

396

FISIOPATOLOGIA DAS TROCAS GASOSAS PULMONARES E SUA IMPORTÂNCIA NA CAPTAÇÃO DOS AGENTES ANESTÉSICOS INALATÓRIOS (*)

DR. JOSÉ ROBERTO NOCITE, E.A. (**)

AP 1883

São analisadas as alterações possíveis da relação ventilação/perfusão bem como suas repercussões sobre as trocas gasosas alvéolo-capilares. Em seguida, são focalizados os efeitos da ventilação do espaço-morto e da perfusão de alvéolos não-ventilados sobre a indução e o curso da anestesia inalatória.

É destacada a importância do coeficiente de partilha sangue/gás do agente inalatório relativamente a estes efeitos.

RELAÇÃO VENTILAÇÃO-PERFUSÃO (\dot{V}_A/\dot{Q})

Em condições basais, a ventilação alveolar (\dot{V}_A) de um adulto é da ordem de 4,0 l/min e o fluxo sanguíneo pulmonar (\dot{Q}), o qual equivale à perfusão alveolar total, é da ordem de 5,0 l/min. Assim, a relação ventilação/perfusão (\dot{V}_A/\dot{Q}) é aproximadamente igual a 0,8.

Há mecanismos de ajustamento que tendem a tornar mínimas as variações desta relação⁽⁹⁾. Um deles é o da vasoconstrição pulmonar subsequente à diminuição da pressão parcial alveolar de oxigênio (P_{AO_2}) ou à elevação da pressão parcial alveolar de gás carbônico (P_{ACO_2}) localizadas em determinadas áreas dos pulmões.

Uma P_{AO_2} inferior a 50 mmHg, como ocorre durante diminuição da ventilação regional, causa vasoconstrição pulmonar localizada, que dirige o fluxo sanguíneo para longe daquela região, reduzindo assim a perfusão (\dot{Q}) numa tentativa de manter a relação \dot{V}_A/\dot{Q} próxima do valor normal

(*) Conferência pronunciada durante a XI.ª Jornada Paulista de Anestesiologia, realizada de 3 a 5 de Junho de 1977, em Piracicaba — SP.

(**) Responsável pelo CET-SBA da Santa Casa de Misericórdia de Ribeirão Preto. Assistente do Depto. de Fisiologia da Faculdade de Medicina de Catanduva — SP.

Por outro lado, em regiões mal perfundidas por alterações vasculares, a P_{ACO_2} diminui, e esta diminuição causa broncoconstrição localizada. Este aumento localizado da resistência nas vias aéreas desvia o fluxo aéreo para outras áreas, mantendo a relação \dot{V}_A/\dot{Q} próxima do valor normal.

Normalmente, as bases pulmonares recebem mais sangue e são melhor ventiladas do que os ápices. As porções apicais dos pulmões, menos ventiladas, são também menos perfundidas devido à ação desfavorável da gravidade. Não obstante, esta compensação não chega a corrigir o valor da relação \dot{V}_A/\dot{Q} para o normal. Os capilares pulmonares colapsam quando suas pressões intravasculares são inferiores às pressões perivasculares, que correspondem essencialmente à pressão alveolar. Assim, nos ápices pulmonares, embora a ventilação esteja diminuída, ela ainda é relativamente maior do que a perfusão, o que leva a colapso capilar e a um aumento da relação \dot{V}_A/\dot{Q} . O valor desta relação é de cerca de 3,5 nos ápices pulmonares e de 0,65 nas bases, onde a perfusão é grandemente facilitada pela ação da gravidade e onde as pressões na artéria pulmonar e na veia pulmonar são superiores à pressão alveolar⁽⁹⁾. Nestas duas regiões, a P_{ACO_2} é respectivamente 27 e 47 mmHg, o que está de acordo com o conceito de que a P_{ACO_2} pode variar desde zero (regiões sem nenhum fluxo sangüíneo) até 46 mmHg, ou seja, a P_{CO_2} do sangue venoso misto (regiões sem fluxo aéreo).

