



ARTIGO ORIGINAL

Efeitos da asfixia perinatal sobre os hormônios tireoidianos*Effect of perinatal asphyxia on thyroid hormones*Denise N. Pereira¹, Renato S. Prociandy²**Resumo**

Objetivo: verificar o efeito da asfixia perinatal sobre os hormônios tireóideos.

Métodos: foi realizado um estudo de caso-controle, no hospital de Clínicas de Porto Alegre, envolvendo 17 recém-nascidos a termo asfíxiados (A) e 17 não-asfíxiados (N), pareados conforme a cor, sexo, tipo de parto, idade gestacional e peso de nascimento. Foram coletados T4, T3, T4 livre, T3 reverso e TSH do sangue do cordão e do recém-nascido com 18 a 24 horas de vida, entre os que sofreram ou não asfixia perinatal.

Resultados: no sangue de cordão, não houve diferença na dosagem dos hormônios tireóideos, com exceção do T3 reverso, que foi mais elevado no grupo que sofreu asfixia [mediana (percentis 25-75): A= 2(1,4-2); N= 1,41(1,13-1,92); p=0,037]. Com 18 a 24 horas de vida, foram significativamente menores no grupo de asfíxiados, com exceção do T3 reverso, que foi semelhante entre os dois grupos [média ± DP: T4 A= 9,79 ± 2,59; N= 14,68 ± 3,05; p<0,001/ mediana T3 A= 40,83(37,4-80,4); N= 164(56,96-222,5); P=0,003/ média ± DP T4 livre A= 1,85 ± 0,92; N= 2,8 ± 0,74; p=0,004/ mediana T3 reverso A= 1,54(1,16-1,91); N= 1,31(0,87-2); p=0,507/ TSH A= 9,1(6,34-12,95); N= 14,5(12,9-17,85); p=0,008].

Conclusões: nossos dados sugerem que os níveis diminuídos de T4, T4 livre e T3 no recém-nascido asfíxiado com 18 a 24 horas de vida são secundários aos níveis diminuídos de TSH. Além disso, os valores baixos de T3 e normais de T3 reverso podem refletir alteração no metabolismo periférico do T4.

J Pediatr (Rio J) 2001; 77 (3): 175-78: hormônios da tireóide, asfixia perinatal, síndrome do doente eutireóideo.

A asfixia perinatal provoca múltiplas alterações no organismo, em decorrência da falha no sistema de trocas gasosas. Há hipóxia, hipercapnia e queda do pH sangüíneo, ocorrendo redistribuição do fluxo sangüíneo de órgãos menos nobres para órgãos vitais como cérebro, coração e adrenais¹.

A asfixia também desencadeia um rápido aumento na secreção de vários hormônios, entre eles catecolaminas², glicocorticóides²⁻⁴, ACTH⁴, β-endorfinas⁴, hormônio anti-diurético⁵⁻⁸, aldosterona^{1,2,9,10}, renina¹¹ e peptídeo atrial natriurético^{9,12}, bem como uma diminuição na insulina¹.

Abstract

Objective: to verify the effect of perinatal asphyxia on thyroid hormone levels in term newborn infants.

Methods: we carried out a case-control study with 17 term and asphyxiated (A) and 17 term and control (N) newborn infants at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Patients were paired according to color of skin, sex, mode of delivery, gestational age, and weight at birth. We collected plasmatic T4, T3, free T4, reverse T3, and TSH of the umbilical cord after 18 to 24 hours of life and from asphyxiated and control newborn infants.

Results: there were no differences in thyroid hormones of cord blood, with the exception of reverse T3, which was higher in A than in controls [median (percentile 25-75): A= 2(1.4-2); N= 1.41 (1.13-1.92); P=0.037]. Thyroid hormone levels were lower in A than in controls on 18-24-hour after birth samples, except for reverse T3, which was similar in both groups [average ± SD: T4 A= 9.79 ± 2.59; N= 14.68 ± 3.05; P<0.001; median T3 A= 40.83 (37.4-80.4); N= 164 (56.96-222.5); P=0.003; average ± SD: free T4 A= 1.85 ± 0.92; N= 2.8 ± 0.74; P=0.004; median: reverse T3 A= 1.54 (1.16-1.91); N= 1.31(0.87-2); P=0.507; TSH A= 9.1 (6.34-12.95); N= 14.5(12.9-17.85); P=0.008].

