

## Echocardiographic abnormalities in children with obstructive breathing disorders during sleep

*Alterações ecocardiográficas em crianças com distúrbios respiratórios obstrutivos no sono*

Silke Anna Theresa Weber<sup>1</sup>, Jair Cortez Montovani<sup>2</sup>, Beatriz Matsubara<sup>3</sup>, José Roberto Fioretto<sup>4</sup>

### Resumo

**Objetivos:** Avaliar a morfologia e função cardíaca através do ecocardiograma em crianças com obstrução respiratória no sono.

**Métodos:** Foram estudadas 40 crianças de ambos os sexos, com idade entre 3 e 11 anos, sendo que 30 apresentavam obstrução respiratória no sono (grupo I) e 10 crianças eram controles saudáveis (grupo II). Os dois grupos eram semelhantes quanto a gênero, idade, peso e altura. As 40 crianças realizaram ecocardiograma, visando às quatro câmaras em sístole e diástole, com atenção especial ao ventrículo direito. Os dados obtidos foram comparados através do teste *t* de Student ( $p < 0,05$ ).

**Resultados:** Observou-se, no grupo I, aumento do diâmetro e da área do ventrículo direito em sístole e diástole. A variação entre sístole e diástole da área do ventrículo direito era menor. Em ventrículo esquerdo, foi observada diminuição do diâmetro diastólico, uma menor fração de ejeção e um encurtamento menor.

**Conclusões:** As alterações morfológicas e funcionais cardíacas encontradas em ventrículo direito e ventrículo esquerdo sugerem que obstrução respiratória no sono em crianças pode levar a repercussões cardiovasculares. Estas alterações podem expor as crianças a um maior risco anestésico e cirúrgico.

*J Pediatr (Rio J). 2007;83(6):518-522: Apnéia do sono obstrutiva, criança, ecocardiografia.*

### Introdução

O quadro clínico de obstrução das vias aéreas superiores (VAS) no sono varia de intensidade, desde roncos noturnos à síndrome da apnéia hipopnéia obstrutiva do sono (SAHOS)<sup>1</sup>.

A SAHOS é caracterizada por episódios repetidos de obstrução das VAS, associados à hipóxia e hipercapnia intermitente<sup>1,2</sup>. Sua prevalência nas crianças varia de 0,7 a 3% nos

### Abstract

**Objectives:** To assess cardiac morphology and function by means of echocardiograms of children with obstructed breathing while asleep.

**Methods:** The study enrolled 40 children of both sexes, aged from 3 to 11 years; 30 of them had obstructed breathing during sleep (group I) and 10 children were healthy controls (group II). The two groups were similar in terms of sex, age, weight and height. The 40 children underwent echocardiogram, viewing all four chambers during systole and diastole, paying special attention to the right ventricle (RV). These data were compared by means of Student's *t* test ( $p < 0.05$ ).

**Results:** In group I, increased diameter and area of the right ventricle were observed during both systole and diastole. There was less variation in RV area between systole and diastole. Reduced left ventricle (LV) diastolic diameter was also observed, together with reduced ejection fraction and reduced contraction.

**Conclusions:** The morphological and functional cardiac abnormalities observed in the RV and LV suggest that, in children, obstructed breathing during sleep can lead to cardiovascular repercussions. These abnormalities may expose these children to increased anesthetic and surgical risks.

*J Pediatr (Rio J). 2007;83(6):518-522: Obstructive sleep apnea, child, echocardiography.*

diferentes estudos epidemiológicos<sup>3-5</sup>. O seu pico de incidência é observado em pré-escolares, faixa etária na qual é mais comum a obstrução das VAS pela hipertrofia das tonsilas palatinas e faríngea. Os sintomas referidos mais frequentes são: roncos, pausas respiratórias, dificuldade para respirar, sono agitado e sudorese noturna<sup>2,6</sup>. A SAHOS pode ter conseqüências clínicas graves, como *cor pulmonale*<sup>7-9</sup>, além de impacto

1. Doutora. Professora, Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB), Universidade Estadual de São Paulo (UNESP), Botucatu, SP.
2. Professor livre-docente, Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço, FMB, UNESP, Botucatu, SP.
3. Professor livre-docente, Departamento de Clínica Médica, Cardiologia, FMB, UNESP, Botucatu, SP.
4. Professor livre-docente, Departamento de Pediatria, Cardiopediatria, FMB, UNESP, Botucatu, SP.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

**Como citar este artigo:** Weber SA, Montovani JC, Matsubara B, Fioretto JR. Echocardiographic abnormalities in children with obstructive breathing disorders during sleep. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(6):518-522.