Foi Haldane quem primeiro compreendeu que deve haver adequação entre uma certa quantidade de ventilação e uma certa quantidade de sangue numa unidade de trocas gasosas a fim de que estas trocas se façam satisfatoriamente. Em 1949, Rahn⁽⁵⁾, Riley e Cournand⁽⁶⁾ estabeleceram que a composição gasosa de cada alvéolo fica sobre uma curva que varia entre a composição do sangue venoso misto ($P_{CO_2} = 46$ mmHg e $P_{O_2} = 40$ mmHg) e a do gás inspirado ($P_{CO_2} = 0,3$ mmHg e $P_{O_2} = 159$ mmHg). Cada ponto desta curva, caracterizado por determinado valor de P_{CO_2} e por determinado valor de P_{O_2} , é função da relação ventilação/perfusão naquela unidade de trocas gasosas. Esta curva, denominada curva \dot{V}_A/\dot{Q} , está representada na Figura 1. Podemos observar que, nas unidades de trocas gasosas pulmonares com relação \dot{V}_A/\dot{Q} igual a 0,78, a P_{AO_2} é ligeiramente inferior a 100 mmHg e a P_{ACO_2} é aproximadamente igual a 40 mmHg. A medida que a relação \dot{V}_A/\dot{Q} diminui em relação ao valor normal 0,8, há uma grande diminuição da P_{AO_2} porém há uma elevação muito pequena da P_{ACO_2} . Quando se atinge

o valor zero para a relação \dot{V}_A/\dot{Q} (unidades sem fluxo aéreo), a $P_{A}O_2$ é 40 mmHg e a $P_{A}CO_2$ é 46 mmHg, valores estes que são os encontrados para o sangue venoso misto.

Por outro lado, à medida que a relação \dot{V}_A/\dot{Q} aumenta em relação ao valor normal 0,8, há diminuição acentuada da $P_{A}CO_2$ e elevação da $P_{A}O_2$, de tal maneira que quando se atinge o valor infinito para a relação \dot{V}_A/\dot{Q} (unidades sem perfusão sanguínea), a $P_{A}O_2$ é 159 mmHg e a $P_{A}CO_2$ é praticamente 0 mmHg.