Conclusions: our data suggests that lower T4, free T4, and T3 levels are secondary to lower TSH levels in asphyxiated newborns; also, peripheral metabolism of T4 in asphyxiated infants can be altered due to low T3 and normal reverse T3 levels.

J Pediatr (Rio J) 2001; 77 (3): 175-78: perinatal asphyxia, thyroid hormones, euthyroid sick syndrome.

Há poucos estudos que avaliam o efeito da asfixia perinatal sobre os hormônios tireóideos¹³⁻¹⁶, sendo os resultados conflitantes. Sua ação na síntese de enzimas mitocondriais e de elementos estruturais, além de participar da termogênese, do transporte de água e eletrólitos e do crescimento e desenvolvimento do sistema nervoso central e esqueleto, demonstra sua importância vital. Níveis baixos de hormônios tireóideos em doenças de origem não-tireóidea estão associados a um mau prognóstico¹⁷. Esse estudo foi realizado com o objetivo de comparar as concentrações plasmáticas de T4, T3, T4 livre (FT4), T3 reverso (rT3) e TSH entre recém-nascidos a termo, asfíxiados ou não, no sangue de cordão umbilical e no do recém-nascido com 18 a 24 horas de vida.

1. Médica neonatologista do HCPA. Professora adjunta de Pediatria da Faculdade de Medicina da ULBRA.

2. Professor titular de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFRGS. Chefe da unidade de Neonatologia do HCPA.

População e Métodos

O grupo de estudo foi constituído por recém-nascidos a termo, com escores de Apgar no 1º e 5º minutos < 7 e pH na veia umbilical < 7,2, nascidos sequencialmente até o total de 17 recém-nascidos asfíxiados. O primeiro recém-nascido a termo, normal, com escore de Apgar ≥ 8 no 1º e 5º minutos de vida e pH na veia umbilical $\geq 7,2$, nascido após o recém-nascido asfíxiado e que fosse semelhante com relação ao peso de nascimento, idade gestacional, tipo de parto, cor e sexo, foi incluído no estudo como controle.

Os recém-nascidos foram excluídos do estudo se tivessem qualquer tipo de malformação ou doença congênita, ou se suas mães tivessem qualquer doença ou fossem tratadas com anti-hipertensivos, diuréticos, corticosteróides ou antitireoidianos. A idade gestacional foi avaliada pela idade gestacional obstétrica e confirmada pelo exame físico¹⁸. Quando a diferença entre a idade gestacional obstétrica e a avaliação clínica fosse maior que 2 semanas, a avaliação clínica era considerada. Os recém-nascidos foram classificados como pequeno para a idade gestacional, grande para idade gestacional ou apropriado para a idade gestacional, com base na curva de crescimento intra-uterino¹⁹.

Imediatamente após o nascimento, o cordão umbilical era clampeado em dois pontos diferentes, e uma amostra de sangue era coletada para se obter a gasometria venosa e para a determinação de T4, T3, FT4, rT3 e TSH. Dezoito a 24 horas após o nascimento, a exemplo do trabalho de Borges et al.¹³, uma amostra sangüínea era coletada para verificação da gasometria arterial e dosagem dos hormônios tireoídeos de cada recém-nascido, de ambos os grupos.

Todos os recém-nascidos asfíxiados foram admitidos em unidade de tratamento intensivo, tinham controle de diurese nas 24 horas e recebiam hidratação parenteral. Nenhum dos asfíxiados foi alimentado durante o período de estudo. Os controles foram neonatos normais, cuidados em alojamento conjunto e alimentados por livre demanda.

O T4, T3, FT4 e TSH foram medidos por radioimunoensaio usando um *kit* Coat a Count. O rT3 foi dosado pelo *kit* reverse T3, também através do método de radioimunoensaio.

Os valores de FT4 e T3 foram expressos em ng/dl, os de TSH, em μ U/ml, os de T4 total, em μ g/dl e os de rT3, em ng/ml.