Artigo submetido em 12.04.07, aceito em 08.08.07.

doi 10.2223/JPED.1720

negativo na qualidade de vida da criança, como atraso no crescimento pâncreo-estatural, alterações do esqueleto facial e torácico<sup>10</sup>, enurese noturna e distúrbios do comportamento, do aprendizado e de outras funções cognitivas<sup>11</sup>.

Em adultos, SAHOS é considerada uma causa independente de hipertensão arterial sistêmica e de doença cardiovascular<sup>12</sup>. Poucos estudos envolvem uma avaliação cardiovascular em crianças. Assim, foi observada a diminuição da contração do ventrículo direito (VD) em crianças com obstrução da VAS por ventriculografia, com melhora em algumas após adenotonsilectomia<sup>13</sup>. Outros estudos observaram ao ecocardiograma um menor enchimento de ventrículo esquerdo (VE), chegando até seu colapso durante a apnéia<sup>14</sup> e aumento da área de VD<sup>15</sup>, com normalização após tratamento dos eventos respiratórios obstrutivos, seja por pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP)<sup>14</sup> ou por cirurgia<sup>15</sup>. A cirurgia de adenotonsilectomia também resultou em melhora dos parâmetros de fluxo pulmonar e de área de VD em crianças com hipertensão pulmonar, relacionada à obstrução das VAS<sup>16</sup>. A gravidade de eventos respiratórios obstrutivos no sono, expressa pelo índice de apnéia e hipopnéia mais elevado, sugere estar correlacionada diretamente com alterações em VE<sup>17</sup>.

Existem evidências fisiopatológicas suficientes que permitam suspeitar de que crianças com obstrução das VAS no sono apresentam alterações estruturais e funcionais cardíacas, notadamente do VD.

O objetivo deste trabalho foi avaliar a morfologia e a função cardíaca de crianças com distúrbios respiratórios obstrutivos por hipertrofia das tonsilas, através de ecocardiograma, comparando com crianças saudáveis.

## Métodos

Foi realizado um estudo de corte transversal controlado. Foram avaliadas 40 crianças de ambos os sexos, na faixa etária de 3 a 11 anos. Trinta crianças eram pacientes em acompanhamento no Ambulatório de Distúrbios do Sono da Disciplina de Otorrinolaringologia da FMB – UNESP, com diagnóstico de hipertrofia das tonsilas palatinas e/ou faríngeas e manifestações clínicas de distúrbios respiratórios obstrutivos no sono, como roncos, pausas respiratórias, sono agitado, respiração oral, entre outros, e indicação de cirurgia das tonsilas (grupo I). Foram excluídas crianças com cardiopatia conhecida, asma ou outras pneumopatias, doença neurológica e índice de massa corporal (IMC) > 30 kg/m<sup>2</sup>. As outras 10 crianças eram controles saudáveis (grupo II), selecionadas entre irmãos de pacientes em tratamento na Disciplina de Otorrinolaringologia e que aceitaram participar deste estudo. As crianças do grupo II não apresentaram queixas respiratórias no sono, como roncos, pausas respiratórias e respiração oral, nem algum outro critério de exclusão do grupo I. Foram obtidos os dados de todas as crianças quanto a gênero, idade, peso, altura, IMC e calculado os percentis de IMC.

As crianças do grupo I com queixas clínicas respiratórias obstrutivas foram submetidas a exame otorrinolaringológico completo, incluindo nasofibrosopia rígida e/ou flexível para definição do grau de hipertrofia das tonsilas<sup>18</sup>.

