CAPÍTULO

38

A Glândula Mamária

Aspectos Anatômicos da Glândula Mamária

1 As células secretoras de leite da glândula mamária desenvolvem-se através da proliferação do epitélio dentro de estruturas ocas chamadas alvéolos
2 A maior parte do leite que se acumula antes da mamada ou da ordenha é armazenada nos alvéolos, mesmo que os animais tenham grandes áreas para estocagem do leite, conhecidas como cisternas
3 Um sistema suspensor envolvendo o úbere das vacas permite ao animal conduzir grande quantidade de leite

Controle da Mamogênese

1 O desenvolvimento inicial da glândula mamária é programado pelo mesênquima embrionário
2 A proliferação do sistema de ductos mamários começa na puberdade com os ductos sob controle de estrógenos, do hormônio do crescimento e de esteróides adrenais, ao passo que os alvéolos estão sob controle da progesterona e da prolactina

Colostro

1 A secreção de leite antes do parto (sem remoção) resulta na formação do colostro
2 A ingestão do colostro é importante por causa da imunidade passiva que ele confere pela presença de altas concentrações de imunoglobulinas
3 O espaço de tempo em que as imunoglobulinas podem ser absorvidas através do intestino está limitado às primeiras 24 a 36 horas de vida
4 Os lipídeos (particularmente a vitamina A) e as proteínas (caseínas e albuminas) estão em alta concentração no colostro; os níveis de carboidratos (lactose) são baixos

Lactogênese

1 A prolactina, inibida pela dopamina e estimulada pelo peptídeo intestinal vasoativo, é o mais importante hormônio envolvido no processo da síntese do leite, ou lactogênese; o hormônio do crescimento também é importante para a lactogênese
2 A liberação de gordura para o leite a partir da célula alveolar envolve a constrição da membrana plasmática ao redor da gota de gordura; a gordura dispersa-se no leite como gotículas
3 As proteínas e a lactose do leite são liberadas das células alveolares pelo processo de exocitose

Remoção do Leite

1 A remoção eficiente do leite requer a liberação de oxitocina, que promove contração das células musculares que circundam os alvéolos (células mioepiteliais) com a conseqüente entrada do leite nos ductos e cisternas
2 O leite removido durante a mamada ou pela ordenha manual é aprisionado na cisterna da teta e forçado para fora, enquanto aquele removido por ordenhadeira mecânica se move por sucção
3 As reservas de carboidratos são satisfatórias em neonatos únicos ou gêmeos, mas são baixas em neonatos de ninhadas; assim, no primeiro caso, eles podem prolongar o intervalo entre amamentações, ao contrário dos do segundo caso

Composição do Leite

1 As gorduras são as mais importantes fontes de energia do leite
2 A lactose, composta de glicose e galactose, é o principal carboidrato do leite de mamíferos
3 As principais proteínas do leite são chamadas caseínas e são encontradas no coalho

O Ciclo da Lactação

1 O pico máximo da produção de leite ocorre 1 mês após o parto em vacas leiteiras, seguido por declínio lento; a produção de leite normalmente cessa aos 305 dias de lactação, para que o animal possa preparar a glândula mamária para a próxima lactação
2 A lactação pode ser induzida por administração hormonal (estrógenos e progesterona) e estimulada pelo hormônio do crescimento e por exposição aumentada ao fotoperíodo

Doenças Associadas com a Glândula Mamária

1 As principais enfermidades que afetam a glândula mamária diretamente são a mastite (predominante no gado leiteiro) e as neoplasias (predominantes em cadelas não-castradas)

2 As principais condições que envolvem a glândula mamária, embora indiretamente, são a transferência passiva de anticorpos aglutinantes de hemácias pela ingestão de colostro (eqüino) e a hipocalcemia decorrente da drenagem transitória de cálcio que acompanha o início da lactação (gado leiteiro) ou durante a lactação (cadela)

Os animais que pertencem à classe dos *mamíferos* são caracterizados pelo corpo basicamente coberto de pêlos, são vivíparos, e não ovíparos (exceto os monotremos) e, no que diz respeito a este capítulo, amamentam suas crias através do uso de estruturas denominadas *glândulas mamárias*. A capacidade dos mamíferos de amamentar suas crias através da secreção das glândulas mamárias durante a primeira parte da vida após o parto proporcionou a esses animais a vantagem da sobrevivência. Como a estratégia reprodutiva dos mamíferos envolve, em geral, a produção de poucas crias, em comparação com répteis, anfíbios e aves, as glândulas mamárias lhes possibilitaram ser mais eficientes na nutrição de seus filhotes. As classes de animais que põem ovos, tais como peixes, répteis e anfíbios, dependem de fatores ambientais favoráveis para a nutrição dos filhotes; as proles costumam ser vulneráveis a tais variações ambientais. Os mamíferos jovens não necessitam de dentes para o processo de *sucção* e assim podem nascer em estado relativamente maduro, embora com maxilares e mandíbula imaturos, o que facilita a passagem da cabeça durante o parto. O desenvolvimento dos dentes coincide com a necessidade de consumir outros alimentos além do leite.

ASPECTOS ANATÔMICOS DA GLÂNDULA MAMÁRIA

As Células Secretoras de Leite da Glândula Mamária Desenvolvem-se Através da Proliferação do Epitélio Dentro de Estruturas Ocas Chamadas Alvéolos

O ectoderma embrionário é a origem das glândulas mamárias. O ectoderma mamário é representado primeiramente por espessamentos lineares paralelos na parede abdominal ventral. A continuidade da crista que se forma limita-se a um número apropriado de *botões mamários* a partir dos quais a parte funcional da glândula mamária será desenvolvida.

O *parênquima* da glândula mamária, ou células secretoras de leite, desenvolve-se através da proliferação das células epiteliais provenientes do cordão mamário primário. As células epiteliais finalmente formam estruturas ocas circulares chamadas *alvéolos*, que são unidades secretoras fundamentais de leite na glândula mamária (Fig. 38.1). Paralelamente a esse desenvolvimento, uma grande área de epitélio surge na superfície, ou seja, as *tetas*, que são as conexões externas com o sistema secretor de leite situado internamente. Nos machos, embora se desenvolvam algumas tetas, o cordão mamário primário subjacente não se prolifera em tecido glandular.

A Maior Parte do Leite Que se Acumula Antes da Mamada ou da Ordenha É Armazenada nos Alvéolos, Mesmo Que os Animais Tenham Grandes Áreas para Estocagem do Leite, Conhecidas como Cisternas

Os sistemas de ductos conectam os alvéolos com as tetas, ou mamilos, permitindo ao leite passar da área de formação para a área de liberação (tetas). Os ductos podem convergir até que haja apenas um único ducto por glândula, que apresenta uma abertura através da teta, ou mamilo, tal como ocorre nos bovinos, caprinos e ovinos. Dois ductos principais e com aberturas associadas ocorrem nas éguas e porcas, enquanto na gata e na cadela existem 10 ou mais aberturas na teta, cada uma representando glândulas separadas (Fig. 38.2). A vaca e a cabra apresentam áreas especializadas para armazenar o leite, chamadas cisternas, que estão localizadas na parte ventral da glândula e nas quais os ductos se esvaziam (Fig. 38.3). Isto possibilita à vaca sintetizar e armazenar quantidades de leite maiores do que seria esperado. Apesar de tal adaptação, é importante lembrar que a maior parte do leite presente na hora da ordenha está armazenada dentro do sistema de ductos da glândula mamária.

As glândulas mamárias desenvolvem-se tipicamente com estruturas pares. O número de pares nos animais domésticos varia de uma nas cabras, nas éguas e nas ovelhas e duas na vaca até sete a nove nas porcas. A posição das glândulas mamárias varia nos animais: são torácicas em primatas; estendem-se ao longo do tórax e do abdome em gatas, cadelas e porcas; e são inguinais na vaca, na cabra e na égua. Nas espécies domésticas como a vaca, a cabra, a égua e a ovelha, os pares de glândulas mamárias estão intimamente justapostos; a estrutura resultante é chamada

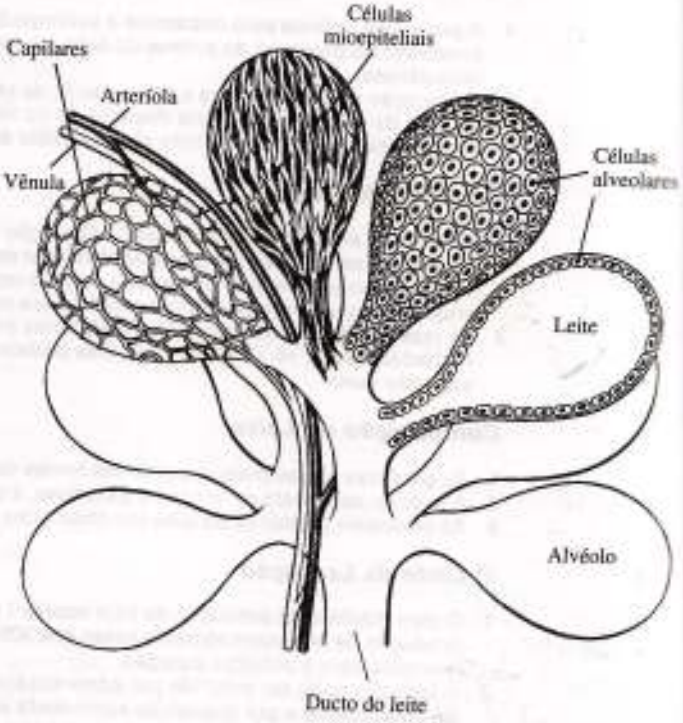

Fig. 38.1 Diagrama de um grupo de alvéolos na glândula mamária de uma cabra. (De Cowie AT: Lactation. *In* Austin CR, Short RV [eds]: Hormonal Control of Reproduction. Reproduction in Mammals, Vol. 3, 2.ª ed. Cambridge, Cambridge University Press, 1984, pp. 195-231.)