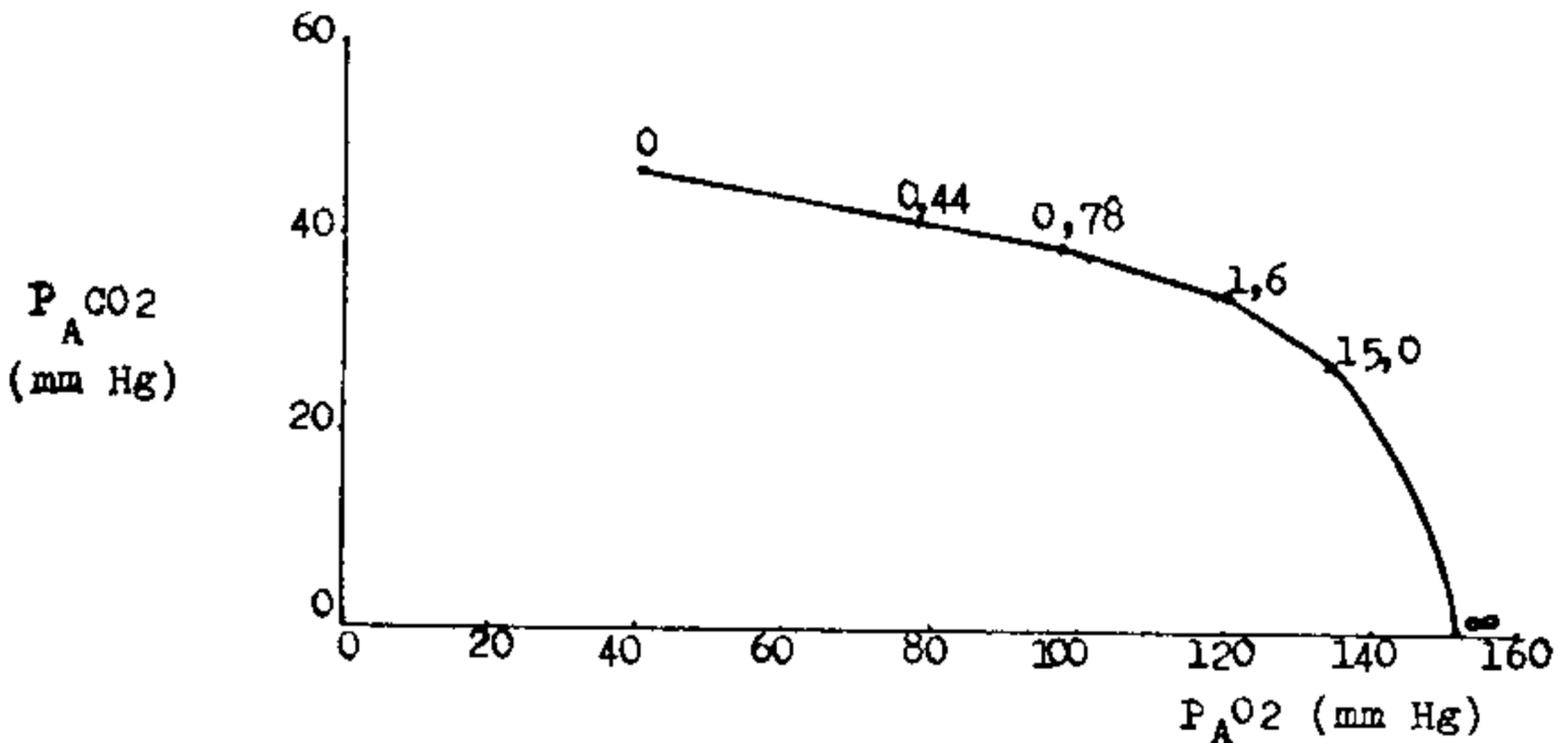


FIGURA 1

Curva \dot{V}_A/\dot{Q} . Os números sobre a curva são os valores da relação ventilação/perfusão nas unidades de trocas respiratórias correspondentes aos alvéolos considerados.

Não é raro encontrarmos pacientes na prática clínica com distúrbios da relação ventilação/perfusão nos quais há concomitância de hipóxia e hipocarbúria. Estes pacientes permanecem cianóticos apesar de hiperventilados. A explicação para isto pode ser encontrada facilmente com base no que foi exposto até aqui. A ocorrência de hipoventilação regional num indivíduo induz o aparecimento de hiperventilação compensatória em outras áreas dos pulmões. Em relação ao oxigênio, nas áreas de hiperventilação pulmonar não há possibilidade de passagem de mais O_2 para o sangue uma vez saturada a hemoglobina. Assim, estas áreas não podem compensar aquelas onde o sangue é hipoventilado e portanto a hemoglobina fica incompletamente saturada. O resultado é hipóxia no sangue arterial misto e aparecimento de uma diferença alvéolo-arterial na pressão parcial de oxigênio ($DO_2 A-a$). Em outras palavras, de nada adianta aumentar a $P_{A}O_2$ de 100 para 150 mmHg em termos de captação de O_2 pelo sangue nas áreas hiperventiladas, uma vez que a

hemoglobina já está praticamente saturada à PO₂ de 100 mmHg e portanto não pode mais transportar este gás.

Por outro lado, como a curva de dissociação do CO₂ é quase linear nos valores clínicos, a hiperventilação do sangue produzirá grande eliminação deste gás, o que pode compensar, até em excesso, as áreas hipoventiladas onde ele é mal expurgado nos pulmões.

Em outras palavras, sobre a curva \dot{V}_A/\dot{Q} , quando se passa do valor 0,78 para o valor 3,4, a PAO₂ passa de 100 mmHg para 135 mmHg, o que traz pouco efeito na passagem de O₂ para o sangue uma vez que a hemoglobina já está praticamente saturada à PO₂ de 100 mmHg. Entretanto, a PACO₂ passa de 40 mmHG para 25 mmHg, o que facilita bastante a remoção de CO₂ do sangue venoso que está chegando àquela área pulmonar.

É por isto que a hiperventilação compensatória em certas áreas dos pulmões pode manter a PaCO₂ em níveis normais ou mesmo inferiores aos normais em presença de hipoventilação regional em outras áreas, mas não é capaz de induzir o mesmo resultado em relação à PaO₂. O indivíduo apresenta hipóxia e hipocarbica, apesar de hiperventilado. O tratamento da hipóxia neste caso deve visar a melhoria da ventilação nas áreas hipoventiladas.

TIPOS DE DISTRIBUIÇÃO ENTRE SANGUE E GÁS NOS PULMÕES

Na Figura 2 podemos observar os tipos possíveis de distribuição entre sangue e gás nos pulmões (1,4).

Normalmente, tanto a ventilação como a perfusão das unidades de trocas gasosas são adequadas, de tal modo que a relação \dot{V}_A/\dot{Q} tem valor próximo de 0,8. Resulta daí um sangue arterial misto homogêneo, com PaO₂ e PaCO₂ normais.