As 40 crianças foram submetidas a ecocardiograma, em modo M, bidimensional e Doppler, com equipamento HP Sonos 2000, datado de transdutor ultra-sônico multifrequencial em 3,0 e 2,7 MHz e sistema de registro de imagens em VHS e *video printer*.

Todos os exames foram realizados com a criança acordada, em ambiente com pouca luz e temperatura controlada, sempre pelo mesmo ecocardiografista. Durante o exame, a criança permanecia em decúbito lateral esquerdo, com o membro superior esquerdo ligeiramente fletido sob a cabeça. As imagens foram obtidas seguindo as recomendações da Canadian Society of Echocardiography<sup>19</sup>.

Quanto às medidas morfológicas, foram avaliados os diâmetros de átrio esquerdo, aorta, átrio direito, diâmetros sistólico e diastólico de VD e VE e áreas sistólica e diastólica de ambos os ventrículos. Todas as variáveis foram adequadas para o IMC de cada criança, já que havia variação na idade e nos dados antropométricos entre as crianças.

Para a avaliação da função em VD, foram calculados variação de área e de diâmetro. Também foram obtidas as medidas de fluxo em válvulas tricúspide e pulmonar.

Em VE, foram calculados a fração de ejeção e o encurtamento do ventrículo e obtidas as medidas de fluxo em válvulas mitral e aórtica.

Assumindo que a média da variação da área de VD diferia em 20% entre o grupo I e II, foi calculado o tamanho amostral, sendo necessários 10 indivíduos em cada grupo.

De cada variável, foi calculada a média e desvio padrão para o grupo I e para o grupo II. Os resultados dos dois grupos foram comparados por meio do teste *t* de Student para amostras independentes com distribuição normal. Para a comparação dos gêneros entre os grupos, foi utilizado o teste qui-quadrado. O nível de significância adotado foi de 5% ( $p < 0,05$ ).

O estudo recebeu parecer favorável pela Comissão de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP em 2004. Os pais ou responsáveis assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. O estudo foi realizado no período de janeiro a dezembro de 2005.

## Resultados

Foram avaliadas 30 crianças com distúrbios respiratórios obstrutivos no sono, 16 do sexo masculino, com idade média de 75,4±25,2 meses, sendo que 17 tinham idade entre 5 a 8 anos. O grupo I e o grupo controle eram homogêneos quanto a gênero, idade, peso, altura, IMC e percentis do IMC (Tabela 1).

**Tabela 1** - Características dos pacientes estudados. As variáveis numéricas são expressas através de média e desvio padrão\*

	Grupo I	Grupo II
M:F	16:14	5:5
Idade (meses)	75,4±25,2	86,2±29,85
Peso (kg)	24,4±10,0	23,9±5,48
Altura (cm)	1,15±0,14	1,23±0,13
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	17,41±3,68	15,58±1,55
Percentil IMC	63,3±29,9	44,1±32,6

F = feminino; IMC = índice de massa corporal; M = masculino.  
\* Não houve diferença significativa entre os grupos.

Em VD, a área e o diâmetro sistólicos estavam aumentados, quando comparados com os dados do grupo controle, embora só a diferença do dado de área atingisse significância.

Quanto à função do VD, foi observada uma diminuição significativa da variação de áreas entre sístole e diástole (VDva). A variação de diâmetro também estava diminuída, embora sem significância (Tabela 2).

Em VE, foi observado um diâmetro diastólico menor no grupo de pacientes. Na sua função, o VE no grupo de pacientes apresentou uma fração de ejeção e um encurtamento menor em relação ao grupo controle (Tabela 3), embora sem significância. As medidas de fluxo em válvulas mitral, tricúspide, pulmonar e aórtica não apresentaram nenhuma alteração entre os grupos.

### Discussão

A hipertrofia dos tecidos linfóides da faringe é mais acentuada na idade pré-escolar, com predomínio no sexo masculino<sup>3,4</sup>, observando-se maior incidência de sinais obstrutivos e de intervenções cirúrgicas das tonsilas nessa faixa etária<sup>20</sup>. Em nosso estudo, apesar da ampla faixa etária, também houve predomínio de crianças na idade pré-escolar, no grupo I, representando a população alvo de SAHOS em crianças.