O tamanho da amostra foi calculado considerando uma significância de 0,05 e um poder estatístico de 90% para detectar uma diferença de 1,33 no nível de FT4 entre os dois grupos, baseado nos dados de Borges et al.¹³. O tamanho calculado da amostra foi de 14 recém-nascidos em cada grupo. As variáveis contínuas foram descritas através de médias, medianas e desvios padrões e as categóricas, através de proporções dos dados obtidos com a amostra. Na análise, foram utilizados os testes χ^2 ou Exato de Fisher para variáveis categóricas. Para avaliar as variáveis contínuas foram empregados os testes t-Student ou o teste Wilcoxon para amostras pareadas.

Esse estudo foi aprovado pelo comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Foi obtido termo de consentimento verbal e escrito dos responsáveis pelos recém-nascidos que participaram do estudo.

Resultados

Não houve diferenças entre os grupos com relação à idade gestacional (39,2 \pm 0,9; 39,3 \pm 1,2 semanas: asfíxiados e não asfíxiados, respectivamente), peso de nascimento (3.178,5 \pm 653,4; 3.238,5 \pm 362,7 gramas: asfíxiados e não asfíxiados, respectivamente), sexo (12/5: F/M em cada grupo), relação AIG/GIG (15/2 em cada grupo), tipo de parto (14/3: vaginal/cesariana em cada grupo) e cor (14/3: branca/não branca em cada grupo). O grupo dos asfíxiados teve significativamente mais baixos escores de Apgar no 1º e 5º minutos de vida. No sangue de cordão, o pH e excesso de base foram significativamente mais baixos e a pCO₂ significativamente mais alta. A pO₂ foi menor nesse grupo, mas esta diferença não foi estatisticamente significativa (Tabela 1). As médias de T4, T3, FT4 e TSH foram semelhantes em ambos os grupos. A média de rT3 foi significativamente mais alta no grupo dos asfíxiados (Tabela 2).

Tabela 1 - Escore de Apgar e índices bioquímicos no sangue do cordão umbilical

	Asfíxiados n=17	Não asfíxiados n=17	p
Apgar 1'	1 (0-1)	9 (8-10)	< 0,001 [§]
Apgar 5'	3 (1-5)	10 (9-10)	< 0,001 [§]
PH	6,98 \pm 0,17	7,32 \pm 0,07	<0,001*
pCO₂	68,3 \pm 28,2	38,9 \pm 7,4	<0,01*
pO₂	22,1 \pm 11,3	30,2 \pm 8,5	0,065*
EB	-15,3 \pm 6,9	-4,43 \pm 3,2	0,001 [§]

Valores expressos em média \pm desvio padrão ou mediana (percentis 25-75)

* Teste t-Student para amostras pareadas

§ Teste Wilcoxon para amostras pareadas

No sangue coletado do recém-nascido com 18-24 horas, não foi verificada diferença entre as médias de pH, pCO₂ e excesso de base. Entretanto, a pO₂ foi significativamente maior no grupo dos asfíxiados (Tabela 3). Houve uma diferença significativa entre as médias de T4, T3, FT4 e TSH entre os dois grupos, sendo mais baixa no grupo que sofreu asfixia. A média do rT3 foi semelhante nos dois grupos (Tabela 4).

Discussão

Diversos agentes interferem na função da tireóide, agindo em várias etapas do seu metabolismo. O efeito da hipóxia sobre os hormônios tireoídeos tem sido reconheci-

Tabela 2 - Níveis plasmáticos dos hormônios tireoídeos no sangue do cordão umbilical

	Asfisiados n=17	Não asfisiados n=17	p
T4(mg/dl)	11,2±4,19	10,4±3,22	0,453*
T3(ng/dl)	68 (44,2-173,7)	62,5(41,8-90,3)	0,619§
FT4(ng/dl)	1,37±0,59	1,36±0,24	0,951*
rT3(ng/ml)	2 (1,4-2)	1,4 (1,1-1,92)	0,037§
TSH(mU/ml)	14,1(7,2- 31,1)	10,2(7,7- 12,1)	0,07§

Valores expressos em média± desvio padrão ou mediana (percentis 25-75)

* Teste t-Student para amostras pareadas

§ Teste Wilcoxon para amostras pareadas

do há muito tempo. Em animais, a hipóxia diminui a função tireoidiana e o metabolismo extratireoideo do T4²⁰. Da mesma forma, Moshang e colaboradores²¹ demonstraram aumento nos níveis de rT3 nos pacientes com hipoxemia aguda, sugerindo uma diminuição na sua degradação. Nesse mesmo estudo, verificou-se nos pacientes cronicamente hipoxêmicos, níveis de T3 diminuídos, além de níveis de rT3 elevados, refletindo alterações no metabolismo extratireoideo.