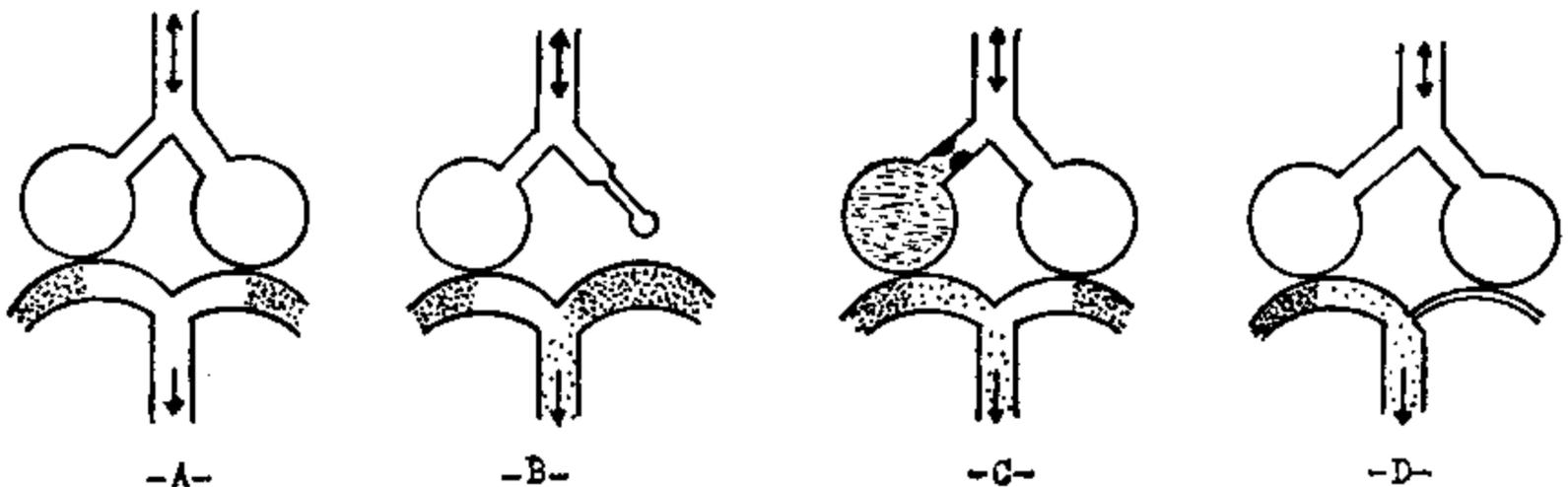


FIGURA 2

Tipos de distribuição entre sangue e gás nos pulmões. A — Normal. B — Colapso alveolar. C — Obstrução parcial de vias aéreas. D — Colapso ou obstrução de capilares.

Pode ocorrer colapso alveolar com perfusão sanguínea normal (Figura 2-B). A relação \dot{V}_A/\dot{Q} na área colapsada tem valor inferior a 0,8 e pode chegar a zero. Resulta daí um "shunt" direito-esquerdo com conseqüente hipóxia no sangue arterial misto.

Pode ocorrer obstrução parcial de vias aéreas (Figura 2-C), o que dificulta a chegada de O_2 aos alvéolos correspondentes. A relação \dot{V}_A/\dot{Q} é inferior a 0,8. Resulta daí hipóxia no sangue arterial misto. Esta é provavelmente a forma mais comum de distúrbio na relação \dot{V}_A/\dot{Q} .

Finalmente, pode ocorrer colapso ou obstrução de capilares na circulação pulmonar (Figura 2-D). Isto força o sangue pulmonar para cadeias capilares diversas, de tal modo que a chegada de O_2 a alvéolos normoventilados mas agora superfundidos pode ser inadequada para saturar completamente a hemoglobina. A relação \dot{V}_A/\dot{Q} está aumentada. Embora o resultado final (hipóxia no sangue arterial) seja o mesmo observado em B e em C, é preciso atentar para as diferenças fundamentais existentes na gênese do problema em cada caso.

DETERMINAÇÃO DA MÁ DISTRIBUIÇÃO VENTILAÇÃO/PERFUSÃO

Um método relativamente simples é o da determinação da diferença alvéolo-arterial na pressão parcial de oxigênio (DO_2 A-a).