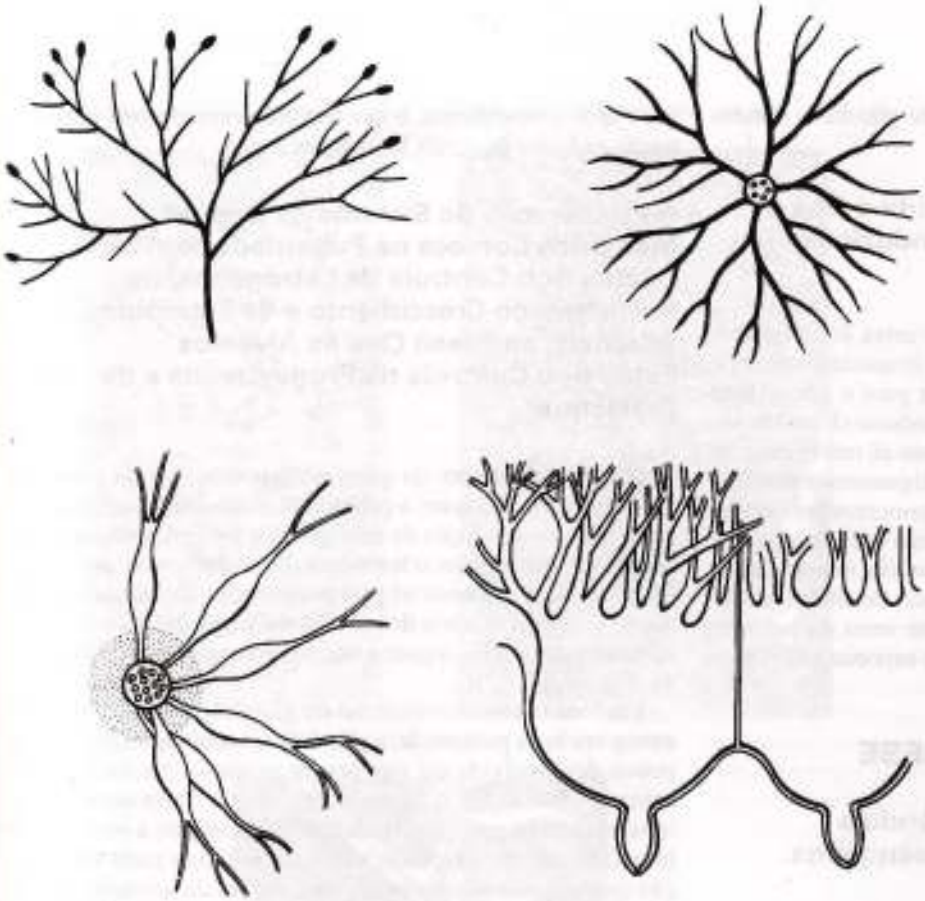

Fig. 38.2 Diagrama que mostra quatro diferentes arranjos de sistema de ductos mamários. (De Cowie AT: Lactation. *In* Austin CR, Short RV [eds]: Hormonal Control of Reproduction. Reproduction in Mammals, Vol. 3, 2.ª ed. Cambridge, Cambridge University Press, 1984, pp. 195-231.)

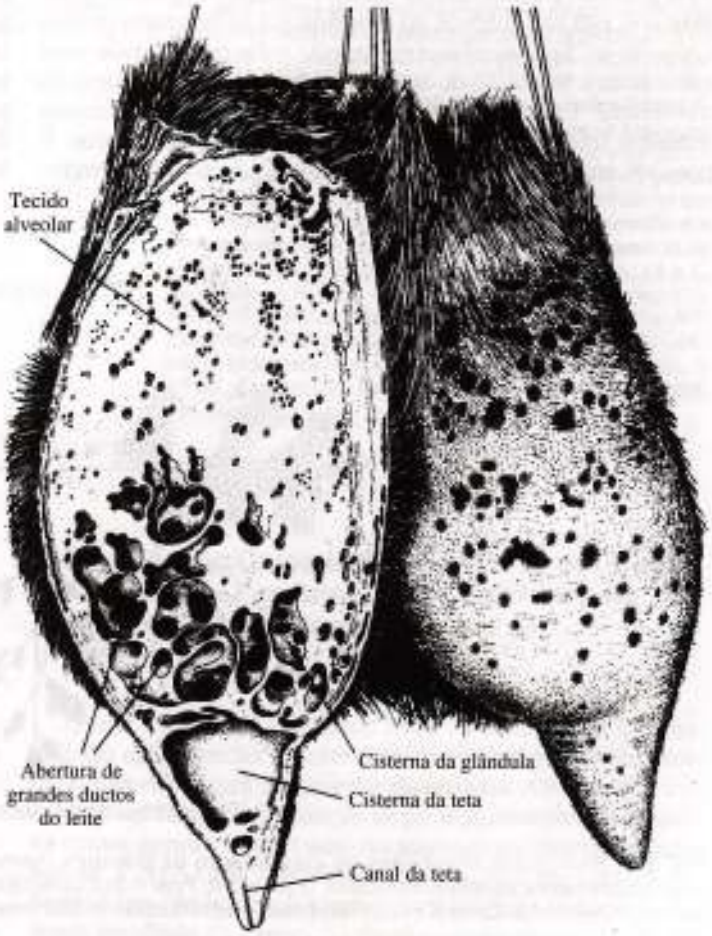

Fig. 38.3 Úbere de uma cabra no qual parte da glândula mamária esquerda foi seccionada verticalmente para mostrar o denso tecido alveolar, a cisterna da glândula com os ductos maiores se abrindo no seu interior, a cisterna da teta e o canal da teta. (De Cowie AT: Lactation. *In* Austin CR, Short RV [eds]: Hormonal Control of Reproduction. Reproduction in Mammals, Vol. 3, 2.ª ed. Cambridge, Cambridge University Press, 1984, pp. 195-231.)

úbere. Na vaca, por exemplo, dois pares de glândulas (quatro quartos) compõem o úbere.

Um Sistema Suspensor Envolvendo o Úbere das Vacas Permite ao Animal Conduzir Grande Quantidade de Leite

Uma das adaptações anatômicas importantes do úbere que permite às vacas leiteiras carregar grandes quantidades de leite é o desenvolvimento de sistema suspensor para o úbere. Este sistema consiste no ligamento suspensor mediano (formado entre os pares de glândulas mamárias) composto de tecido conjuntivo que se origina da túnica abdominal. O ligamento suspensor lateral (não-elástico), que se origina dos ligamentos pré-púbico e subpúbico, penetra na glândula lateralmente em vários níveis para se tornar parte da rede de tecido conjuntivo intersticial do úbere. Não é raro se encontrar vacas leiteiras de alta produção com úberes contendo mais de 20 kg de leite antes da ordenha. Se não existisse o ligamento suspensor para suportar tal peso, as glândulas mamárias cairiam ao solo.

CONTROLE DA MAMOGÊNESE

O Desenvolvimento Inicial da Glândula Mamária É Programado pelo Mesênquima Embrionário

O desenvolvimento fetal da glândula mamária está sob controle genético e endócrino. O desenvolvimento inicial do botão mamário está sob controle do mesênquima embrionário (tecido conjuntivo). Se o mesênquima mamário for transportado para outra área, a formação do botão mamário ocorrerá no local do transplante. Embora pouco se saiba sobre o desenvolvimento mamário fetal, não parece estar controlado por hormônios. É possível, entretanto, haver glândulas mamárias ativamente secretoras após o nascimento, o que tem sido causado pela administração exógena de certos hormônios à mãe.

A Proliferação do Sistema de Ductos Mamários Começa na Puberdade com os Ductos Sob Controle de Estrógenos, do Hormônio do Crescimento e de Esteróides Adrenais, ao Passo Que os Alvéolos Estão Sob Controle da Progesterona e da Prolactina

O desenvolvimento da glândula mamária na vida pós-parto começa em paralelo com a puberdade. A atividade cíclica ovariana resulta na produção de estrógenos e progesterona. O estrogênio, juntamente com o hormônio do crescimento e os esteróides adrenais, é responsável pela proliferação do sistema de ductos. O desenvolvimento dos alvéolos a partir das extremidades terminais dos ductos requer a adição de progesterona e prolactina (Fig. 38.4).

Embora o desenvolvimento da glândula mamária comece com o início da puberdade, a glândula mantém-se relativamente pouco desenvolvida até que ocorra gestação. Na maioria dos animais domésticos, o desenvolvimento do úbere normalmente se evidencia próximo da metade da gestação; a secreção de leite freqüentemente começa durante a última parte da gestação (principalmente por causa do aumento da secreção da prolactina) e resulta na formação do colostro (o colostro é discutido mais à frente). Ao final da gestação, a glândula mamária ter-se-á transformado de uma estrutura principalmente de elementos de estroma (tecido conjuntivo) em outra estrutura cheia de células alveolares que são sintetizadoras ativas e secretoras de leite. Grupos de alvéolos adjacentes formam lóbulos que são posteriormente agrupados em estruturas maiores chamadas *lobos*. Faixas de tecido conjuntivo delimitam os lóbulos e os lobos (Fig. 38.5).