Há poucos estudos demonstrando o efeito da asfixia perinatal sobre os hormônios tireoídianos e os disponíveis demonstram resultados conflitantes, provavelmente relacionados a diferenças na metodologia empregada¹³⁻¹⁶.

Em nosso trabalho, o pareamento de casos e controles permitiu que se reunissem duas séries semelhantes, em que a maior diferença entre os recém-nascidos era a condição de ser ou não asfisiado. Além disso, o pareamento diminuiu a chance de vícios de confusão por anular a influência de diversos fatores, como sexo, idade gestacional, peso, cor e tipo de parto, sobre os níveis hormonais. Os grupos diferiram quanto ao fato de estarem ou não recebendo alimentação enteral. Todavia, a variável nutrição não causa impacto sobre os níveis hormonais, na ausência de desnutrição²².

No sangue do cordão, como era previsível, os valores das médias de pH, EB e pO₂ foram menores e os valores de pCO₂ maiores, no grupo dos asfisiados. Todas as diferenças foram estatisticamente significativas, com exceção da pO₂.

Tabela 3 - pH e gases sanguíneos no sangue do recém-nascido com 18-24 horas de vida

	Asfisiados n=17	Não asfisiados n=17	p
PH	7,39±0,08	7,45±0,06	0,082*
pCO₂	28,3±4,98	27,5±5,6	0,669*
pO₂	109,4±51,5	72,6±16,6	<0,05*
EB	-5,43±5,37	-3,6±2,4	0,36§

Valores expressos em média± desvio padrão ou mediana (percentis 25-75)

* Teste t-Student para amostras pareadas

§ Teste Wilcoxon para amostras pareadas

Com 18 a 24 horas de vida, não houve diferença entre os dois grupos, quanto aos valores gasométricos, excetuando-se a pO₂, que foi maior no grupo dos asfisiados. Esse valor mais elevado certamente deveu-se ao uso de oxigênio suplementar e/ou ventilação mecânica nesse grupo, com a oferta mais generosa de oxigênio.

As médias dos hormônios tireoídianos, no sangue do cordão umbilical, foram semelhantes nos dois grupos, com exceção do rT3, que foi maior no grupo dos asfisiados. Esse resultado se assemelha aos de Borges e colaboradores¹³ que não verificaram diferenças nas concentrações de FT4 e FT3 no sangue de cordão e aos de Franklin e colaboradores¹⁵, que não encontraram diferença estatística na concentração de T4, T3, rT3, FT4, TBG e TSH entre os recém-nascidos normais e os que sofreram asfixia.

A elevação do rT3 observada no sangue de cordão poderia significar uma alteração no metabolismo periférico dos hormônios tireoídeos, através da inibição da enzima 5'-deiodinase, à semelhança do que ocorre na hipóxia aguda²¹.

Tabela 4 - Níveis plasmáticos dos hormônios tireoídeos no recém-nascido com 18-24 horas de vida, asfisiado e não asfisiado

	Asfisiados n=17	Não asfisiados n=17	p
T4(mg/dl)	9,79± 2,6	14,7± 3,1	<0,001*
T3(ng/dl)	40,8(37,4-80,4)	164 (57-222,5)	0,003§
FT4(ng/dl)	1,85±0,92	2,8±0,74	0,004*
rT3(ng/ml)	1,54 (1,2-1,9)	1,3 (0,87-2)	0,507§
TSH(mU/ml)	9,1 (6,34-12,9)	14,5(12,9-17,8)	0,008§

Valores expressos em média± desvio padrão ou mediana (percentis 25-75)

* Teste t-Student para amostras pareadas

§ Teste Wilcoxon para amostras pareadas

Por outro lado, nos recém-nascidos com 18 a 24 horas de vida, níveis mais baixos de T4, T3, FT4 e TSH foram observados nos recém-nascidos asfisiados, ocorrendo uma falha no aumento dos seus níveis basais (no sangue de cordão), com exceção do FT4. No estudo desenvolvido por Borges e colaboradores¹³ foi visto que no grupo que sofreu asfixia houve uma falha no aumento dos níveis de FT4 e FT3 nas primeiras 48 horas de vida, apesar de manterem níveis normais de TSH.