Se as trocas gasosas pulmonares fossem homogêneas e o órgão se comportasse como um único alvéolo, as pressões parciais de O_2 seriam iguais no sangue arterial e no gás alveolar misto. Portanto, a existência de uma DO_2 A-a indica a presença de trocas não-uniformes nos pulmões ^(7,8).

O cálculo da DO_2 A-a é relativamente simples:

$$DO_2 \text{ A-a} = PAO_2 - PaO_2$$

A medida de PaO_2 é feita diretamente por gasometria de sangue arterial.

A PAO_2 é calculada através da equação do ar alveolar ⁽¹⁾:

$$PAO_2 = PI_{O_2} - PACO_2 \left(F_{IO_2} + \frac{1 - F_{IO_2}}{R} \right)$$

Onde: PAO_2 = Pressão parcial de O_2 no alvéolo
 PI_{O_2} = Pressão parcial de O_2 no gás inspirado
 $PACO_2$ = Pressão parcial de CO_2 no alvéolo
 F_{IO_2} = Concentração fracional de O_2 no gás inspirado (0,21) no ar atmosférico
 R = Quociente Respiratório

Para uso clínico, pode-se considerar R como constante e igual a aproximadamente 0,9 no indivíduo em repouso (8). Assim, com o indivíduo respirando ar atmosférico e em re-

pouso, o termo $(F_{IO_2} + \frac{1 - F_{IO_2}}{R})$ fica igual a 1,1. E por-

tanto:

$$P_{AO_2} = P_{IO_2} - P_{ACO_2} \cdot 1,1$$

Na prática, a P_{ACO_2} pode ser considerada como igual à P_aCO_2 , e temos:

$$P_{AO_2} = P_{IO_2} - P_a CO_2 \cdot 1,1$$

De onde resulta a equação final para o cálculo da diferença alvéolo-arterial na pressão parcial de oxigênio:

$$DO_2 A-a = P_{IO_2} - P_aCO_2 \cdot 1,1 - P_aO_2$$

Assim, conhecendo-se a pressão barométrica no local onde o indivíduo está respirando e os valores de P_{AO_2} e P_aCO_2 através de gasometria de sangue arterial, pode-se determinar a $DO_2 A-a$ para este indivíduo.

Consideremos por exemplo um indivíduo respirando ar atmosférico ao nível do mar, cuja gasometria do sangue arterial acusou os seguintes valores: $P_aO_2 = 99$ mmHg e $P_aCO_2 = 40$ mmHg. A P_{IO_2} será calculada da seguinte maneira:

$$P_{IO_2} = (760 - 47) \cdot 0,21 = 149 \text{ mmHg}$$

Não se deve esquecer de subtrair a pressão de vapor d'água à temperatura corporal (47 mmHg) da pressão atmosférica total.

E portanto a A-a DO_2 neste indivíduo será:

$$DO_2 A-a = 149 - 44 - 99 = 6 \text{ mmHg}$$

São aceitos como normais os seguintes valores para $DO_2 A-a$ com o indivíduo respirando ar atmosférico (1,8): até 15 mmHg no jovem e até 30 mmHg em pessoa idosa.

É interessante assinalar que nos pacientes com má distribuição ventilação/perfusão, costuma ocorrer diminuição da $DO_2 A-a$ (em relação aos valores de repouso) após exercício, o que se explica por uma melhor distribuição da perfusão e da ventilação alveolares produzida pelo exercício físico (8).

RELAÇÃO \dot{V}_A/\dot{Q} NA PRÁTICA CLÍNICA

O conceito de \dot{V}_A/\dot{Q} é útil para o entendimento das trocas gasosas sob várias condições clínicas (4).

A — Em indivíduo normal, respirando ar atmosférico, existe perfusão de algumas unidades de trocas gasosas pul-

monares com \dot{V}_A/\dot{Q} baixa, entre 0,01 e 0,1. Quando o mesmo indivíduo passa a respirar oxigênio a 100%, sobrevem colapso destas unidades, criando-se assim um "shunt" da ordem de 10%. Em outras palavras, a relação \dot{V}_A/\dot{Q} nestas unidades fica igual a zero. Estas unidades entram em colapso, pelo menos em parte, porque não há mais gás para manter a inflação alveolar.