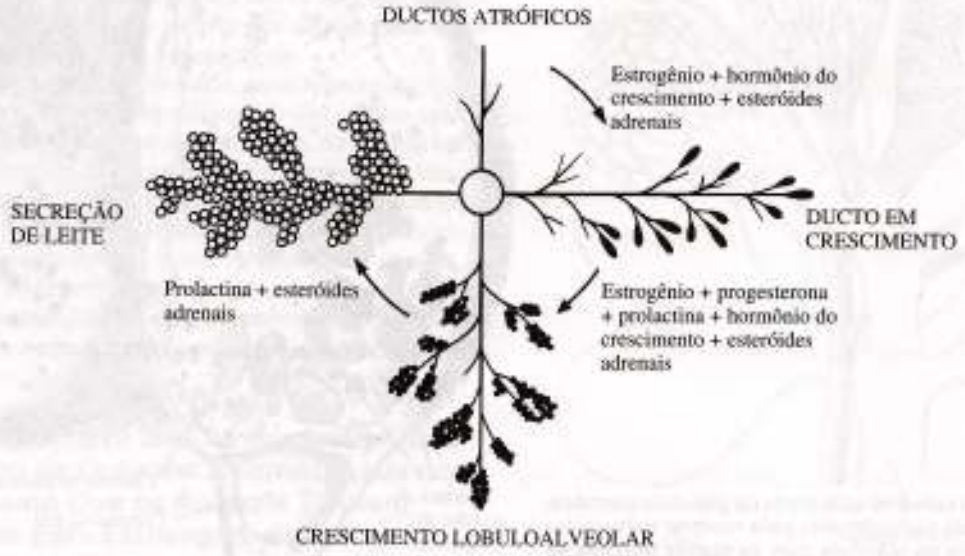

Fig. 38.4 Hormônios envolvidos no crescimento da glândula mamária e no início da secreção de leite na rata hipofisectomizada, ovariectomizada e adrenalectomizada. (Lyons WR: Proc R Soc Lond [Biol] 149: 303-325, 1958.) (De Cowie AT: Lactation. *In* Austin CR, Short RV [eds]: Hormonal Control of Reproduction. Reproduction in Mammals, Vol. 3, 2.ª ed. Cambridge, Cambridge University Press, 1984, pp. 195-231.)

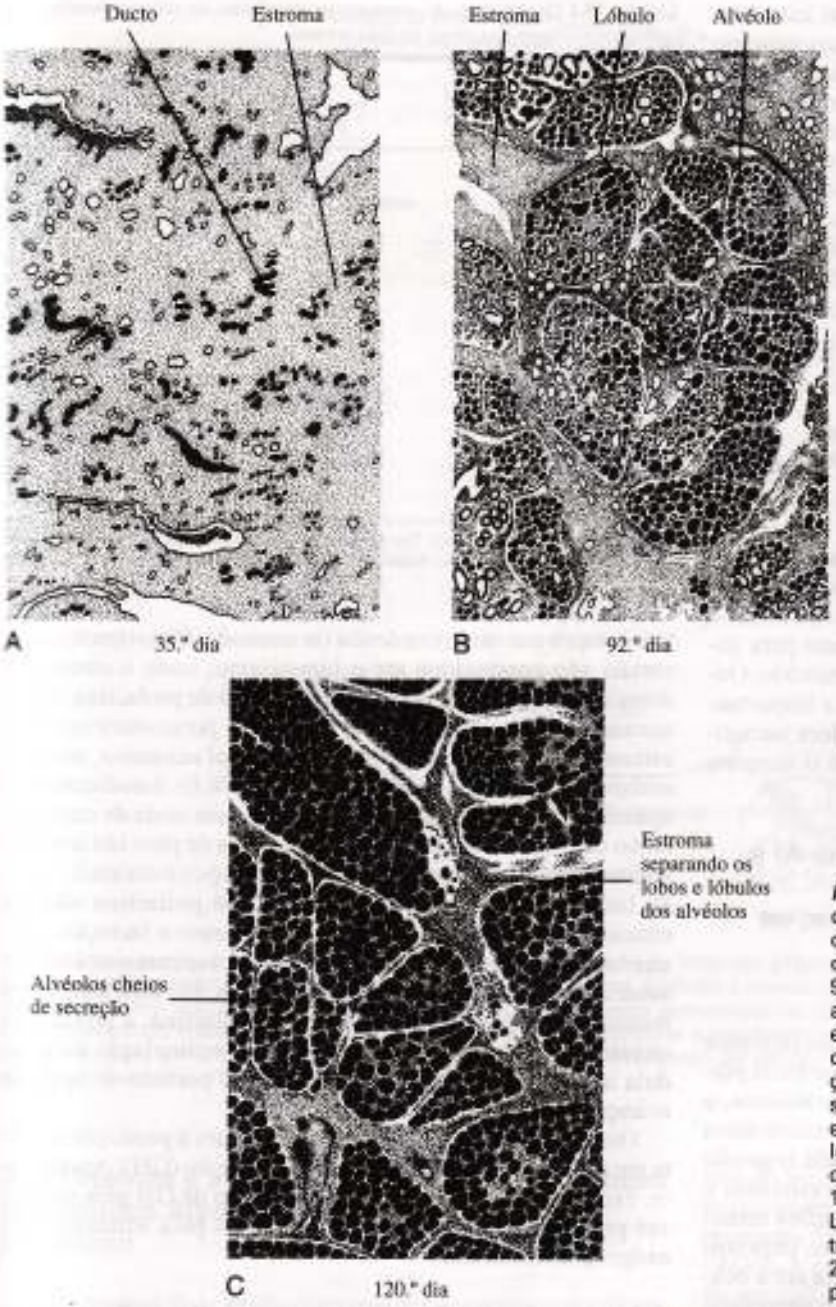

Fig. 38.5 Cortes da glândula mamária da cabra em três diferentes estágios durante a gestação (a gestação é de cerca de 150 dias). No 35.° dia de gestação, notar as pequenas coleções de ductos dispersos pelo estroma. No 92.° dia de gestação, os lóbulos dos alvéolos formam, agora, os grupos conhecidos como lobos; a secreção está presente no interior de alguns alvéolos e há considerável quantidade de estroma. No 120.° dia de gestação, os lóbulos dos alvéolos estão quase totalmente desenvolvidos; os alvéolos estão cheios de secreção e o estroma está reduzido a estreitas faixas separando os lóbulos e faixas espessas separando os lobos. (*A* e *C*, de Falconer IR [ed]: Lactation. London, Butterworths, 1970; *B*, dados não publicados.) (De Cowie AT: Lactation. *In* Austin CR, Short RV [eds]: Hormonal Control of Reproduction. Reproduction in Mammals, Vol. 3, 2.ª ed. Cambridge, Cambridge University Press, 1984, pp. 195-231.)

COLOSTRO

A Secreção de Leite Antes do Parto (Sem Remoção) Resulta na Formação do Colostro

O leite formado antes do parto é denominado *colostro*. Sua formação representa um processo secretório no qual a lactogênese ocorre na ausência da remoção do leite. A *lactação*, entretanto, não pode ter lugar até que a gestação chegue ao seu final. Isto se deve aos efeitos inibidores da progesterona e de estrogênios sobre a secreção do leite, fatores esses que são removidos no momento do parto ou pouco antes dele.

A Ingestão do Colostro É Importante por Causa da Imunidade Passiva Que Ele Confere pela Presença de Altas Concentrações de Imunoglobulinas

Quando o colostro é formado antes do parto, certas substâncias são concentradas durante o processo. A ingestão de colostro é importante para o bem-estar do neonato. Além de nutrir, o colostro tem importante função na proteção temporária e passiva contra agentes infecciosos. As *imunoglobulinas* (imunoglobulina A; IgA) são produzidas na glândula mamária pelos plasmócitos (derivados dos linfócitos B originários do intestino) como resultado da exposição do organismo materno a certos

microrganismos. As imunoglobulinas têm acesso ao leite através da migração dos plasmócitos de tecidos de locais adjacentes. As imunoglobulinas estão altamente concentradas no colostro, e pelo consumo deste os neonatos podem receber imunidade passiva contra experiências patogênicas vividas pela mãe. Isto permite ao jovem receber imediata proteção contra organismos ambientais. Os neonatos de todos os animais domésticos adquirem anticorpos pela ingestão de colostro. A absorção de anticorpos através do leite em animais domésticos contrasta com a situação de outras espécies, incluindo seres humanos, coelhos e cobaias, nas quais uma quantidade significativa de anticorpos é transferida ao feto através da placenta.

O Espaço de Tempo em Que as Imunoglobulinas Podem Ser Absorvidas Através do Intestino Está Limitado às Primeiras 24 a 36 Horas de Vida

Os neonatos normalmente têm um tempo limitado (24 a 36 horas) durante o qual as imunoglobulinas (proteínas) podem ser absorvidas através do intestino. Assim, a alimentação com o colostro dentro deste período de tempo é importante para garantir a transferência de imunoglobulinas ao recém-nascido. Outros fatores antimicrobianos encontrados no leite e importantes para a proteção contra o desenvolvimento de flora bacteriana entérica incluem lisozimas, lactoferrina e o sistema lactoperoxidase.

