

Tolerância ao Teste da Clonidina em 180 Pacientes: Estudo da Eficácia da Expansão Volêmica Para o Controle de Hipotensão Arterial

Suemi Marui
Cláudia H.M.C. Oliveira
Sílvia C.A.L. Souza
Karina Berger
Cristina Khawali
Omar M. Hauache
Rui M.B. Maciel
José Gilberto H. Vieira

Centro de Provas Funcionais, Fleury – Centro de Medicina Diagnóstica e Instituto Fleury (SM, CHMCO, SCALS, KB, CK, OMH, RMBM, JGHV); Laboratório de Hormônios e Genética Molecular-LIM 42, Divisão de Endocrinologia e Metabologia, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (SM, KB); e Laboratório de Endocrinologia Molecular, Disciplina de Endocrinologia, Departamento de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (OMH, RMBM, JGHV), São Paulo, SP.

Recebido em 22/02/05
Revisado em 27/04/05
Aceito em 23/06/05

RESUMO

O teste da clonidina é amplamente usado para avaliar a secreção do hormônio do crescimento. Os efeitos colaterais são sonolência (35%) e hipotensão arterial (HA) (5%). Nossos objetivos foram avaliar a tolerância ao teste quanto à queda da pressão arterial (PA), grau de sedação e eficácia da expansão volêmica para controle da HA. A PA foi medida nos tempos basal, 60 e 120 min. A sedação foi baseada na escala Ramsay. Os pacientes foram divididos em dois grupos: o Grupo 1 (n= 80) recebeu expansão volêmica apenas com HA grave (queda da PA média [PAM] > 20% da PAM inicial) e/ou hipotensão postural; o Grupo 2 (n=100) recebeu expansão volêmica desde o início do teste. Nos dois grupos, a PAM caiu significativamente e 75% apresentaram sonolência aos 60 min. Não houve correlação da queda da PAM com grau de sedação e dose administrada. O Grupo 1 apresentou mais hipotensão (59% x 28%) e maior queda da PAM aos 60 min. Apenas um paciente apresentou broncoespasmo. Concluímos que o efeito hipotensor da clonidina diminui com expansão volêmica desde o início no teste. Este teste deve ser sempre feito com acompanhamento médico especializado para observação estrita da PA e intervenção precoce, se necessária. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2005;49/4:510-515**)

Descritores: Clonidina; Efeitos colaterais; Hormônio de crescimento; Hipotensão; Sonolência

ABSTRACT

Tolerance of the Oral Clonidine Test in 180 Patients: Efficacy of Saline Resuscitation in Controlling Arterial Hypotension.

Clonidine stimulation test is widely used to evaluate growth hormone secretion. Side effects are somnolence (35%) and arterial hypotension (AH) (5%). The aims of this paper were to evaluate the tolerance to this test regarding blood pressure (BP) decrease, sedation and the efficacy of saline resuscitation to prevent AH. BP was measured at basal, 60 and 120 min. Sedation was determined by the Ramsay scale. Patients were divided into two groups: Group 1 (n= 80) received saline resuscitation only upon severe AH (drop of mean BP [MBP] > 20% from initial MBP) and/or postural hypotension; Group 2 (n= 100) received saline resuscitation from the beginning of the test. Both groups presented a significant MBP fall and 75% presented somnolence at 60 min. MBP drop did not correlate with either sedation or the clonidine dose. Group 1 presented more hypotension (59% x 28%) and greater MBP drop at 60 min. Only one patient had an asthma attack. We conclude that the hypotension effects caused by oral clonidine diminish with saline resuscitation since the beginning of the test. This test must have specialized medical support with strict BP evaluation and precocious intervention when needed. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2005;49/4:510-515**)

Keywords: Clonidine; Adverse effects; Growth hormone; Hypotension; Somnolence

É COMUM A REALIZAÇÃO DE ESTÍMULOS farmacológicos para avaliar a reserva secretória de hormônio de crescimento (GH) em crianças com baixa estatura (1,2). Nos casos em que um teste de estímulo é necessário, a administração de clonidina é amplamente usada devido à facilidade de administração e às suas características de sensibilidade e especificidade elevadas (3). O efeito estimulatório da clonidina na liberação de GH é exercido principalmente pela liberação hipotalâmica de GHRH (4,5).