Alterações no metabolismo hormonal tireoideo devido a doenças de origem não-tireoidea são conhecidas como síndrome do doente eutireoideo²³⁻²⁵.

O típico padrão da síndrome do doente eutireoideo compreende uma diminuição na concentração do T3 e um aumento na concentração do rT3, com uma resposta suprimida do TSH ao TRH e somente uma mínima tendência para declinarem os níveis de T4 e TBG séricos²². O grau de distúrbio da função tireoidea correlaciona-se com a severidade da doença, e o prognóstico é pior quanto mais baixos forem os níveis hormonais^{15,22,24}.

Características da síndrome têm sido descritas em várias situações como desnutrição protéico-calórica²⁶, pós-operatório de grandes cirurgias²⁴, sepse¹⁵, aspiração de mecônio¹⁵ e asfíxia¹³. Também está associada ao uso de certas drogas, como corticosteróides^{25,27-29}, dopamina²⁷⁻²⁹, contrastes iodados^{25,27-29}, entre outras.

A diferença no comportamento do FT4 e do TSH encontrado no nosso estudo e no de Borges e colaboradores¹³ poderia ser o reflexo das múltiplas alterações que ocorrem nessa síndrome²³⁻²⁵.

Conclui-se que há diferenças nas concentrações plasmáticas de T4, T3, TSH e FT4 dos recém-nascidos asfíxiados, sendo essas menores neste grupo. Alterações na produção hormonal e na metabolização periférica do T4 devem responder por essas diferenças, já que encontramos níveis baixos de T3 ao lado de níveis normais de T3 reverso.

O padrão das alterações encontrado nessas primeiras 24 horas é o de um hipotireoidismo central, onde os níveis baixos de hormônios tireoideanos são secundários à baixa concentração de TSH. A duração e a extensão dessas mudanças no metabolismo do recém-nascido asfíxiado não puderam ser definidas, mesmo porque levariam a um entrave ético, já que implicariam na realização de diversas coletas durante vários dias, tanto em recém-nascidos asfíxiados como em não asfíxiados.

A importância dos hormônios tireoideanos no desenvolvimento normal do cérebro e da função intelectual e sua relação com o prognóstico dos pacientes requer estudos de acompanhamento que correlacionem alterações hormonais com a ocorrência de seqüelas neurológicas. Outra possibilidade é a de estudos que avaliem o papel da reposição de T4 e/ou T3 nos doentes com níveis hormonais subnormais.