Os Lipídeos (Particularmente a Vitamina A) e as Proteínas (Caseínas e Albuminas) Estão em Alta Concentração no Colostro; os Níveis de Carboidratos (Lactose) São Baixos

O colostro é uma rica fonte de nutrientes, especialmente de *vitamina A*, além das imunoglobulinas. A transferência placentária de vitamina A é limitada nos animais domésticos, e bezerros e leitões possuem níveis particularmente baixos desta vitamina ao nascer. Tal deficiência é corrigida pela ingestão de colostro. Os lipídeos e as proteínas, incluindo *caseínas* e *albuminas*, também estão presentes em concentrações relativamente altas no colostro. Uma exceção é a *lactose*, cuja síntese é significativamente inibida pela progesterona até a ocasião do parto. Não obstante, no momento do parto o suprimento de leite ao recém-nascido é suficiente (alto conteúdo de proteína, gordura e vitamina A) e protetor (imunoglobulinas). (Quadro 38.1)

Quadro 38.1 Quantidades de componentes escolhidos do colostro bovino como percentagem dos níveis no leite normal

Componente	Dias Após o Parto 0	3	5
Matéria seca	220	100	100
Lactose	45	90	100
Lipídeos	150	90	100
Minerais	120	100	100
Proteínas			
Caseína	210	110	110
Albumina	500	120	105
Globulina	3.500	300	200
Vitaminas			
A	600	120	100
Caroteno	1.200	250	125
E	500	200	125
Tiamina	150	150	150
Riboflavina	320	130	110
Ácido pantotênico	45	110	105

De Jacobson NL, McGilland AD: The mammary gland and lactation. *In* Swenson MJ (ed): Dukes' Physiology of Domestic Animals, 10.ª ed. Ithaca, Cornell University Press, 1984.

LACTOGÊNESE

A Prolactina, Inibida pela Dopamina e Estimulada pelo Peptídeo Intestinal Vasoativo, É o Mais Importante Hormônio Envolvido no Processo da Síntese do Leite, ou Lactogênese; o Hormônio do Crescimento Também É Importante para a Lactogênese

A *prolactina* desempenha importante função na secreção do leite, ou *lactogênese*. Ela é liberada quando da manipulação da teta sempre que ocorre ordenha ou mamada. Os estímulos sensoriais são conduzidos até o hipotálamo, onde a síntese de *dopamina*, o principal inibidor da secreção de prolactina, é bloqueada enquanto os neurônios *do núcleo paraventricular* são estimulados a produzir o *peptídeo intestinal vasoativo*, um estimulante da liberação de prolactina (Fig. 38.6). Imediatamente após o início da retirada do leite, ocorre uma onda de curta duração de secreção de prolactina; os valores de pico são normalmente atingidos dentro de trinta minutos após o estímulo inicial. Isto sugere que as principais ondas de prolactina não são eliciadas com base num horário para manter a lactação, porque os intervalos de 12 horas de liberação, como ocorre em associação com a ordenha de vacas leiteiras, são suficientes para manter a lactogênese. As respostas à prolactina, a julgar pela quantidade de hormônio liberado após a estimulação da glândula mamária, diminuem à medida que o período de lactação avança.

Outro hormônio principal necessário para a produção de leite em ruminantes é *o hormônio do crescimento* (GH). Atualmente, existe um interesse considerável no uso de GH para promover produção de leite adicional em vacas pela administração exógena do hormônio.

A Liberação de Gordura para o Leite a Partir da Célula Alveolar Envolve a Constrição da Membrana Plasmática ao Redor da Gota de Gordura; a Gordura Dispersa-se no Leite como Gotículas

A síntese e a liberação do leite pelas células epiteliais alveolares é um processo fisiológico extraordinário. (Fig. 38.7). As células alveolares sintetizam gorduras, proteínas e carboidratos e expulsam os produtos para dentro do lúmen dos alvéolos. As gotículas de gordura acumulam-se inicialmente no citoplasma basal das células e, então, se movem para o ápice, onde as gotículas se projetam para o interior alveolar. A membrana celular contrai-se próximo da base da gotícula de gordura, até que a gordura se disperse no leite em menores porções, envolvida pelas membranas celulares; as gotículas freqüentemente contêm porções de citoplasma celular.

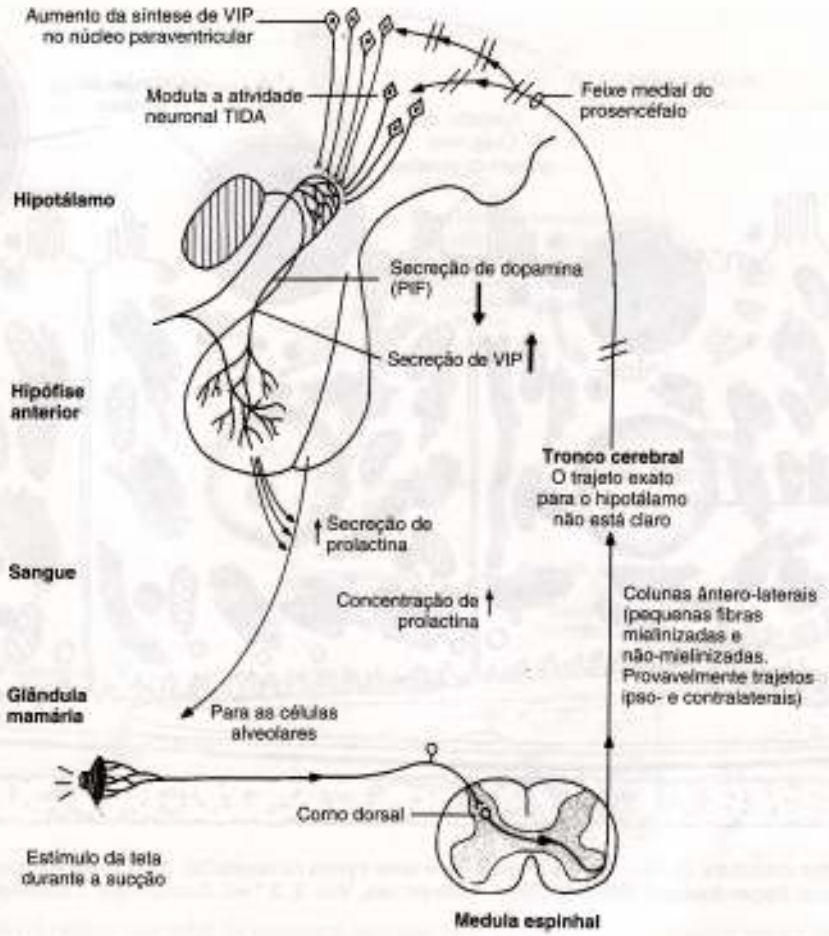

Fig. 38.6 Vias somatossensoriais do reflexo induzido pela sucção da teta para a liberação de prolactina. O trajeto exato obtido pela informação sensorial entre tronco cerebral e hipotálamo é especulativo. Embora a atividade neuronal tuberoinfundibular (TIDA) da dopamina seja modulada como resultado da chegada deste impulso de origem somatossensorial, a atividade secretora aumentada dos neurônios que contêm peptídeo intestinal vasoativo (VIP) no núcleo paraventricular é provavelmente crucial no sentido de determinar a secreção de prolactina durante a mamada. PIF, fator inibidor da prolactina. (Adaptado de Johnson M, Everitt B: Essential Reproduction, 3.ª ed. London, Blackwell Scientific, 1988.)

As Proteínas e a Lactose do Leite São Liberadas das Células Alveolares pelo Processo de Exocitose

As proteínas do leite são sintetizadas no retículo endoplásmico; as moléculas de caseína passam ao aparelho de Golgi, onde são fosforiladas e transformadas em micelas dentro das vesículas de Golgi. A lactose também é sintetizada dentro das vesículas de Golgi e é liberada juntamente com as proteínas do leite. Os processos de extrusão de proteínas e carboidratos são diferentes daquele da gordura; as vesículas de Golgi fundem-se com a membrana celular, e a liberação de proteínas e carboidratos ocorre por meio de *exocitose*. Embora não se tenha certeza de como as células realizam o ciclo de síntese e extrusão, ele pode ocorrer duas vezes ao dia, particularmente em vacas leiteiras que são ordenhadas duas vezes ao dia.

REMOÇÃO DO LEITE

Para que a lactogênese possa ser mantida, o leite deve ser retirado da glândula mamária por mamada ou ordenha. Se o leite não for removido dentro de 16 horas em vacas leiteiras, a síntese do leite pode ser suprimida. Como indicado previamente, a maior parte do leite contida no úbere de uma vaca leiteira no momento da ordenha está localizada dentro dos ductos e dos alvéolos. A movimentação do leite dentro da cisterna da glândula na mamada ou na ordenha é lenta, e menos leite seria obtido durante a ordenha de uma vaca se a drenagem do leite fosse um processo passivo.