A clonidina é uma droga hipotensora que atua como agonista α_2 -adrenérgico central, causando redução no estímulo simpático a partir do SNC e diminuição da resistência periférica (6). O cloridrato de clonidina age relativamente rápido, com pico de concentração plasmática e efeito hipotensor máximo em 1 a 3 horas após a administração oral. A eliminação da droga varia de 6 a 24 horas, com média de 12 horas; e em crianças a meia-vida parece ser menor (1,8 a 2,4 horas) (7). Boca seca e sedação ocorrem em 50% dos pacientes com o uso da clonidina como anti-hipertensivo (6). Os efeitos colaterais mais comumente descritos no teste de clonidina são sonolência (35%), tontura (35%) e hipotensão arterial (5%) (1,8).

Na posição supina, quando o tônus simpático para a vasculatura é baixo, o efeito maior da clonidina é diminuir tanto a frequência cardíaca quanto o volume sistólico. Entretanto, na posição ortostática, quando o fluxo simpático para a vasculatura está normalmente aumentado, a droga reduz a resistência vascular. Algum grau de hipotensão ortostática sempre ocorre por causa da diminuição do retorno venoso (secundário à venodilatação sistêmica). Porém, a hipotensão postural é rara na ausência de depleção de volume (6).

Os objetivos deste trabalho foram avaliar sistematicamente a tolerância ao teste da clonidina, em relação à queda da pressão arterial e ao grau de sedação, e a eficácia da expansão volêmica para controle da pressão arterial, além de relatar outros sintomas e sinais relacionados ao teste.

MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Fleury. No período de janeiro de 2003 a junho de 2004, realizamos 275 testes de estímulo com clonidina no Centro de Provas Funcionais do Fleury – Centro de Medicina Diagnóstica. Todos os testes foram realizados de acordo com a solicitação do médico-assistente, entre 7:00 e 9:00h após uma noite de jejum, utilizando o seguinte protocolo:

a) Obtenção de acesso venoso;

- b) Medição da pressão arterial (artéria cubital) com esfigmomanômetro apropriado, após 15 min de repouso;
- c) Administração de clonidina (Atensina®, Boehringer Ingelheim) VO no tempo 0;
- d) Medição da pressão arterial após 60 min e ao final do teste (120 min);
- e) Avaliação do nível de sedação aos 60 min e ao final do teste, de acordo com a escala de Ramsay (9): 1) acordado e agitado ou inquieto; 2) acordado, cooperativo e tranqüilo; 3) acordado, porém apático; 4) dormindo e rapidamente responde ao ser chamado; 5) dormindo e com resposta lenta ao ser chamado; 6) sono profundo, não responde;
- f) Coletas das amostras de sangue para dosagem de GH nos tempos 0, 60, 90 e 120 min após a administração da droga ou quando especificado pelo médico-assistente.

Excluimos do estudo os pacientes que não tiveram a pressão arterial avaliada em algum momento durante o teste ou foram liberados antes dos 120 min.

Os 180 pacientes restantes foram divididos consecutivamente em dois grupos: o primeiro (Grupo 1, n= 80) recebeu expansão volêmica e/ou manobras de decúbito apenas após a detecção de hipotensão arterial grave ou hipotensão postural; o Grupo 2 (n= 100) recebeu expansão volêmica desde o início do teste, independentemente da queda da pressão arterial durante o teste.

Consideramos hipotensão arterial grave, a queda da pressão arterial média (PAM) acima de 20% da PAM inicial, e hipotensão postural, qualquer sintoma ou sinal relacionado com a mudança de decúbito, tais como dor abdominal, náusea, tontura, escurecimento da visão, vômito ou sudorese. A expansão volêmica foi feita com solução fisiológica 0,9% 5 a 10mL/kg/h. As manobras de decúbito consistiram em assumir imediatamente o decúbito dorsal horizontal com elevação dos membros inferiores (posição de Trendelenburg).

O GH foi dosado por método imunofluorimétrico empregando anticorpos monoclonais desenvolvidos no Laboratório Fleury (10). O ensaio reconhece as formas 22 e 20kDa. A sensibilidade do ensaio é de 0,02ng/mL e a variação interensaio inferior a 10%. Consideramos normal a resposta de GH acima de 5ng/mL em qualquer dos tempos.

