

Prevalência de Hipertensão Arterial em Mulheres Com Passado de Distúrbios Hiperglicêmicos na Gestação

artigo original

RESUMO

Objetivo: Avaliar a frequência de hipertensão arterial (HA) em mulheres, após 3 a 12 anos da gestação-alvo e na época, classificadas em um dos 4 grupos: TGN: tolerância à glicose normal; HDG: hiperglicemia diária gestacional; DMG: diabetes melito gestacional; DMG e HDG. **Métodos:** De 3.113 gestantes, participaram 535 mulheres selecionadas por processo aleatório e proporcional ao número em cada grupo. As mulheres TGN diferiam das demais na maioria das características clínicas consideradas. Mediu-se a pressão arterial de todas as participantes. Utilizaram-se os testes de Goodman e do qui-quadrado. **Resultados:** A frequência de HA foi maior nas mulheres DMG e HDG que nas TGN (40,9 vs. 23,6%; $P < 0,05$) e intermediária, semelhante entre si e às anteriores, nas HDG e nas DMG (28,3 e 31,2%, respectivamente). Ter sido do grupo DMG e HDG dobra o risco para HA. **Conclusão:** Mulheres com passado de DMG e HDG têm risco aumentado para HA, além daquele para o diabetes. (Arq Bras Endocrinol Metab 2005;49/2:265-270)

Descritores: Hipertensão arterial; Diabetes melito gestacional; Hiperglicemia diária gestacional; Diabetes melito tipo 2

ABSTRACT

Hypertension After Gestational Hyperglycemia.

Objective: To compare hypertension frequency in women, 3 to 12 years after the index-pregnancy, when they were classified into 4 groups: NGT: normal glucose tolerance; GHG: gestational hyperglycemia; GDM: gestational diabetes mellitus; GDM plus GHG. **Methods:** From 3,113 pregnant women, 535 were participants and selected by a process that was randomized and proportional to the group number. NGT women were different from the others in most of the clinical parameters. All women had their blood pressure evaluated. Statistical analyses were performed by Goodman's and chi-square tests. **Results:** Hypertension frequency was higher in GDM plus GHG women than in NGT women (40.9 vs. 23.6%; $P < 0.05$). It was similar in GHG and GDM women and not different from NGT and GDM plus GHG women (28.3 and 31.2%, respectively). To have been in GDM plus GHG group increases the risk of hypertension twice. **Conclusion:** Women with previous GDM plus GHG have higher risk of hypertension, in addition to that of type 2 diabetes. (Arq Bras Endocrinol Metab 2005;49/2:265-270)

Keywords: Hypertension; Gestational diabetes mellitus; Habitual gestational hyperglycemia; Type 2 diabetes mellitus

Luciana C. Gonçalves
Márcia R. Gabaldi Silva
José Carlos Peraçoli
Liciana Vaz de A. Silveira
Carlos Roberto Padovani
Walkyria de P. Pimenta

*Departamento de Clínica Médica
(LCG, MRGS, WPP),
Departamento de Ginecologia e
Obstetrícia (JCP), Faculdade de
Medicina de Botucatu; e
Departamento de Bioestatística
(LVAS, CRP), Instituto de
Biociências, Universidade
Estadual Paulista (UNESP),
Botucatu, SP.*

DURANTE A GESTAÇÃO, O ORGANISMO materno sofre alterações necessárias para adequá-lo à mesma. Dentre estas, há as circulatórias e as metabólicas. As primeiras envolvem aumento da volemia e do débito cardíaco, com necessidade de diminuição da resistência periférica para

*Recebido em 12/05/04
Revisado em 20/08/04
Aceito em 01/09/04*

manutenção de níveis tensionais normais (1). As metabólicas caracterizam-se por resistência à insulina crescente, causada principalmente pela secreção e ação do hormônio lactogênio placentário. A resistência à insulina associada ao aumento do tecido adiposo, ocorrido na fase inicial da gestação, permite à mãe enfrentar os períodos pós-absortivos. Todavia, para manter os níveis glicêmicos na faixa de normalidade, frente à resistência à insulina, é necessário um aumento da secreção de insulina (2). Distúrbios destes processos adaptativos causam a hipertensão induzida pela gestação (HIG) e o diabetes melito gestacional (DMG), respectivamente.