A Remoção Eficiente do Leite Requer a Liberação de Oxitocina, Que Promove Contração das Células Musculares Que Circundam os Alvéolos (Células Mioepiteliais) com a Conseqüente Entrada do Leite nos Ductos e Cisternas

Para facilitar o processo de remoção do leite, as *células mioepiteliais* rodeiam os alvéolos e ductos (ver Figs. 38.1 e 38.7). As células mioepiteliais são particularmente responsivas à *oxitocina* e, de fato, se contraem quando expostas ao hormônio. A síntese e a liberação de oxitocina pela hipófise posterior é iniciada por um reflexo neuroendócrino que envolve a estimulação tátil do úbere através da sucção executada pelo recém-nascido

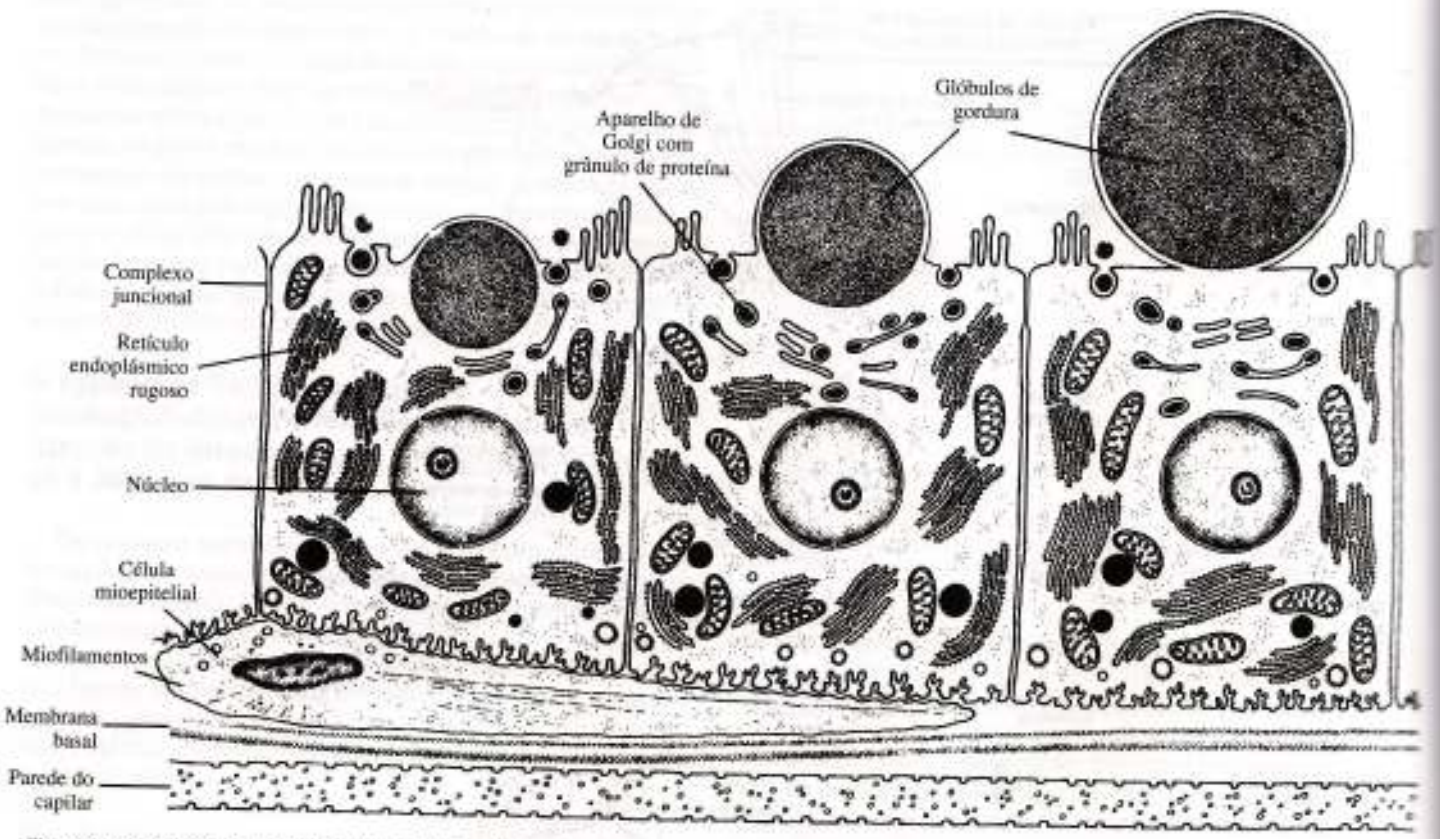

Fig. 38.7 Diagrama da ultra-estrutura de três células alveolares e uma célula mioepitelial. (De Cowie AT: Lactation. *In* Austin CR, Short RV [eds]: Hormonal Control of Reproduction, Reproduction in Mammals, Vol. 3, 2.ª ed. Cambridge, Cambridge University Press, 1984, pp. 195-231.)

ou por estimulação manual da lavagem do úbere antes da ordenha. O estímulo sensorial a partir do úbere é transportado através da medula espinhal até o hipotálamo. Os neurônios nos núcleos paraventricular e supra-óptico são estimulados para sintetizar e liberar oxitocina através de terminações nervosas que passam pela eminência média (Fig. 38.8). Outros estímulos sensoriais que promovem liberação de oxitocina incluem os auditivos, os visuais ou os olfatórios que ocorrem próximo ou dentro do local de ordenha. As sociedades mais antigas utilizavam vários processos para que os animais liberassem o leite. Eles freqüentemente permitiam que o bezerro sugasse uma teta enquanto ordenhavam outra. Eles também conheciam o *reflexo de Ferguson*, não pelo nome, mas sabiam que a estimulação da cérvix através da injeção de ar na vagina com tubos ocos promovia a liberação de oxitocina.

A liberação de oxitocina ocorre dentro de segundos após a chegada do estímulo ao hipotálamo; a pressão aumentada dentro da glândula mamária torna-se evidente dentro de um minuto após a estimulação à medida que o leite é forçado para fora dos alvéolos e ductos por contrações das células mioepiteliais. O termo usado para descrever, na vaca, este fenômeno é *descida* do leite. O aumento da pressão dentro do úbere ocorre dentro de 1 minuto após a estimulação. A liberação de oxitocina demora apenas poucos minutos, e é importante que o processo de ordenha se inicie logo após a descida do leite (Fig. 38.9). O processo de ordenha, quando realizado por ordenhadeira mecânica ou pelo método manual, costuma estar completo dentro de 4 a 5 minutos.

É interessante comparar o estímulo liberador de oxitocina, que inicia a parte passiva da lactogênese, com o estímulo liberador de prolactina, que influencia diretamente a lactogênese. Qualquer estímulo sensorial que a vaca associe com a ordenha tem efeito potencial para liberar oxitocina. O reflexo neuroendócrino é desencadeado na expectativa da retirada do leite por causa do ambiente (local de ordenha) ao qual o animal é exposto. A prolactina, por outro lado, é liberada apenas pela estimulação tátil do úbere. Isto faz sentido, porque não há necessidade de estimular a síntese e a liberação do leite a menos que a evidência para sua remoção (estímulo do úbere) seja forte.

O Leite Removido Durante a Mamada ou pela Ordenha Manual É Aprisionado na Cisterna da Teta e Forçado para Fora, Enquanto Aquele Removido por Ordenhadeira Mecânica se Move por Sucção

A remoção de leite pela mamada e pela ordenha manual é praticamente a mesma. A base da teta contendo leite é comprimida entre a língua e o palato duro do filhote, ou entre o polegar e o indicador do ordenhador. Assim, o leite é espremido da teta através de seu orifício, aplicando-se pressão. A constrição em torno da base da teta é liberada, ela volta a encher-se de leite e o processo se repete. As ordenhadeiras mecânicas, por outro lado, trabalham por sucção (Fig. 38.10). A peça que se adapta à teta é formada por uma concha metálica externa com revesti-

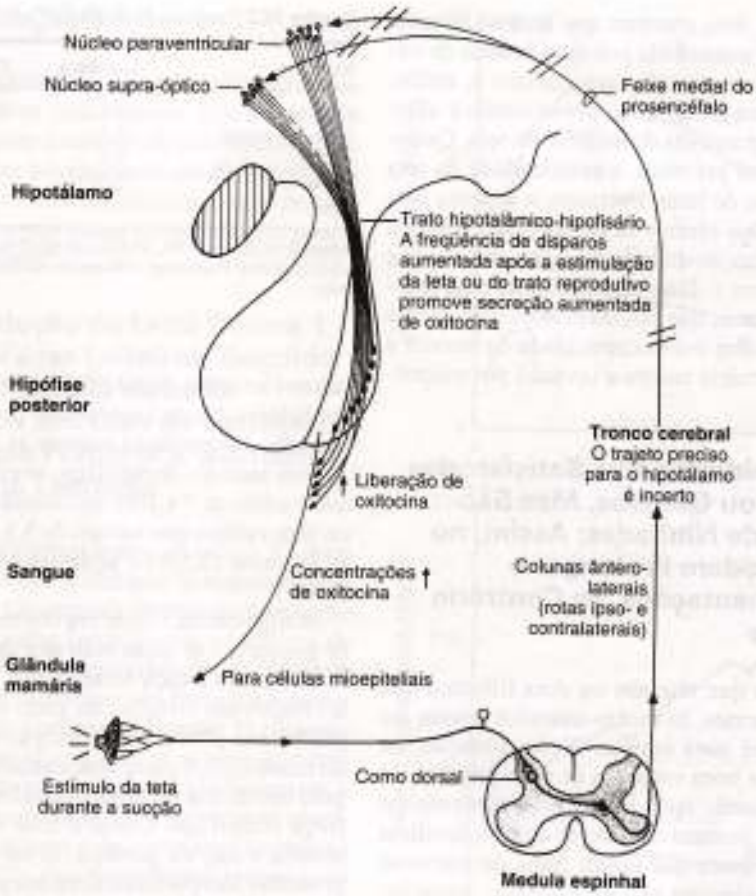

Fig. 38.8 Vias somatossensoriais no reflexo liberador de oxitocina induzido pela sucção. Existem dúvidas acerca do trajeto da rota percorrida entre tronco cerebral-hipotálamo pelas vias sensitivas, mas provavelmente ele envolve o feixe medial do mesencéfalo. (Adaptado de Johnson M, Everitt B: Essential Reproduction, 3.ª ed. London, Blackwell Scientific, 1988.)