A criança com distúrbios respiratórios obstrutivos durante o sono é exposta a hipopnéias e apnéias repetidas. Durante a apnéia, há diminuição progressiva dos níveis de oxigênio e

aumento de CO<sub>2</sub>. A hipercapnia e a hipoxemia provocam acidose respiratória e conseqüente vasoconstrição da artéria pulmonar. Além do aumento da resistência pulmonar, há aumento do retorno venoso para as câmaras cardíacas direitas, facilitado tanto pelo decúbito horizontal durante o sono como pela pressão intratorácica, que se torna mais negativa pelo esforço respiratório contra a via aérea obstruída. Esse conjunto de alterações pode levar a um aumento de átrio e de VD e prejuízo da sua ejeção durante a sístole<sup>12,21,22</sup>. Concomitantemente, a hipóxia e a fragmentação do sono elevam os níveis de catecolaminas circulantes, aumentando a resistência periférica e levando à diminuição da ejeção do VE. Segundo Steiner & Strauner<sup>21</sup>, o coração direito é muito mais sensível a pequenas variações pressóricas causadas por vasoconstrição pulmonar, em resposta à hipóxia, do que o VE.

O ecocardiograma no presente estudo focaliza o VD e realizou medidas não executadas rotineiramente, como diâmetro em sístole e diástole, além da medida da sua área. Observou-se um VD maior em sua área e diâmetro durante a sístole, mesmo quando as medidas foram calculadas para o IMC de cada criança. O aumento de VD tem sido observado em outros estudos<sup>13-17</sup>, embora não ajustado para peso e altura de cada criança.

A variação de área e de diâmetro do VD entre sístole e diástole estava diminuída, o que sugere aumento da pré-carga no VD e um fluxo pulmonar mais dificultoso, embora não tenha

**Tabela 2** - Variáveis morfológicas e funcionais de ventrículo direito, por ecocardiograma, nos grupos I (DRO) e II (controles)

	Grupo I	Grupo II	p
VDas/IMC cm <sup>2</sup> /kg/m <sup>2</sup>	0,37±0,099	0,31±0,065	0,05
VDds/IMC cm/kg/m <sup>2</sup>	0,17±0,046	0,15±0,029	0,33
VDva (%)	0,35±0,06	0,50±0,05	0,04
VDvd (%)	0,27±0,02	0,33±0,04	0,09

IMC = índice de massa corporal; VDas = área sistólica do ventrículo direito; VDds = diâmetro sistólico do ventrículo direito; VDva = variação de área do ventrículo direito; VDvd = variação de diâmetro do ventrículo direito.

**Tabela 3** - Variáveis morfológicas e funcionais de ventrículo esquerdo por ecocardiograma nos grupos I (DRO) e II (controles)

	Grupo I	Grupo II	p
VEdd/IMC cm/kg/m <sup>2</sup>	0,22±0,038	0,25±0,031	0,04
VEfe (%)	76,0±6,0	80,1±4,0	0,08
VEen (%)	38,8±5,2	41,9±4,11	0,09

IMC = índice de massa corporal; VEdd = diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; VEen = encurtamento do ventrículo esquerdo; VEfe = fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

sido observado aumento da pressão vascular pulmonar. Outros estudos observaram elevação da pressão pulmonar, alguns com hipertensão pulmonar<sup>16</sup>, ou insuficiência cardíaca direita aguda e *cor pulmonale*<sup>7</sup>, como complicação grave da SAHOS. O *cor pulmonale* com evolução para o edema agudo de pulmão exige cuidados especiais no pré e pós-operatório da adenotonsilectomia nessas crianças<sup>23</sup>. Kalra et al.<sup>24</sup> mostraram alterações cardíacas de VD e VE semelhantes às observadas em nosso estudo em crianças com complicações respiratórias após adenotonsilectomia por SAHOS, sugerindo que a identificação prévia dessas alterações cardíacas poderia auxiliar na prevenção dessas complicações.