Todos os resultados foram expressos como média±desvio-padrão, exceto o percentual de queda da PAM, que foi expresso em mediana. Utilizamos os testes t e Mann-Whitney (não paramétrico) para a análise estatística.

RESULTADOS

Entre os 180 pacientes, 117 eram do sexo masculino, a idade cronológica variou entre 4 e 19 anos (média 10,3 anos) e superfície corpórea entre 0,61 e 1,81m². A dose administrada variou de 0,1 a 0,15mg/m². Dezoito pacientes (22,5%) receberam a dose de 0,1 mg/m² no Grupo 1 e 22 (22%) no Grupo 2. Não houve diferença estatística entre os dois grupos em relação a idade, sexo, dose administrada (µg/kg de peso) e PAM inicial.

No Grupo 1, a média da PAM caiu de 75 ± 14,1mmHg (inicial) para 66 ± 14mmHg (aos 60 min) e 65 ± 2,4mmHg (ao final) (tabela 1). Houve diferença estatística da PAM aos 60 min e ao final em comparação com a PAM inicial (p < 0,001) (tabela 1). O percentual de queda da PAM foi de -10% aos 60 min e de -12,5% ao final (tabela 2). Quarenta e sete pacientes (59%) apresentaram hipotensão arterial, sendo que em 31 deles constatamos hipotensão arterial grave (queda de até 36,4%), sendo 21 pacientes aos 60 min; 16 pacientes apresentaram hipotensão postural com melhora após as manobras de decúbito e/ou expansão volêmica; 2 pacientes apresentaram quadro grave de síncope, com perda de consciência e espasmos tônico-clônicos, semelhantes à crise convulsiva, em decorrência de hipofluxo cerebral. Em todos os casos houve reversão do quadro após manobras de decúbito e expansão volêmica. Nenhum destes pacientes tinha histórico de convulsão prévia.

Tabela 1. Média e desvio-padrão (DP) da pressão arterial média (PAM) no início, após 60 min da administração da clonidina e ao final do teste (120 min) nos Grupos 1 e 2.

		Média	DP	p*
Grupo 1	PAM inicial (mmHg)	75	14,1	
	aos 60 min.	66	14	< 0,001
	ao final	65	2,4	< 0,001
Grupo 2	inicial	76	8	
	aos 60 min.	69	8,6	< 0,001
	ao final	68	8,1	< 0,001

* comparação com PAM inicial de cada Grupo (testes t e Mann-Whitney).

No Grupo 2, a média da PAM caiu de 76 ± 8 mmHg (inicial) para 69 ± 8,6 mmHg (aos 60 min) e 68 ± 8,1 mmHg (ao final) (tabela 1). Houve diferença estatística da PAM aos 60 min e ao final em comparação com a PAM inicial (p < 0,001) (tabela 1). O percentual de queda da PAM foi de -8,9% aos 60 min e de -12,5% ao final (tabela 2). Vinte e oito pacientes (28%) apresentaram hipotensão arterial, sendo 17 por hipotensão arterial grave (queda de até 43%) e 11

apresentaram hipotensão postural. Todos apresentaram melhora após manobras de decúbito, além de acréscimo de 5 a 10mL/kg/h de expansão volêmica.

Tabela 2. Comparação entre Grupos 1 e 2 em relação à hipotensão arterial e queda da PAM.

	n	Hipotensão arterial grave	Hipotensão postural	Queda da PAM aos 60 min.	Queda da PAM ao final
Grupo 1	47 (59%)	31	16	-10%	-12,5%
Grupo 2	28 (28%)	17	11	-8,9%	-12,5%
	p*	< 0,001		0,043	0,340

Comparação entre os Grupos 1 e 2. Percentual de queda da PAM expresso em mediana (testes t e Mann-Whitney).

Houve diferença estatística entre os Grupos 1 e 2 em relação à presença de hipotensão arterial grave e hipotensão postural (p < 0,001), e ao percentual de queda da PAM aos 60 min (p = 0,043) (tabela 2). Não houve correlação entre o percentual de queda da PAM e a dose administrada de clonidina, tanto para 0,1 ou 0,150mg/m² ou, se calculada por µg/kg de peso, em ambos os grupos.