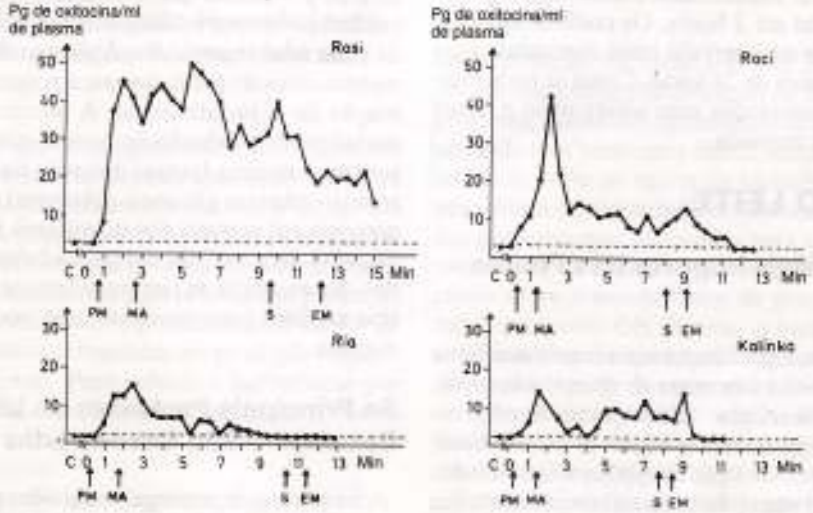

Fig. 38.9 Oxitocina no sangue de vacas antes, durante e após a ordenha. *PM*, preparação para ordenha; *MA*, aplicação dos cálices da ordenhadeira à teta; *S*, retirada; *EM*, final da ordenha mecânica; *C*, nível de controle. As abscissas mostram o tempo em minutos. (Schams et al.: Acta Endocrinol 92:258-270, 1979.) (De Cowie AT: Lactation. *In* Austin CR, Short RV [eds]: Hormonal Control of Reproduction. Reproduction in Mammals, Vol. 3, 2.ª ed. Cambridge, Cambridge University Press, 1984, pp. 195-231.)

mento interno de borracha e uma abertura que leva ao sistema coletor do leite. A pressão é controlada por uma bomba de vácuo, que permite a entrada da pressão atmosférica e, então, evacua o ar. Quando se aplica o vácuo, o revestimento é afastado da teta e o leite é sugado através do orifício da teta. Quando a pressão atmosférica está presente, a extremidade da teta se colaba, impedindo o fluxo de leite. Portanto, o sistema permite que a teta se recupere dos efeitos da compressão contra a borracha durante a fase de sucção do leite de maneira rítmica e repetida. Isso tende a amenizar o dano causado à teta pela pressão exercida sobre ela. As vacas que possuem bons esfíncteres em torno do orifício da teta têm maior capacidade de manter a integridade da glândula mamária contra a invasão por microrganismos.

As Reservas de Carboidratos São Satisfatórias em Neonatos Únicos ou Gêmeos, Mas São Baixas em Neonatos de Ninhadas; Assim, no Primeiro Caso, Eles Podem Prolongar o Intervalo entre Amamentações, ao Contrário dos do Segundo Caso

Nos animais domésticos que têm um ou dois filhotes, tais como bovinos, ovinos e caprinos, os recém-nascidos devem ser capazes de se colocar de pé para mamar. Nesta situação, os neonatos têm razoavelmente bons estoques de carboidratos, e a mamada pode não ocorrer senão após 1 ou 2 horas sem efeitos adversos até que os filhotes possam colocar-se de pé e localizar a glândula mamária. Os filhotes que fazem parte de ninhadas (gatos, cães e leitões) normalmente são, de imediato, aconchegados para junto das glândulas mamárias e em geral estarão mamando dentro de 30 minutos. Isto é importante para animais nascidos em ninhadas, porque eles tendem a ser imaturos ao nascimento e suscetíveis a hipoglicemia, especialmente leitões, e sua vida pode estar ameaçada se não mamarem.

O intervalo entre mamadas durante o período neonatal varia consideravelmente entre os animais domésticos. As espécies que nutrem ninhadas, tais como gatas, cadelas e porcas, freqüentemente amamentam com intervalos de 1 a 2 horas ou menos. As cabras, as éguas e as ovelhas amamentam a intervalos ligeiramente mais longos, em geral até 2 horas. Os coelhos são uma exceção no que diz respeito ao intervalo entre mamadas; seus filhotes mamam com intervalos de 24 horas. Como se pode imaginar, os coelhinhos são alimentados com sofreguidão e ficam "empanturrados" após cada mamada.

COMPOSIÇÃO DO LEITE

As Gorduras São as Mais Importantes Fontes de Energia do Leite

Dos componentes do leite, a gordura é a mais importante fonte de energia. A gordura do leite é composta de diversos lipídeos, incluindo mono-, di- e triglicerídeos, ácidos graxos livres, fosfolipídeos e esteróides; os *triglicerídeos* são os principais componentes da gordura do leite. Os tipos de lipídeos sintetizados são complexos, com grandes variações tanto no comprimento das cadeias como na saturação de ácidos graxos observados com base nas espécies. A quantidade de gordura produzida varia amplamente tanto numa mesma espécie como entre elas (Quadro 38.2). O leite de mamíferos marinhos tem alto teor de gordura, com valores ao redor de 40-50% em focas, 40% em golfinhos e 30% em baleias. Neste caso, o alto conteúdo energético do leite decorrente das gorduras impede as perdas calóricas dos filhotes.

Quadro 38.2 Composição do leite de várias espécies (%)

Espécies	Gordura	Proteína	Lactose	Cinzas
Gata	7,1	10,1	4,2	0,5
Vaca holandesa	3,5	3,1	4,9	0,7
Cadela	9,5	9,3	3,1	1,2
Cabra	3,5	3,1	4,6	0,8
Égua	1,6	2,4	6,1	0,5

Adaptado de Jacobson NL, McGilliard AD: The mammary gland and lactation. *In* Swenson MJ (ed): Dukes' Physiology of Domestic Animals, 10.ª ed. Ithaca, Cornell University Press, 1984.

Nos animais domésticos, ovelhas, porcas e cadelas têm leite que variam de 7 a 10% no conteúdo de gordura. As vacas leiteiras têm valores que variam de 3,5 a 5,5%; as cabras assemelham-se às vacas (3,5%) e as éguas apresentam valores mais baixos (1,6%).

Antigamente, o leite era comercializado com base no seu teor de gordura, e as raças com teor de gordura no leite relativamente alto como a raça Jersey (com 5% de gordura), tiveram mais aceitação nas criações de gado de leite do que hoje. Pequenos produtores produziam principalmente o creme (para fabricação de manteiga); a parte concentrada de gordura do leite era obtida pelo uso de um separador com base na gravidade específica e na força centrífuga. Como o leite é agora vendido com base nos sólidos e não na gordura, as raças que produzem mais leite (e proteína) são preferidas, embora o teor de gordura da raça mais requerida, a holandesa, seja mais baixo (3,5%).

A Lactose, Composta de Glicose e Galactose, É o Principal Carboidrato do Leite de Mamíferos

A *lactose* é o principal carboidrato da maioria dos mamíferos. Ela é composta de glicose e galactose. O açúcar sangüíneo é o principal precursor da molécula de lactose, sendo o propionato um importante precursor da glicose nos ruminantes. A lactose é formada sob o comando da *lactose-sintetase*, uma enzima composta de *α-lactalbumina* (uma proteína do leite) e da *galactosil-transferase*. A síntese de lactose é inibida até momentos antes do parto, porque a progesterona é inibidora da formação de α-lactalbumina. A prolactina, por sua vez, é estimuladora da produção de lactose-sintetase. Os animais precisam ter a enzima *lactase* presente no jejuno para que a lactose seja clivada (em glicose e galactose) e utilizada. A lactase está presente em maioria dos mamíferos jovens, mas normalmente não está presente em animais adultos, incluindo seres humanos. Na ausência de lactase, a lactose pode ter um efeito osmótico no trato gastrintestinal, que pode resultar um quadro de diarréia.

As Principais Proteínas do Leite São Chamadas Caseínas e São Encontradas no Coalho

As principais proteínas produzidas pelas células alveolares são chamadas *caseínas*. As caseínas podem ser retiradas (como um coalho) do leite através do processo chamado *coagulação*, mas com outras proteínas do leite, tais como albuminas e globulinas, permanecendo na parte líquida (soro).

O CICLO DA LACTAÇÃO

O espaço de tempo necessário para que o colostro se transforme em leite normal varia com cada espécie. Nos bovinos, o *leite colostral* tende a ser viscoso e amarelado por diversos dias após o parto. O complexo úbere bovino necessita de tempo para que todas as áreas possam estar livres de colostro. O leite de vaca é descartado durante vários dias por causa de seu aspecto pouco aceitável, e não por sua qualidade.