Em VE, foi encontrada uma diminuição significativa do diâmetro diastólico. Esta alteração pode ser tanto o reflexo das alterações cardíacas direitas, resultando em uma pré-carga diminuída, como uma resposta à vasoconstrição periférica, por aumento de catecolaminas circulantes. Resultados semelhantes em VE foram observados em outros estudos<sup>12,15,17</sup>. Shiomi et al.<sup>14</sup> mostraram alterações funcionais graves em VE através de ecocardiograma contínuo. As alterações foram observadas somente durante os eventos respiratórios obstrutivos no sono, mostrando que estas podem passar despercebidas em exame realizado durante o dia, com a criança acordada. Este fato e o de que, ao eletrocardiograma (ECG) e raio X de tórax, muitas vezes não são observadas alterações<sup>25</sup> dificultam o diagnóstico prévio de repercussão cardiovascular na criança com SAHOS.

Em nosso estudo, crianças em programação de adenotonsilectomia por obstrução das VAS no sono já apresentam alterações na morfologia e na função cardíaca. Infelizmente, não podemos classificar a gravidade de obstrução das VAS nessas crianças para correlacionar o grau de alterações ecocardiográficas com o número de eventos respiratórios obstrutivos ou de dessaturações da oxihemoglobina. Em nosso serviço, não é realizado de rotina exame de polissonografia ou de monitorização cardiorrespiratória para indicação de adenotonsilectomia por obstrução das VAS para quantificar os eventos respiratórios obstrutivos no sono e confirmar o diagnóstico de SAHOS.

Uma questão que poderia ser levantada seria a de compararmos os resultados obtidos do grupo I com os do grupo II, pois não há emparelhamento dos grupos para as variáveis

de sexo, idade, peso e altura, o que poderia incorrer em imprecisão científica. Apesar desta limitação, cremos que isso não afeta nossos dados, pois os grupos eram homogêneos para estas variáveis e alguns dados se mostraram altamente assimétricos dentro dos grupos estudados, principalmente os da área do VD e os dos diâmetros sistólicos.

Esses resultados mostram-nos que crianças com manifestações clínicas e SAHOS apresentam alterações morfológicas e funcionais de VD e VE. Os pediatras e otorrinolaringologistas que atendem crianças respiradoras orais com roncos e pausas respiratórias referidas na anamnese precisam ter conhecimento da evolução da obstrução das VAS simples para SAHOS e das suas possíveis complicações graves. Os dados obtidos evidenciam a importância de uma avaliação funcional em crianças com suspeita de obstrução grave das VAS.

## Referências

1. Section on Pediatric Pneumology, Subcommittee on Obstructive Sleep Apnea Syndrome. American Academy of Pediatrics. [Clinical practice guideline: diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome](#). Pediatrics. 2002;109:704-12.
2. Erler T, Paditz E. [Obstructive sleep apnea syndrome in children: a state-of-the-art review](#). Treat Respir Med. 2004;3:107-22.
3. Anuntaseree W, Rookkapan K, Kuasirikul S, Thongsuksai P. [Snoring and obstructive sleep apnea in Thai school-age children: prevalence and predisposing factors](#). Pediatr Pulmonol. 2001;32:222-7.
4. Gislason T, Benediktsdottir B. [Snoring, apneic episode, and nocturnal hypoxemia among children 6 month to 6 years old. An epidemiologic study of lower limit of prevalence](#). Chest. 1995;107:963-6.
5. Brunetti L, Rana S, Lospalluti ML, Pietrafesa A, Francavilla R, Fanelli M, et al. [Prevalence of obstructive sleep apnea in a cohort of 1,207 children of southern Italy](#). Chest. 2001;120:1930-5.
6. Balbani AP, Weber SA, Montovani JC. [Atualização em síndrome da apnéia obstrutiva do sono na infância](#). Rev Bras Otorrinolaringol. 2005;71:74-80.
7. Menashe VD, Farrehi C, Miller M. Hypoventilation and cor pulmonale due to chronic upper airway obstruction. J Pediatr. 1965;67:198-203.
8. Levy AM, Tabakin BS, Hanson JS, Narkewicz RM. [Hypertrophied adenoids causing pulmonary hypertension and severe congestive heart failure](#). N Engl J Med. 1967;277:506-11.