No Grupo 1, aos 60 min do teste, 72,5% dos pacientes estavam dormindo, sendo 47 pacientes com grau 4 e 12 com grau 5 de sedação (tabela 3). Ao final do teste, apenas 29 pacientes (39%) estavam acordados. Não houve correlação entre o grau de sedação e a queda de PAM, assim como o grau de sedação e a dose administrada de clonidina (µg/kg de peso).

No Grupo 2, 75% dos pacientes estavam dormindo aos 60 min do teste, sendo 61 pacientes com grau 4 e 14 com grau 5 (tabela 3). Ao final do teste, apenas 32 pacientes (22%) estavam acordados.

Tabela 3. Grau de sedação aos 60 minutos e ao final do teste da clonidina nos Grupos 1 e 2.

		Acordado				Dormindo	
Escala de sedação (9)		1	2	3	4	5	6
Nº de pacientes	Grupo 1	3	7	9	47	12	0
		27,5%				72,5%	
aos 60 min.	Grupo 2	0	21	2	61	14	1
		25%				75%	
Nº de pacientes	Grupo 1	4	13	12	37	11	0
		39%				61%	
ao final	Grupo 2	5	25	2	52	15	0
		22%				78%	

Escala de Ramsay (9).

Apenas um paciente apresentou quadro compatível com broncoespasmo, provavelmente relaciona-

do com a clonidina. O paciente não tinha história pregressa de asma ou alergias e recebeu a dose de 0,1 mg/m² (5,4µg/Kg). Apresentou sibilos, roncosp difusos e taquipnéia, uma hora após ingestão da medicação, com melhora após administração de corticóide endovenoso e inalação com β₂-agonista. O quadro de hipotensão arterial grave surgiu apenas ao final do exame (queda de 28% da PAM), com recuperação após expansão volêmica. Na noite do mesmo dia e no dia seguinte estava assintomático.

Nenhum paciente apresentou bradicardia, miose ou depressão respiratória indicativos de intoxicação por clonidina (11,12).

Vinte e nove pacientes (16%) não responderam a este teste de estímulo. Valores de GH acima de 5 ng/mL foram encontrados em 65%, 59% e 29%, nos tempos 60, 90 e 120 min, respectivamente.

DISCUSSÃO

Durante o período de janeiro de 2003 a junho de 2004, realizamos 625 testes de estímulo do eixo do GH, sendo o teste da clonidina o mais solicitado (65%) em comparação a outros, como ITT (25%), glucagon (8%), L-dopa, arginina e GHRH (2%).

Observamos uma incidência de hipotensão arterial elevada, quando agrupamos os pacientes que apresentaram hipotensão arterial grave e hipotensão postural em nossa casuística total (42%). Na literatura, a hipotensão arterial, quando relatada, está presente em apenas 5% dos testes (1,7). A observação de alta frequência de hipotensão, mesmo após expansão volêmica, deve-se ao acompanhamento rigoroso da PAM durante e após o teste e pelo registro de cada ocorrência de hipotensão postural.

Por outro lado, esses achados poderiam estar relacionados à dose elevada administrada em nosso estudo (0,15mg/m²), pois sabe-se que os efeitos colaterais da clonidina estão relacionados diretamente com a dose administrada (13). De Angelis e cols. (14) estudaram 75 pacientes e relataram a ocorrência de efeitos colaterais graves, como palidez, astenia, tontura e queda da pressão arterial com dose semelhante em apenas 2 pacientes (2,7%). Entretanto, estes autores observaram a PAM em apenas 65% de seus pacientes e descrevem somente que "alguns pacientes apresentaram sonolência, palidez e miose". Batista e cols. (15) observaram hipotensão arterial e sonolência usando dose tão baixa quanto 0,0375mg/m², porém não houve resposta adequada de GH em pacientes na puberdade. A *GH Research Society* preconiza o uso de 0,15mg/m² para a

realização do teste da clonidina (3). Não observamos correlação entre a dose administrada de clonidina (µg/kg) e o percentual de queda da pressão arterial ou a presença de hipotensão postural. Os pacientes que apresentavam menor PAM inicial não apresentaram queda maior na PAM durante e após o teste.