Alguns estudos observaram que mulheres com DMG apresentam maior frequência de HIG, principalmente a pré-eclâmpsia, do que as gestantes com tolerância à glicose normal (TGN) (3). Os distúrbios metabólicos do DMG, como a elevação dos níveis séricos de glicose e ácidos graxos, causariam menor capacidade de vasodilatação arterial (4).

Está bem estabelecido que mulheres com passado de DMG apresentam risco aumentado para o desenvolvimento do diabetes melito tipo 2 (DMT2) (2). Em estudo recente (5), observamos que não só as mulheres com passado de DMG, mas também aquelas com hiperglicemia diária gestacional (HDG, elevação das glicemias de jejum e/ou pós-prandiais na vigência de alimentação habitual) apresentam maior frequência de ocorrência do DMT2. Uma vez que o DMT2 associa-se frequentemente à hipertensão arterial (HA) devido, pelo menos em parte, à resistência à insulina presente em ambas as morbidades (6), mulheres com passado de distúrbios hiperglicêmicos na gestação também devem ter risco aumentado de desenvolver HA. As observações sugestivas de maior risco de HA em mulheres com história de DMG têm o apoio do estudo de Anastasiou e cols. (7). Estes autores observaram, em mulheres com passado recente de DMG, mas com TGN e não obesas, diminuição da vasodilatação endotelial por menor capacidade do endotélio de liberar óxido nítrico aos estímulos. Todavia, não há evidências epidemiológicas conclusivas desta associação (3).

A importância da melhor definição da associação entre DMG e/ou HDG pregressos e desenvolvimento futuro de HA está na possibilidade de melhor acompanhar mulheres com tal passado, visando não só à prevenção do DMT2, mas também à da HA. Assim, o presente estudo teve como objetivo avaliar comparativamente a ocorrência de HA entre mulheres com história de três a 12 anos de gestação complicada por distúrbios hiperglicêmicos.

MÉTODOS

Participaram deste estudo mulheres cuja gestação foi acompanhada em nosso Serviço de Obstetrícia no período de 1988 a 1997. Em todas, exceto as sabidamente diabéticas, foi realizado o rastreamento para diabetes que compreendia o interrogatório sobre antecedentes sugestivos de diabetes e a dosagem da glicemia de jejum, cujo valor limite adotado era menor que 90mg/dL (8). A presença de um ou ambos os fatores alterados determinava o encaminhamento das gestantes para os testes diagnósticos: teste oral de tolerância à glicose (TOTG) e o perfil glicêmico (PG). O TOTG era realizado de acordo com as recomendações feitas pelo *National Diabetes Data Group* (9). O PG envolvia a determinação glicêmica basal às 8h00 e a seguir a cada duas horas, até às 18h00, mantendo-se ingestão de uma dieta geral com 2840kcal, fracionadas nas três refeições principais. Eram considerados valores limites de normalidade os menores que 90 e 130mg/dL, para as condições de jejum e pós-prandial, respectivamente. Era suficiente um valor igual ou superior aos limites citados para o teste ser considerado alterado (8).

De acordo com o resultado dos dois testes, as gestantes foram classificadas em um dos quatro grupos: TGN – com ambos os testes normais; HDG – com apenas o PG alterado; DMG – com apenas o TOTG alterado; DMG e HDG – com ambos os testes alterados.

No período dos 10 anos, foram acompanhadas 3113 gestantes, cujo número de registro dos prontuários foi colocado em ordem crescente dentro dos grupos, em cada ano. Um processo aleatório e proporcional ao número de gestantes de cada grupo foi aplicado por meio da tabela de dígitos aleatórios. Com este processo, selecionaram-se 551 gestantes, das quais puderam participar 535, assim distribuídas: 250 (100,0%) no grupo TGN, 120 (100,0%) no HDG, 77 (87,5%) no DMG e 88 (94,6%) no DMG e HDG.

Todas as participantes foram informadas sobre o estudo, previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa de nossa Instituição, e deram seu livre consentimento por escrito.

As ex-gestantes foram solicitadas a comparecer ao laboratório às 8h00, após jejum noturno, quando eram avaliadas clinicamente [pressão arterial (PA) normal foi definida como valor sistólico ≤ 140 mmHg e diastólico ≤ 90 mmHg (10)] e quanto à tolerância à glicose, segundo as recomendações do *Expert Committee* (11).

A maioria das participantes deste estudo tiveram seus dados clínicos (exceto os da PA) e de tolerância à glicose recentemente publicados (5).

