 33(1): 8-14.
2. Behman N. The hip. In: Behman N. *Textbook of Pediatrics*. 16.ed. Philadelphia: Saunders; 2000. p.2076- 84.
3. Santili C. Doença de Legg-Perthes-Calvé. In: Herbert S, Xavier R et al. *Ortopedia e Traumatologia: princípios e prática*. 2.ed. Porto Alegre: Artmed; 2003. p.305-20.
4. Godoy Jr. RM, Luzo MCM. Doença de Legg-Calvé-Perthes: afecções do quadril; diagnóstico e tratamento atual em ortopedia traumatologia. São Paulo: Lemos; 1999. fasc.1. p.6-16.
5. Weinstein SL. Quadril pediátrico. In: Weinstein SL, Buckwalter JA. *Ortopedia de Turek: princípios e suas aplicações*. São Paulo: Manole; 2000.
6. Rang M. Perthes Disease. In: Wenger DR, Rang M. *The art and practice of children's orthopaedics*. New York: Raven Press; 1993. p.297-328.
7. MacEwen GD, Bunnell WP, Ramsey PL. La cadera. In: MacEwen GD, Bunnell WP, Ramsey PL. *Ortopedia pediátrica*. Buenos Aires: Panamericana; 1986.
8. Lima RS. Desenvolvimento de fixador externo para aplicação de artrodiástase com tratamento de doença do quadril da criança, com ênfase na doença de Legg-Calvé-Perthes. Ribeirão Preto; 1997. [Dissert. Mestrado – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/ USP].
9. Madding SW et al. Effect of duration of passive stretch on hip abduction range of motion. *J Orthop Sports Phys Ther* 1987; 8: 409.
10. Marques AP. *Manual de goniometria*. São Paulo: Manole; 2004.
11. Kendall FP, McCreary EK, Provance PG. *Músculos: provas e funções*. São Paulo: Manole; 1995.
12. Weinstein SL. Legg-Calvé-Perthes Syndrome. In: Morrissy RT, Weinstein SL (eds.) *Lovell and Winter's Pediatric Orthopaedics* 5.ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. v.2. p.?-?.
13. Kocaoglu M, Kilicoglu OI, Goksan SB, Cakmak M. Ilizarov fixator for treatment of Legg-Calvé-Perthes disease. *J Pediatr Orthop* 1999 Oct.; 8(4): 276-81.
14. Wang L, Bowen JR, Puniak MA, Guille JT, Glutting J. An evaluation of various methods of treatment for Legg-Calvé-Perthes. *Clin Orthop* 1995 May; 314: 225-33.
15. Joseph B, Mulpuri K, Varghese G. Perthe's disease in the adolescent. *J Bone Joint Surg Br* 2001 July; 83(5): 715-20.