O percentual de queda da PAM no Grupo 1 foi semelhante ao descrito na literatura (15,16). Com a administração de expansão volêmica desde o início do teste, entretanto, ocorreu uma redução significativa da ocorrência de hipotensão (59% x 28%), por esta manobra melhorar o retorno venoso e até mesmo corrigir certo grau de hipovolemia decorrente do jejum. Não foi possível identificarmos qualquer sinal indicativo de ocorrência de hipotensão arterial grave, como por exemplo maior grau de sedação ou PAM inicial menor. Portanto, a presença de hipotensão arterial sintomática deve depender também da sensibilidade individual. Convulsão é rara em pacientes submetidos ao teste da clonidina (17,18), porém observamos dois quadros graves de síncope, semelhantes a crise convulsiva, em decorrência de hipofluxo cerebral. Em todos os casos houve reversão do quadro após manobras de decúbito e expansão volêmica. Com a administração de volume desde o início do teste, acreditamos prevenir quadros graves de hipotensão arterial com hipofluxo cerebral, minimizar a queda da pressão arterial, porém não eliminar hipotensão arterial.

Nossa observação de ausência de correlação entre o grau de sedação e a queda da pressão arterial confirma os dados relatados por Hoffman e cols. (7) em somente 9 pacientes submetidos ao teste da clonidina. Isso sugere que o efeito sedativo da clonidina é independente da hipotensão arterial.

Nenhum dos pacientes apresentou bradicardia, miose ou depressão respiratória, indicativos de intoxicação pela clonidina (11). Como a dose usada para o estímulo de GH é baixa, a correta administração é imprescindível para evitar intoxicação aguda por clonidina. O cloridrato de clonidina não é disponível em suspensão, portanto erros de diluição podem causar intoxicação e até morte (11,19,20). Deve-se observar sempre a presença de sinais de intoxicação aguda, como sonolência precoce, miose e bradicardia. Casos de intoxicação por clonidina já foram descritos com doses tão baixas quanto 0,2mg (12). A administração de volume para hipotensão, atropina para bradicardia e naloxone para depressão respiratória revertem geralmente o quadro (11,12). Por isso, na nossa prática diária utilizamos a medicação comercial e não a manipulada, com maceração do comprimido e diluição em água destilada para a correta administração da dose prescrita.

Ataque asmático durante o teste de clonidina foi descrito em apenas um paciente por Ashkenazi e cols. (21), em 1984. O paciente da nossa casuística não apresentava história pregressa de asma ou alergia. O quadro de broncoespasmo iniciou-se 1 hora após a administração da clonidina, indicando fortemente a associação com o pico de concentração da medicação. Houve resolução do quadro no final do mesmo dia do exame, sem o paciente apresentar broncoespasmo posteriormente.

Como descrito na literatura, a maioria dos pacientes apresentou resposta considerada normal aos 60 min do teste.