O estado tensional durante a gestação, classificado como normotensão, HA crônica e HIG (hipertensão gestacional e pré-eclâmpsia/eclâmpsia) (3), foi obtido dos prontuários clínicos.

A análise de associação entre as variáveis estudadas e os grupos foi realizada utilizando-se o teste de Goodman para contrastes entre e dentro de populações binomiais (12). A análise da associação entre a PA normal ou elevada e as demais variáveis consideradas [tolerância à glicose, idade, índice de massa corporal (IMC), paridade, tempo decorrido da gestação-alvo, história familiar de HA e de DMT2, PA gestacional] foi realizada aplicando-se o teste do qui-quadrado, seguido do ajuste do modelo logístico à variável PA atual (12). Para todas as análises considerou-se significância de 5% ($P < 0,05$).

RESULTADOS

As características das mulheres de cada grupo quanto aos parâmetros previamente obtidos são apresentadas na tabela 1.

Durante a gestação-alvo, a frequência de normotensão [os limites de normalidade da PA foram os mesmos considerados fora da gravidez (10)] foi mais elevada nas mulheres TGN que nas DMG e HDG, ocorrendo o contrário quanto à frequência de HA crônica. As mulheres HDG e as DMG apresentaram frequência de normotensão e de HA crônica intermediárias e não diferentes das dos grupos anteriores.

No momento do estudo, apenas no grupo DMG e HDG observou-se frequência semelhante de TGN e tolerância à glicose alterada (TGA: tolerância à glicose diminuída e na maioria, DMT2), nos demais

grupos houve predomínio marcante de TGN. As ex-gestantes TGN diferiram dos demais grupos por serem mais jovens e terem menor paridade. Quanto ao IMC, as mulheres DMG e HDG apresentaram-no mais elevado que o das TGN, sendo o das HDG e das DMG semelhantes entre si e não diferentes do das anteriores. Os grupos não diferiram quanto à frequência de presença de familiares em primeiro grau com DMT2.

Observou-se frequência semelhante de HA e normotensão no grupo DMG e HDG (40,9 e 59,1%, respectivamente), nos demais houve predomínio da PA normal (76,4, 71,7 e 68,8% para TGN, HDG e DMG, respectivamente) (figura 1). Entre os grupos, a frequência de HA foi maior no DMG e HDG em relação ao TGN (40,9 vs. 23,6%; $P < 0,05$) e intermediária e não diferente da dos dois anteriores no HDG e no DMG (28,3 e 31,2, respectivamente) (figura 1).

No período de até 12 anos da gestação-alvo, observou-se uma tendência a aumento da frequência de HA com o evoluir do tempo apenas no grupo IIB, que todavia não atingiu significância (figura 2).

A frequência de HA nas mulheres dos quatro grupos que apresentaram HIG não diferiu entre si, sendo 37,5, 47,6, 50,0 e 58,8% para as TGN, HDG, DMG e DMG e HDG, respectivamente.

A distribuição da frequência de combinações de PA normal ou elevada das participantes durante e após a gestação mostrou que as TGN e as DMG e HDG diferiram em relação a duas situações: 1) PA normal durante e após a gestação foi mais frequente nas TGN (70,8%); 2) HA durante e após a gestação foi mais frequente nas DMG e HDG (35,2%). As HDG e as DMG foram semelhantes entre si e em relação às anteriores em todas combinações de estados tensionais.

Tabela 1. Caracterização dos quatro grupos de mulheres quanto ao estado pressórico na gestação-alvo e a parâmetros atuais.

Grupos	Estados Pressóricos na Gestação-Alvo (%)			Parâmetros Atuais*					História Familiar DMT2 (%)
	Normotensão	HA+ Crônica	HIG+	TGN+ (%)	TGA+ (%)	Idade (a)	IMC+ (kg/m ²)	Paridade	
TGN+	82,5 ^{b†}	7,5 ^a	10,0 ^a	95,1 ^{cB‡}	4,9 ^{aA}	35 ± 8 ^a	28,0 ± 6,5 ^a	3 ± 2 ^a	30,3 ^a
HDG+	71,7 ^{ab}	10,8 ^{ab}	17,5 ^a	73,9 ^{bB}	26,1 ^{bA}	38 ± 8 ^b	29,0 ± 6,2 ^{ab}	4 ± 2 ^b	43,3 ^a
DMG+	69,4 ^{ab}	13,9 ^{ab}	16,7 ^a	76,1 ^{bB}	23,9 ^{bA}	39 ± 8 ^b	29,3 ± 4,9 ^{ab}	4 ± 2 ^b	32,4 ^a
DMG e HDG	56,8 ^a	23,9 ^b	19,3 ^a	48,3 ^{aA}	51,7 ^{cA}	40 ± 8 ^b	30,2 ± 5,2 ^b	4 ± 2 ^b	33,0 ^a