O Pico Máximo da Produção de Leite Ocorre 1 Mês Após o Parto em Vacas Leiteiras, Seguido por Declínio Lento; a Produção de Leite Normalmente Cessa aos 305 Dias de Lactação, para Que o Animal Possa Preparar a Glândula Mamária para a Próxima Lactação

A produção de leite tende a aumentar nas primeiras 3 a 4 semanas de lactação e então começa a declinar lentamente até o final da lactação (Fig. 38.10). Os animais normalmente estarão "secos" após 305 dias de períodos lactacionais; os índices de produção são calculados com base nas quantidades de quilos de leite e de gordura produzidos. Os animais são forçados a cessar a lactação para prepará-lo para a próxima lactação. O procedimento mais usual é parar de ordenhar o animal. A pressão retrógrada dentro do alvéolo causada pelo leite inibe gradualmente a secreção do leite pelas células epiteliais alveolares, com resultante regressão das células alveolares e dos pequenos ductos. O processo, denominado *involução*, freqüentemente requer pelo menos 1 mês, havendo necessidade de um período de 6 semanas no mínimo de intervalo entre uma lactação e outra. Dentro de um período de 1 a 2 meses os sistemas secretor (alvéolos) e excretor (ductos) regridem e são substituídos. O processo pelo qual as estruturas epiteliais regridem, retendo entretanto o código para renovação de ductos e alvéolos, é verdadeiramente formidável.

A Lactação Pode Ser Induzida por Administração Hormonal (Estrógenos e Progesterona) e Estimulada pelo Hormônio do Crescimento e por Exposição Aumentada ao Fotoperíodo

A *indução da lactação* por tratamento hormonal é desejada algumas vezes, especialmente em animais com altos níveis de lactação mas com baixa *performance* reprodutiva. O uso de um tratamento combinado de estrógenos e progesterona durante um período relativamente curto de tempo (1 semana) induz o desenvolvimento alveolar suficientemente para resultar em produção de leite. Embora a quantidade de leite produzido seja menor do que o normal, as vacas podem ser mantidas em produção enquanto se procura torná-las férteis. Para induzir a lactogênese por meios hormonais, os animais não devem ser ordenhados durante o tempo de tratamento e devem ter suas glândulas mamárias livres de processos infecciosos.

O hormônio do crescimento, que é importante para o processo de lactação normal, pode ser usado para *aumentar a lactação* quando administrado numa ampla faixa de concentrações (Fig. 38.11). A síntese de tal hormônio é relativamente recente, e sua disponibilidade aumentou o interesse pelo seu uso para aumentar a produção em vacas leiteiras. Em geral, o GH age sobre o uso de nutrientes pós-absorção de modo que o metabolismo de proteínas, gorduras e carboidratos seja modificado no corpo como um todo e os nutrientes direcionados para a síntese do leite. Se as vacas estão no início da lactação e em balanço energético negativo, a administração de GH resulta na mobilização das graxas corporais que são usadas para a formação do leite. Caso as vacas estejam em balanço energético positivo, o GH não tem efeito sobre o metabolismo da graxa corporal. Inicialmente, o tratamento com GH diminui o balanço energético das vacas; entretanto, isto se ajusta pelo aumento voluntário da ingestão de alimentos. Apesar do maior consumo alimentar, a administração de GH aumenta a eficiência bruta da lactação em cerca de 19%. Em essência, os efeitos do GH exógeno não dependem de grandes alterações na digestibilidade de nutrientes ou nas necessidades da manutenção corporal. O uso de GH pode ser economicamente viável, com o aumento da produção de leite justificando os gastos com o hormônio.

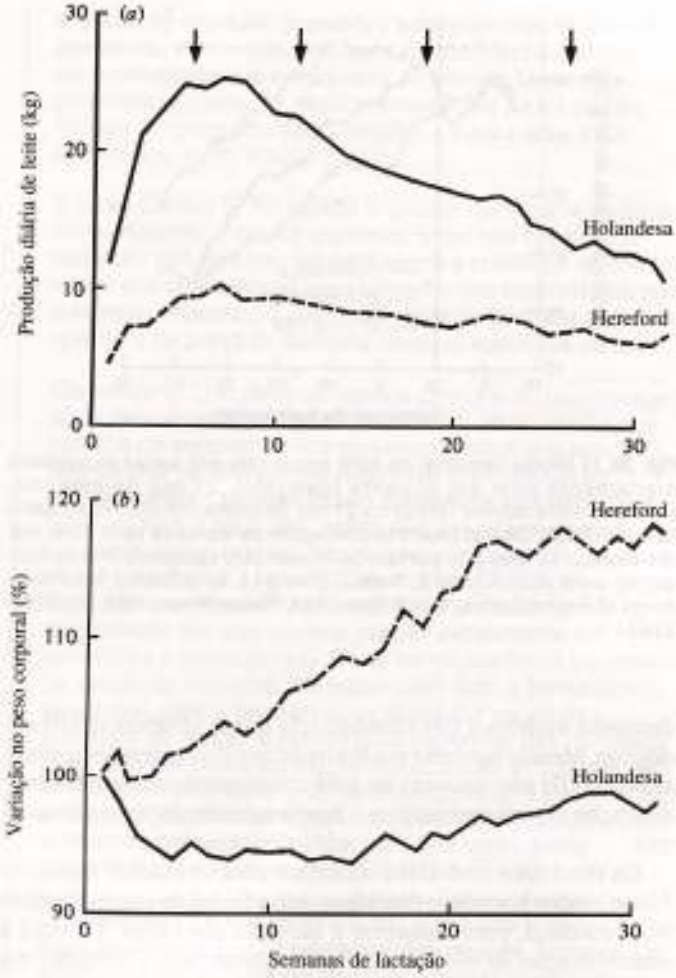

Fig. 38.10 (*a*) Média diária de produção de leite e (*b*) variações percentuais médias no peso corporal em sete vacas de baixa produção (*linha descontínua*) e oito vacas de alta produção (*linha contínua*). As setas indicam as colheitas de sangue. (Por cortesia do Dr. I. C. Hart.) (De Cowie AT: Lactation. *In* Austin CR, Short RV [eds]: Hormonal Control of Reproduction. Reproduction in Mammals. Vol. 3, 2.ª ed. Cambridge, Cambridge University Press, 1984, pp. 195-231.)

Uma controvérsia interessante tem surgido do fato de que as vacas tratadas com GH não produzem leite "organicamente"

Fig. 38.11 Média semanal de leite produzido por vacas inoculadas diariamente com um diluente (controle), 27 mg de metionil-somatotrofina bovina (*MBS*) ou 27 mg de somatotrofina hipofisária bovina (*PBS*). Os tratamentos começam na semana zero com média de 84 ± 10 dias pós-parto. (De Tucker HA: Lactation and its hormonal control. *In* Knobil E, Neill J, Ewing LL, et al. [eds]: The Physiology of Reproduction, Vol. 2. New York, Raven Press, 1988, pp. 2235-2263.)

derivado, embora o GH sintético seja quase idêntico ao GH endógeno. Mesmo havendo evidência de que concentrações aumentadas de GH não ocorrem no leite como resultado de sua administração, alguns consideram o leite resultante como sendo anormal.

Os resultados com GH contrastam com os estudos nos quais foram usados hormônio tireóideos, sob a forma de *caseína iodada* (tiroproteína), para aumentar a lactação em vacas. Embora a administração de tiroproteína tenha aumentado a lactação, foi necessária alimentação extra para evitar perda excessiva de peso corporal, e a produção de leite declinou abruptamente quando se suspendeu a tiroproteína da alimentação. Em essência, a tiroproteína não afeta a eficiência do processo lactacional como o GH.

Outro achado interessante da década de 80 relacionado com a manipulação da lactação foi que a produção de leite pode ser aumentada pela exposição das vacas a aumento da luminosidade. As vacas sob *regime de fotoperíodo* de cerca de 16 horas (8 horas de escuro) produziram 6 a 10% mais de leite do que as vacas sob fotoperíodo inverso (8 horas de luz e 16 horas de escuro) (Fig. 38.12). Embora o mecanismo pelo qual a luminosidade afeta a lactação seja desconhecido, ele parece estar envolvido com a secreção de prolactina, pelo menos em alguma extensão, de modo que o aumento de exposição resulta no aumento da secreção de prolactina.

DOENÇAS ASSOCIADAS COM A GLÂNDULA MAMÁRIA

As Principais Enfermidades Que Afetam a Glândula Mamária Diretamente São a Mastite (Predominante no Gado Leiteiro) e as Neoplasias (Predominantes em Cadelas Não-Castradas)

Os problemas mais importantes envolvidos na produção de leite são aqueles causados pela inflamação da glândula, ou seja, a *mastite*. Uma causa fundamental de mastite é o traumatismo do canal da teta pelo ato repetido de estiramento causado pelo processo de ordenha. Os microrganismos que ordinariamente seriam expulsos da glândula são capazes de atravessar a barreira situada dentro do canal da teta, e a exposição repetida aos microrganismos pode resultar em infecção.

Uma das conseqüências adversas da mastite é a formação de tecido conjuntivo dentro do úbere como resultado da tentativa da glândula de se livrar da infecção. A presença de tecido conjuntivo limita a área em que os ductos e alvéolos podem proliferar-se, reduzindo assim o potencial de produção leiteira da glândula. A glândula mamária é um exemplo de órgão (o olho é outro exemplo) em que a invocação de resposta a um processo inflamatório freqüentemente prejudica a função do órgão. Assim, a terapia dirigida para o tratamento da mastite freqüentemente combina agentes *antiinflamatórios* e *antibacterianos*.