Referências bibliográficas

- Phibbs RH. Delivery room management. In: Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG. Neonatology, Pathophysiology and Management of the Newborn. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p. 279-99.
- Kaneoka T, Ozono H, Goto U, Aso M, Shirakawa K. Plasma-noradrenalin and adrenalin concentrations in feto-maternal blood: Their relations to feto-maternal endocrine levels, cardiocardiographic and mechanocardiographic values, and umbilical arterial blood biochemical profilings. *J Perinatal Med* 1979;7:302-10.
- Procianoy RS, Giacomini CB, Oliveira MLB. Fetal and neonatal cortical adrenal function in birth asphyxia. *Acta Paediatr Scand* 1988;77:671-4.
- Bacigalupo G, Langner K, Schmidt S, Saling E. Plasma immunoreactive beta-endorphin, ACTH and cortisol concentrations in mothers and their neonates immediately after delivery - their relationship to the duration of labour. *J Perinat Med* 1987;15: 45-52.
- De Vane GW, Porter JC. An apparent stress-induced release of arginine vasopressin by human neonates. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;51:1412-6.
- Rudolph AM, Itskovitz J, Iwamoto H, Reuss ML, Heymann MA. Fetal cardiovascular responses to stress. *Semin Perinatol* 1981;5:109-21.
- Ruth V, Fyhrquist F, Clemons G, Raivio KO. Cord plasma vasopressin, erythropoietin, and hypoxanthine as indices of asphyxia at birth. *Pediatr Res* 1988;24:490-4.
- Speer ME, Gorman WA, Kaplan SL, Rudolph AJ. Elevation of plasma concentrations of arginine vasopressin following perinatal asphyxia. *Acta Paediatr Scand* 1984;73:610-4.
- Lopez EN, Lozano JM, Garcia MN, del Rio CG, Abril ML. Concentraciones plasmáticas de péptido natriurético atrial, vasopresina y aldosterona en sangre de cordón umbilical: sus relaciones con la asfíxia perinatal. *An Esp Pediatr* 1990;3:49-52.
- Pereira DN, Procianoy RS. Transient elevation of aldosterone levels in perinatal asphyxia. *Acta Paediatr* 1997;86:851-3.
- Jones CT, Roebuck MM, Walker DW, Johnston BM. The role of the adrenal medulla and peripheral sympathetic nerves in the physiological responses of the fetal sheep to hypoxia. *J Dev Physiol* 1988;10: 17-36.
- Cheung CY, Brace RA. Fetal hypoxia elevates plasma atrial natriuretic factor concentration. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:1263-8.
- Borges M, Lanes R, Moret LA, Balochi D, Gonzalez S. Effect of asphyxia on free thyroid hormone levels in full term newborns. *Pediatr Res* 1985;19:1305-7.
- Tahirović HF. Transient hypothyroxinemia in neonates with birth asphyxia delivered by emergency cesarean section. *J Pediatric Endocrinol and Metabol* 1994;7:39-41.
- Franklin R, O'Grady C. Neonatal thyroid function: Effects of nonthyroidal illness. *J Pediatr* 1985;107:599-602.
- Wilson DM, Hopper AO, McDougall JR, Bayer MF, Hintz RL, Stevenson DK, et al. Serum free thyroxine values in term, premature and sick infants. *J Pediatr* 1982;101:113-7.
- Nicoloff JT, LoPresti JS. Nonthyroidal illnesses. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. *The Thyroid - a Fundamental and Clinical Text*. 7th ed. Philadelphia-NY: Lippincott-Raven; 1996. p. 286-96.
- Capurro H, Korichezky S, Fonseca D, Caldeyro-Barcia R. Simplified method for diagnosis of gestational age in the newborn infant. *J Pediatr* 1978;93:120-2.
- Battaglia FC, Lubchenco LO. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr* 1967;71: 159-63.
- Galton VA. Some effects of altitude on thyroid function. *Endocrinology* 1972;91:1393-7.
- Moshang Jr T, Chance KH, Kaplan MM, Utiger RD, Takahashi O. Effects of hypoxia on thyroid function tests. *J Pediatr* 1980;97:602-4.
- Trotta EA. Síndrome do Doente Eutireoideo em Crianças com Sepse ou Síndrome Séptica [dissertação]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 1991.
- Allen DB, Dietrich KA, Zimmerman JR. Thyroid hormones metabolism and level of illness severity in pediatric cardiac surgery patients. *J Pediatr* 1989;114:59-62.
- Chopra IJ, Hershman JM, Partridge WM, Nicoloff JT. Thyroid function in nonthyroidal illness. *Ann Intern Med* 1983;98:946-67.
- DeGroot LJ, Larsen PR, Hennemann G. *The Thyroid and its Diseases*. 6th ed. Churchill Livingstone Inc.; 1996
- Bacci V, Schussler GC, Kaplan TB. The relationship between serum triiodothyronine and thyrotropin during systemic illness. *J Clin Endocrinol Metabol* 1982;54:1229-35.
- Wartofsky L, Burman KD. Alterations in thyroid function in patients with systemic illness: the "euthyroid sick syndrome". *Endocr Rev* 1982;3:164-217.
- Stockigt JR. Guidelines for diagnosis and monitoring of thyroid disease: nonthyroidal illness. *Clin Chem* 1996;42:188-92.
- Singer PA. Clinical approach to thyroid function testing. In: Stephen AF, ed. *Thyroid Disease: Endocrinology, Surgery, Nuclear Medicine and Radiotherapy*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1997. p. 41-52.

Endereço para correspondência:

Dr. Renato S. Procianoy

R. Tobias da Silva, 99/302 – CEP 90570-020 – Porto Alegre – RS

Fone/fax: (51) 3222.7889