* Variáveis expressas com frequência (%; $P < 0,05$) ou como média ± DPM ($P < 0,01$);

† As letras minúsculas referem-se à comparação entre os grupos, ‡ as maiúsculas referem-se à comparação dentro de cada grupo, valores seguidos por uma letra não diferem entre si;

+ DMG: diabetes melito gestacional, HA: hipertensão arterial, HDG: hiperglicemia diária gestacional, HIG: hipertensão induzida pela gestação, IMC: índice de massa corporal, TGA: tolerância à glicose alterada, TGN: tolerância à glicose normal.

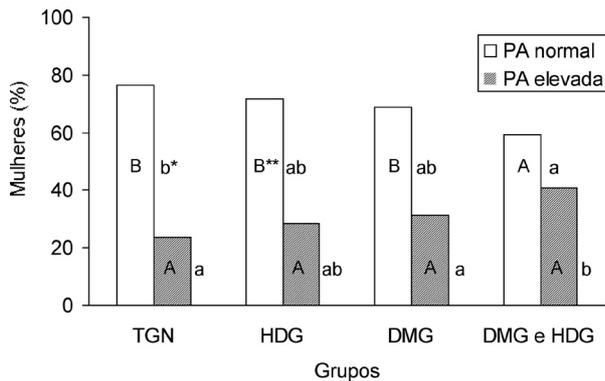


Figura 1. Distribuição da frequência das participantes segundo os grupos e a pressão arterial (PA).

* As letras minúsculas referem-se à comparação entre os grupos; ** as maiúsculas, à comparação dentro de cada grupo, valores seguidos por uma mesma letra não diferem entre si ($P < 0,05$).

DMG: diabetes melito gestacional; HDG: hiperglicemia diária gestacional; TGN: tolerância à glicose normal.

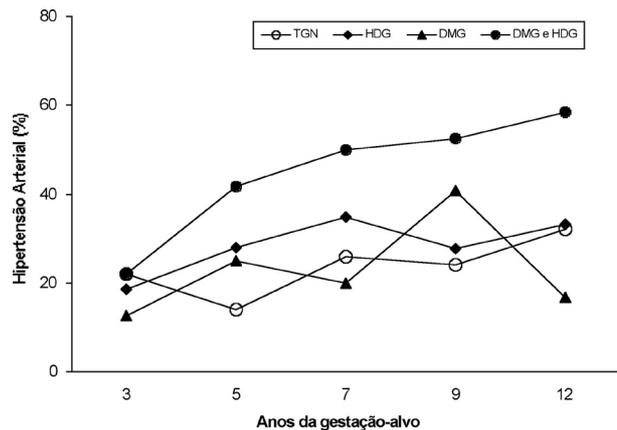


Figura 2. Ocorrência de hipertensão arterial nas mulheres de cada grupo, no decorrer de até 12 anos da gestação-alvo.

DMG: diabetes melito gestacional; HDG: hiperglicemia diária gestacional; TGN: tolerância à glicose normal.

Tabela 2. Análise multivariada, segundo ajuste do modelo logístico para a variável grupo.

Variável	Níveis	Estimativa (valor de P)	OR ¹ (IC ² 95%)
Grupo	TGN	Referência	—
	HDG	- 0,137 (P= 0,621)	0,872 (0,506 – 1,503)
	DMG	- 0,201 (P= 0,538)	0,818 (0,432 – 1,550)
	DMG e HDG	- 0,816 (P= 0,007)*	0,442 (0,245 – 0,799)

¹ odds ratio; ² intervalo de confiança; * $P < 0,05$.

A ocorrência de parentes de primeiro grau hipertensos foi semelhante entre os quatro grupos (46,5 a 65,8%).