Um outro processo que altera a estrutura da glândula mamária é a *neoplasia*. Nos animais domésticos, a cadela é a mais suscetível aos tumores mamários. A exposição das glândulas mamárias aos hormônios ovarianos estrogênio e progesterona aumenta sobremaneira as chances de neoplasias. A incidência de tumores mamários é relativamente baixa em cadelas ovariectomi-

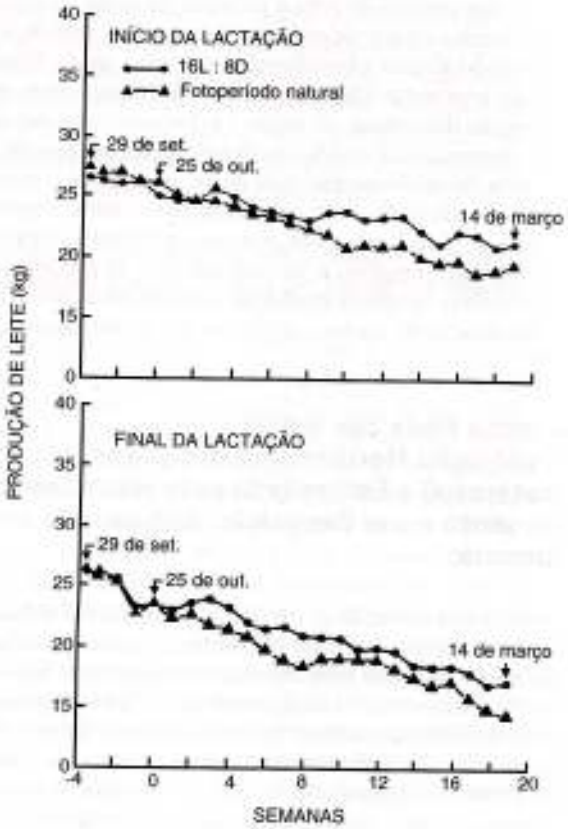

Fig. 38.12 Influência da duração da luz diária sobre a produção de leite em vacas holandesas. Entre 29/9 e 24/10, as vacas com 37 a 74 dias de lactação (início da lactação) ou 94 a 204 dias (final da lactação) após o parto foram expostas a fotoperíodos naturais de 12 horas de luminosidade por dia e com dietas padronizadas. Entre 25/10 e 14/3, as vacas foram expostas a fotoperíodos naturais (9 a 12 horas de luz por dia) ou até 16 horas de luz fluorescente superposta ao fotoperíodo natural. *L*, luz; *D*, escuro. (De Tucker HA: Lactation and its hormonal control. *In* Knobil E, Neill J, Ewing LL, et al. [eds]: The Physiology of Reproduction, Vol. 2. New York, Raven Press, 1988, pp. 2235-2263.)

mizadas antes da manifestação do primeiro ciclo estral, mas aumenta progressivamente quando expostas a partir de dois ciclos ovarianos; a ovariectomia tem pouco efeito sobre as neoplasias se realizadas após o terceiro ou quarto ciclo. Não é raro os proprietários solicitarem que suas cadelas tenham um ou dois ciclos ovarianos antes de ser ovariectomizadas. É importante que os veterinários orientem sobre os aspectos benéficos da ovariectomia antes do início da puberdade por causa da incidência de neoplasia mamária e sobre os benefícios do controle da fertilidade e comportamental.

As Principais Condições Que Envolvem a Glândula Mamária, Embora Indiretamente, São a Transferência Passiva de Anticorpos Aglutinantes de Hemácias pela Ingestão de Colostro (Eqüino) e a Hipocalcemia Decorrente da Drenagem Transitória de Cálcio Que Acompanha o Início da Lactação (Gado Leiteiro) ou Durante a Lactação (Cadela)

Uma doença imunológica associada com a glândula mamária envolve a transferência de *anticorpos aglutinantes de hemácias* do feto através do leite. A situação é mais comum em eqüinos, nos quais as hemácias fetais passam para o organismo materno e estimulam a formação de anticorpos contra elas próprias. Esses anticorpos tendem a se concentrar no colostro junto com outras imunoglobulinas. Ao nascer, o potro é capaz de absorver os anticorpos aglutinantes de hemácias (assim como outras imunoglobulinas benéficas) por até 48 horas. Os potros freqüentemente apresentam crise hemolítica entre 24 e 48 horas após o parto e podem morrer se não for instalado tratamento rigoroso, incluindo transfusões de sangue. Se há suspeita de formação de anticorpos contra hemácias fetais pelo organismo da égua gestante, a doença pode ser evitada amordaçando-se o feto por 48 horas após o parto e alimentando-o com colostro normal (congelado) retirado de outras éguas parturientes livres do problema.

Uma doença que está associada com a glândula mamária e que ameaça a vida da fêmea é a *hipocalcemia*. No parto, a aceleração da lactogênese provoca grande aumento na movimentação do cálcio do sangue materno para o leite. Tanto as vacas como as cadelas são particularmente suscetíveis, sendo algumas fêmeas incapazes de responder imediatamente à mobilização do cálcio sangüíneo transferido para o leite. Como resultado, os animais perdem sua capacidade de manter a atividade muscular normal e freqüentemente são incapazes de se manter em pé, permanecendo prostrados e com aparência comatosa. A síndrome ocorre em vacas no momento do parto e em cadelas várias semanas após o parto, quando a lactação atinge o pico. A administração sistêmica de cálcio às vacas hipocalcêmicas em geral produz recuperação fantástica dentro de 10 a 20 minutos.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Isoeritrólise Neonatal

História ☐ Você é chamado para examinar uma égua gestante de sete meses e que teve história prévia de concepção e parto normais em sua primeira gestação; o potro foi amamentado subseqüentemente e vendido após a desmama. A égua não apresentou problemas de concepção e gestação em duas gestações subseqüentes, porém os potros morreram dois dias após o nascimento embora parecessem sadios e vigorosos ao nascer. O antigo proprietário tornou-se desinteressado por causa de tais mortes e, como resultado, vendeu a égua para o atual proprietário a um preço irrisório.

Exame Clínico ☐ Ao realizar o exame físico geral da égua, você encontra todos os sistemas orgânicos normais. A palpação do útero por via retal revela a presença de um feto viável que parece estar com tamanho em consonância com o tempo de gestação. Tanto o exame da genitália externa quanto o da glândula mamária revelam aparência normal.

Comentário ☐ A partir da história clínica e do fato de que a égua parece estar em gestação normal, você conclui que nada há de anormal com o processo reprodutivo em si. O fato de que os dois potros anteriores eram sadios ao nascer, embora tenham ficado debilitados rapidamente e morrido dentro de 2 dias, indica que alguma coisa lhes aconteceu após o parto. Nas éguas, a causa mais provável desta síndrome é a *isoeritrólise neonatal*. Nesta situação, a égua torna-se exposta às hemácias fetais durante o início da gestação (ou isso poderia ocorrer inicialmente em gestações subseqüentes). Se as hemácias fetais penetram na circulação materna, ela responderá com a formação de anticorpos contra tais hemácias fetais por causa da presença de antígeno estranho na superfície das hemácias que foram herdadas do pai. Na égua, esses anticorpos não conseguem atravessar a barreira placentária, e assim o feto está protegido desses anticorpos durante a gestação. Os anticorpos conseguem passar para o colostro e são concentrados nele durante sua formação.

Tratamento ☐ É necessário evitar que o potro mame na égua durante os 2 ou 3 primeiros dias de vida. Durante 1 a 2 dias, o potro é capaz de absorver grandes moléculas protéicas, incluindo as importantes imunoglobulinas capazes de proteger o potro contra infecções tanto quanto, neste caso, os anticorpos que atacam as hemácias. O epitélio intestinal fecha-se contra a passagem de grandes moléculas protéicas após 36 a 48 horas de vida. Durante esse período, ou pouco após, é permitido ao potro mamar, sem medo de que os anticorpos sejam absorvidos. O recurso empregado é impedir que ele mame durante os 2 ou 3 primeiros dias de vida. A fêmea precisa ser observada continuadamente antes do parto para que o potro não mame logo ao nascer. O potro, entretanto, precisa ser alimentado nos primeiros 2 a 3 dias de vida; assim, é importante que o potro seja alimentado com o colostro (em geral congelado) obtido de outras éguas.

BIBLIOGRAFIA

Cowie T: Lactation. *In* Austin CR, Short RV (eds): Reproduction in Mammals: Hormonal Control of Reproduction, Vol 3, 2nd ed. Cambridge, Cambridge University Press, 1984, pp 195-231.

Jacobson NL, McGilliard AD: The mammary gland and lactation. *In* Swenson MJ (ed): Dukes' Physiology of Domestic Animals, 10th ed. Ithaca, NY, Cornell University Press, 1984, pp 863-880.

McNeilly AS: Suckling and the control of gonadotropin secretion. *In* Knobil E, Neill J, Ewing LL, et al (eds): The Physiology of Reproduction, Vol 2. New York, Raven Press, 1988, pp 2323-2340.

Tucker HA: Lactation and its hormonal control. *In* Knobil E, Neill J, Ewing LL, et al (eds): The Physiology of Reproduction, Vol 2. New York, Raven Press, 1988, pp 2235-2263.

Wakerley JB, Clarke G, Summerlee AJS: Milk ejection and its control. *In* Knobil E, Neill J, Ewing LL, et al (eds): The Physiology of Reproduction, Vol 2. New York, Raven Press, 1988, pp 2283-2321.