9. Goodman RS, Goodman M, Gootman N, Cohen H. [Cardiac and pulmonary failure secondary to adenotonsillar hypertrophy.](#) *Laryngoscope.* 1976;86:1367-74.
10. Di Francesco RC, Passerotii G, Paulucci B, Miniti A. [Respiração oral na criança: repercussões diferentes de acordo com o diagnóstico.](#) *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2004;70:665-70.
11. Weber SA, Lima Neto A, Ternes FJ, Montovani J. [Distúrbio de hiperatividade e déficit de atenção na síndrome de apnéia obstrutiva do sono: há melhora com o tratamento cirúrgico?](#) *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2006;72:124-129.
12. Phillips B. [Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease.](#) *Sleep Med Rev.* 2005;9:131-40.
13. Tal A, Leiberman A, Margulis G, Sofer S. [Ventricular dysfunction in children with obstructive sleep apnea: radionuclide assessment.](#) *Pediatr Pulmonol.* 1988;4:139-43.
14. Shiomi T, Guilleminault C, Stoohs R, Schnitger I. [Obstructed breathing in children during sleep monitored by echocardiography.](#) *Acta Paediatr.* 1993;82:863-71.
15. Görür K, Döven O, Uenal M, Akkus N, Özcan C. [Preoperative and postoperative cardiac and clinical findings of patients with adenotonsillar hypertrophy.](#) *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2001;59:41-6.
16. Miman MC, Kirazli T, Ozyurek R. [Doppler echocardiography in adenotonsillar hypertrophy.](#) *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2000;54:21-6.
17. Amin RS, Kimball TR, Bean JA, Jeffries JL, Willging JP, Cotton RT, et al. [Left ventricular hypertrophy and abnormal ventricular geometry in children and adolescents with obstructive sleep apnea.](#) *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:1395-9.
18. Cassano P, Gelardi M, Cassano M, Fiorella ML, Fiorella R. [Adenoid tissue rhinopharyngeal obstruction grading based on fiberoptic findings: a novel approach to therapeutic management.](#) *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2003;67:1303-9.
19. Rakowski H, Appleton C, Chan KL, Dumesnil JG, Honos G, Jue J, et al. [Canadian consensus recommendations for the measurements and reporting of diastolic dysfunction by echocardiography: from the Investigators of Consensus on Diastolic Dysfunction by Echocardiography.](#) *J Am Soc Echocardiogr.* 1996;9:736-60.
20. Suen JS, Arnold JE, Brooks LJ. [Adenotonsillectomy for treatment of obstructive sleep apnea in children.](#) *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995;121:525-30.
21. Steiner S, Strauer BE. Funktionelle Dynamik des rechten Ventrikels und des Lungenkreislaufes bei obstruktiver Schlafapnoe. [Therapeutische Konsequenzen.](#) *Internist (Berl).* 2004;45:1101-7.
22. Verrier RL, Harper RM, Hobson JA. Cardiovascular physiology: central and autonomic regulation. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. *Principles and practice of sleep medicine.* 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 2000. p. 179-91.
23. McColley AS, April MM, Carroll JL, Naclerio RM, Loughlin GM. [Respiratory compromise after adenotonsillectomy in children with obstructive sleep apnea.](#) *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1992;118:940-3.
24. Kalra M, Kimball T, Daniels SR, LeMasters G, Willging PJ, Rutter M, et al. [Structural cardiac changes as a predictor of respiratory complications after adenotonsillectomy for obstructive breathing during sleep in children.](#) *Sleep Med.* 2005;6:241-5.
25. James AL, Runciman M, Burton MJ, Freeland AP. [Investigation of cardiac function in children with suspected obstructive sleep apnea.](#) *J Otolaryngol.* 2003; 32:151-4.

## Correspondência:

Silke Anna Theresa Weber  
Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP  
Depto. OFT/ORL/CCP  
Distrito de Rubião Júnior s/nº  
CEP 18618-970 – Botucatu, SP  
Tel.: (14) 3811.6256  
Fax: (14) 3811.6081  
E-mail: silke@fmb.unesp.br