Podemos concluir que os efeitos hipotensores observados da clonidina, assim como a rara ocorrência de broncoespasmo, sugerem que este teste de estímulo deva ser sempre feito com acompanhamento médico especializado, com observação estrita da pressão arterial e intervenção precoce quando necessária. Desta forma, no Centro de Provas Funcionais do Fleury todo paciente que realiza o teste da clonidina é avaliado e acompanhado por médico e equipe especializada, recebe expansão volêmica desde o início do procedimento e somente é liberado após ingestão alimentar e deambulação.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Enfermagem do Centro de Provas Funcionais pelo cuidado com os pacientes e ao Departamento de Tecnologia da Informação do Fleury – Centro de Medicina Diagnóstica pela contribuição ao trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Gil-Ad I, Topper E, Laron Z. Oral clonidine as a growth hormone stimulation test. **Lancet** 1979;2:278-9.
2. Reiter EO, Rosenfeld RG. Normal and aberrant growth. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, editors. **Williams' textbook of endocrinology**. 10th edition. Philadelphia: Saunders; 2003. p.1003-114.
3. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. GH Research Society. **J Clin Endocrinol Metab** 2000;85:3990-3.
4. Miki N, Ono M, Shizume K. Evidence that opiate and alpha-adrenergic mechanisms stimulate rat growth hormone release via growth hormone-releasing factor (GRF). **Endocrinology** 1984;114:1950-2.
5. Devesa J, Diaz MJ, Tresguerres JA, Arce V, Lima L. Evidence that alpha 2-adrenergic pathways play a major role in growth hormone (GH) neuroregulation: alpha 2-adrenergic agonism counteracts the inhibitory effect of muscarinic cholinergic receptor blockade on the GH response to GH-releasing hormone, while alpha 2-adrenergic blockade diminishes the potentiating effect of increased cholinergic tone on such stimulation in normal men. **J Clin Endocrinol Metab** 1991;73:251-6.
6. Hoffman BB. Catecholamines, sympathomimetic drugs, and adrenergic receptor antagonists. In: Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG, editors. **Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics**. 10th edition. Columbus: McGraw-Hill Co; 2001. p.315-30.
7. Hoffman WH, DiPiro JT, Tackett RL, Arrendale RF, Hahn DA. Relationship of plasma clonidine to growth hormone concentrations in children and adolescents. **J Clin Pharmacol** 1989;29:538-42.
8. Ghigo E, Bellone J, Aimaretti G, Bellone S, Loche S, Cappa M, et al. Reliability of provocative tests to assess growth hormone secretory status. Study in 472 normally growing children. **J Clin Endocrinol Metab** 1996;81:3323-7.
9. Ramsay MA, Savege TM, Simpson BR, Goodwin R. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. **Br Med J** 1974;2:656-9.
10. Vieira JG, Lombardi MT, Nishida SK. Monoclonal antibody-based immunoenzymometric assay for serum human growth hormone. **Braz J Med Biol Res** 1990;23:293-6.
11. Erickson SJ, Duncan A. Clonidine poisoning - an emerging problem: epidemiology, clinical features, management and preventative strategies. **J Paediatr Child Health** 1998;34:280-2.
12. Fiser DH, Moss MM, Walker W. Critical care for clonidine poisoning in toddlers. **Crit Care Med** 1990;18:1124-8.
13. Anavekar SN, Jarrott B, Toscano M, Louis WJ. Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies of oral clonidine in normotensive subjects. **Eur J Clin Pharmacol** 1982;23:1-5.
14. De Angelis R, Pellini C, Petecca C, Ubaldi F, di Natale B. Tolerance of the oral clonidine test in 75 pediatric patients. **J Endocrinol Invest** 1988;11:379-82.
15. Batista MC, Arnhold IJ, Mendonca BB, D'Abronzo FH, Bloise W, Nicolau W. Low-dose oral clonidine: effective growth hormone releasing agent in children but not in adolescents. **J Pediatr** 1987;111:564-7.
16. Silva EG, Shessarenko N, Arnhold IJ, Batista MC, Estefan V, Osorio MG, et al. GH values after clonidine stimulation measured by immunofluorometric assay in normal prepubertal children and GH-deficient patients. **Horm Res** 2003;59:229-33.
17. Sridhar GR. Hypoglycemia due to sedation following clonidine test for growth hormone reserve. **Clin Pediatr (Phila)** 1993;32:688-9.
18. Scaramuzza A, Torresani P, Arisi D, Rossoni R. Seizures following clonidine test for growth hormone reserve: unusual presentation of benign partial epilepsy. **J Pediatr Endocrinol Metab** 2000;13:451-2.
19. Romano MJ, Dinh A. A 1000-fold overdose of clonidine caused by a compounding error in a 5-year-old child with attention-deficit/hyperactivity disorder. **Pediatrics** 2001;108:471-2.

-
20. Suchard JR, Graeme KA. Pediatric clonidine poisoning as a result of pharmacy compounding error. **Pediatr Emerg Care** 2002;18:295-6.
21. Ashkenazi S, Mimouni M, Laron Z, Varsano I. Asthmatic attack associated with oral clonidine test. **Eur J Pediatr** 1984;142:235.

Endereço para correspondência:

Suemi Marui
Fleury – Centro de Medicina Diagnóstica
Av. Gal. Waldomiro de Lima 508
04344-070 São Paulo, SP
E-mail: suemi.marui@fleury.com.br