Considerando-se as participantes subdivididas nos quatro grupos, a análise univariada das variáveis que as caracterizam revelou que a maioria delas (exceto história familiar de HA e DMT2) se associam significativamente com a PA atual, e que muitas (idade, tolerância à glicose, PA durante a gestação e tempo decorrido da gestação-alvo) também se associam significativamente com a variável grupo. Ajustaram-se, assim, dois modelos logísticos multivariados para a variável dependente PA atual, considerando-se como variáveis independentes, num, as que obtiveram valor de $P < 0,20$ (maioria) e no outro, apenas a variável grupo. Observou-se que ter pertencido aos grupos HDG e DMG envolve chance semelhante a de ter sido do TGN quanto ao desenvolvimento de HA num período máximo de 12 anos da gestação-alvo (tabela 2). Todavia, ter sido do grupo DMG e HDG aumen-

ta significativamente a chance de desenvolver HA após a gestação, comparativamente às mulheres pertencentes ao TGN (tabela 2). Assim, as mulheres DMG e HDG apresentam 2,26 (1/0,442) vezes mais chances de se tornarem hipertensas do que as TGN. Por outro lado, independentemente da variável grupo, observou-se efeito significativo na PA atual dos parâmetros TGA e pré-eclâmpsia, que aumentam de 2,32 (1/0,431) e de 7,35 (1/0,136) vezes, respectivamente, a chance de desenvolver HA.

DISCUSSÃO

Decorridos três a 12 anos da gestação-alvo, encontramos frequência de HA quase duas vezes maior nas mulheres que apresentaram DMG e HDG que a observada nas que tiveram TGN. A ocorrência de HA foi intermediária nas mulheres com passado de DMG ou HDG. Comportamento semelhante foi observado

em relação ao desenvolvimento de DMT2 (5), o que confirma a elevada associação entre as duas morbididades: HA e DMT2 (3,6) ou o aumento de fatores de risco cardiovascular no DMT2 (13). O elo comum entre ambas estaria na disfunção endotelial causada pela resistência à insulina e deficiência relativa de insulina observadas em mulheres com TGN e passado de distúrbios hiperglicêmicos na gestação (DMG, mais vezes) (2). Apoiando nossos resultados, temos o estudo de Verma e cols. (14), que observaram em 106 mulheres com passado de quatro a 11 anos de DMG risco 4,4 vezes maior em relação ao grupo controle para desenvolverem a síndrome plurimetabólica. Ainda, em mulheres com passado recente de DMG, Pallardo e cols. (13) observaram risco cardiovascular aumentado naquelas com glicemia de jejum alterada associada ou não à tolerância à glicose diminuída.

O tempo, por meio do processo de envelhecimento que envolve vários fatores de resistência à insulina (aumento do depósito de gordura intra-abdominal, sedentarismo, uso de medicamentos entre outros) e do processo degenerativo das artérias, favorece a expressão do genótipo para a HA (6). Tal influência do fator tempo é sugerida pela frequência crescente de desenvolvimento de HA, apresentada pelas mulheres DMG e HDG durante o intervalo de tempo observacional.

O fator TGA durante a gestação e após a mesma contribuiu decisivamente para o aparecimento futuro de HA nestas mulheres.

Outro fator que contribuiu para aumentar a frequência de HA nas participantes DMG e HDG comparativamente às TGN foi a maior ocorrência de HA previamente à gestação (HA crônica) nas primeiras.

Quanto à HIG, não observamos diferença de ocorrência entre os grupos. A frequência de HIG nos grupos com distúrbios hiperglicêmicos na gestação (16,7 a 19,3%) foi semelhante à encontrada por outros autores (15), mas não diferiu do grupo IA (10,0%). Em maior número de casuísticas, observou-se maior frequência de HIG ou pré-eclâmpsia em gestantes com DMG em comparação àquelas com TGN do que frequência semelhante entre ambos grupos (16). Tal divergência provavelmente decorre de diferenças entre as casuísticas quanto à etnia, critérios diagnósticos e gravidade dos distúrbios da tolerância à glicose e do estado tensional e características do grupo controle (16). Nosso estudo envolveu ex-gestantes atendidas por um Hospital Universitário para onde são encaminhadas gestações de risco; assim, a frequência de HA na gestação no grupo TGN foi de 17,5%, elevada em relação a muitas casuísticas (15). A maior ocorrência

de HIG no DMG justifica-se por ter sido observada disfunção endotelial, caracterizada por menor capacidade de vasodilatação nestas gestantes, em estudos *in vitro* e *in vivo* (4).

Estudos evolutivos de mulheres que apresentaram HIG ou pré-eclâmpsia mostraram frequência aumentada de desenvolvimento de HA comparativamente àquelas que se mantiveram normotensas durante a gestação (3,17). Em nosso estudo, não verificamos a influência do fator HIG na diferença de frequência de HA entre as voluntárias DMG e HDG e as TGN, todavia, a análise estatística mostrou que a pré-eclâmpsia numa gestação pregressa aumenta em sete vezes o risco de HA no futuro.

Outros fatores que diferiram entre o grupo DMG e HDG e o TGN contribuíram em menor grau para a aumentada prevalência de HA no grupo DMG e HDG: idade, paridade e IMC mais elevados. Todos causam resistência à insulina, principalmente por aumento do tecido adiposo intra-abdominal (6,14).

A HA é considerada uma doença poligênica e multifatorial (6,10); todavia, não observamos diferença na frequência de parentes de primeiro grau hipertensos entre as mulheres DMG e HDG e as TGN. Tal fato pode decorrer da elevada frequência de HA crônica observada nas mulheres TGN, relativamente à de outros grupos controle (15).

Concluimos que é importante que as gestantes sejam avaliadas quanto ao metabolismo da glicose não só por meio do TOTG, mas também pelo PG. Como previamente observado, apresentar um dos testes ou ambos alterados exige controle glicêmico durante a gestação (8) e acompanhamento evolutivo pós-parto com medidas para detecção e prevenção do desenvolvimento do DMT2 (5). E com este estudo, podemos acrescentar que no seguimento destas mulheres, as que apresentaram DMG e HDG devem também receber cuidados semelhantes quanto ao controle da PA. Neste acompanhamento, é de fundamental importância que estas ex-gestantes, principalmente as DMG e HDG, sejam orientadas e incentivadas à aquisição de hábitos de vida saudáveis, evitando os fatores que causam resistência à insulina.

REFERÊNCIAS

1. Duvekot JJ, Cheriex EC, Pieters FAA, Menheere PPCA, Peeters LLH. Early pregnancy changes in hemodynamics and volume homeostasis are consecutive adjustments triggered by a primary fall in systemic vascular tone. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:1382-92.

2. Buchanan TA. Pancreatic β -cell defects in gestational diabetes: implications for the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:989-93.
3. Roberts R. Hypertension in women with gestational diabetes. *Diabetes Care* 1998;21(Suppl 2):B27-32.
4. Paradisi G, Biaggi A, Ferrazzani S, De Carolis S, Caruso A. Abnormal carbohydrate metabolism during pregnancy: association with endothelial dysfunction. *Diabetes Care* 2002;25:560-4.
5. Silva MRG, Calderon IMP, Gonçalves LC, Aragon FF, Padovani CR, Pimenta WP. Ocorrência de diabetes melito em mulheres com hiperglicemia em gestação prévia. *Rev Saúde Pública* 2003;37:345-50.
6. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic vascular disease. *Diabetes Care* 1991;14:173-94.
7. Anastasiou E, Lekakis JP, Alevizaki M, Papamichael CM, Megas J, Souvatzoglou A, et al. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in women with previous gestational diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:2111-5.
8. Rudge MVC, Peraçoli JC, Berezowski AT, Calderon IMP, Brasil MAM. The oral glucose tolerance test is a poor prediction of the hyperglycemia during pregnancy. *Braz J Med Biol Res* 1990;23:1079-89.
9. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979;28:1039-57.
10. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997;157:2413-46.
11. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183-97.
12. Norman GR, Streiner DL. **Biostatistics: The bare essentials.** St. Louis: Mosby; 1994.
13. Pallardo LF, Herranz L, Martin-Vaquero P, Garcia-Ingelmo T, Grande C, Jañez M. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance in women with prior gestational diabetes are associated with a different cardiovascular profile. *Diabetes Care* 2003;26:2318-22.
14. Verma A, Boney CM, Tucker R, Vohr BR. Insulin resistance syndrome in women with prior history of gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3227-35.
15. Cousins L. Pregnancy complications among diabetic women: review 1965-1985. *Obstet Gynecol Surv* 1987;42:140-9.
16. Schaffir JA, Lockwood CJ, Lapinski R, Yoon L, Alvarez M. Incidence of pregnancy-induced hypertension among gestational diabetics. *Am J Perinatol* 1995;12:252-4.
17. Adams EM, MacGillivray I. Long-term effect of pre-eclampsia on blood-pressure. *Lancet* 1961;2:1373-5.

Endereço para correspondência:

Walkyria de Paula Pimenta
Departamento de Clínica Médica
Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP
Caixa Postal 584
Fax: (14) 3882-2238
E-mail: wpimenta@fmb.unesp.br