B — A Pressão Positiva em Final de Expiração melhora a distribuição da ventilação e da perfusão nos pulmões, ao que tudo indica, por converter áreas pulmonares de atelectasia ($\dot{V}_A/\dot{Q} = \text{zero}$) em unidades de trocas gasosas de baixa ventilação, mas que funcionam (\dot{V}_A/\dot{Q} baixa). Várias observações clínicas dão suporte a esta idéia.

C — Em pacientes com o tórax aberto em decúbito lateral, a perfusão tende a ser maior no pulmão de baixo. O uso de sonda traqueal de dupla luz com ventilações diferentes para cada pulmão (maior \dot{V}_A para o pulmão de baixo) possibilita, pelo menos teoricamente, uma distribuição mais uniforme entre a ventilação e a perfusão.

IMPORTÂNCIA DAS ANOMALIAS VENTILAÇÃO/PERFUSÃO NA CAPTAÇÃO DE AGENTES ANESTÉSICOS INALATÓRIOS

Devemos considerar duas possibilidades: a) efeito da ventilação de alvéolos não-perfundidos (ventilação de espaço-morto). b) efeito da perfusão de alvéolos não-ventilados (efeito "shunt").

A — *Efeito da ventilação de alvéolos não-perfundidos* —

O que determina o curso da anestesia é a pressão parcial do agente no sangue arterial (P_A), a qual está equilibrada com a pressão parcial do mesmo nos alvéolos perfundidos (P_A). Suponhamos que 20% dos alvéolos de um indivíduo não tenham perfusão e que os 80% restantes tenham perfusão normal. Nos alvéolos perfundidos, a pressão parcial do agente (P_A) será:

$$P_A = P_I - c \cdot P_I$$

Onde: P_I = Pressão parcial do agente no gás inspirado
 c = Fração do agente captada pelo sangue nos alvéolos

Esta P_A está em equilíbrio com a pressão parcial do agente no sangue arterial (P_A). A captação do anestésico será tanto maior quanto mais elevado seu coeficiente de partição sangue/gás.

Nos alvéolos não-perfundidos, a P_A é igual à P_I uma vez que não há retirada do anestésico pelo sangue nestes alvéolos. É óbvio, portanto, que a P_A nos alvéolos não perfundidos é maior do que a P_A nos alvéolos perfundidos. Isto, entretanto, não altera a pressão parcial do agente no sangue arterial (P_A), simplesmente porque não há contato entre o sangue arterial e o gás alveolar nos alvéolos sem perfusão.

Assim, apesar da existência de uma ventilação adicional para alvéolos não perfundidos (espaço-morto), isto não altera a ventilação efetiva e portanto, não altera a pressão parcial do anestésico (P_a) no sangue arterial (²). Esta P_a é função da P_I e desde que esta última não seja alterada continuamente pelos gases provenientes dos alvéolos não-perfundidos (o que se consegue dirigindo os gases expirados para fora do sistema), a ventilação de alvéolos não-perfundidos não altera o curso da anestesia.

B — *Efeito da perfusão de alvéolos não ventilados* — Em presença de P_aCO_2 constante, a ventilação de alvéolos não-perfundidos não altera o curso da anestesia, porém o inverso (perfusão de alvéolos não ventilados) pode exercer um efeito importante sobre o mesmo.

Se a P_aCO_2 permanece constante em presença de alvéolos não-ventilados, presume-se que esteja ocorrendo hiperventilação nos demais alvéolos perfundidos. A hiperventilação alveolar eleva a pressão parcial alveolar (P_A) do anestésico (^{2,3}).

Por outro lado, como não é adicionado nenhum anestésico ao sangue que perfunde alvéolos não-ventilados, este fenômeno faz diminuir a pressão parcial do anestésico no sangue arterial misto (P_a).

Ambas as anomalias da relação \dot{V}_A/\dot{Q} , ou seja, hiperventilação de alvéolos normoperfundidos e perfusão de alvéolos sem ventilação, levam a uma diferença entre as pressões parciais do anestésico nos alvéolos e no sangue arterial ($P_A - P_a$), o que tende a alterar o curso da anestesia.

O efeito da perfusão de alvéolos não-ventilados sobre o curso da anestesia é diferente, porém, conforme o anestésico inalatório tenha coeficiente de partilha sangue/gás baixo ou elevado.

Consideremos inicialmente anestésicos pouco solúveis no sangue, como o óxido nitroso e o ciclopropano. Num indivíduo sem anomalias da relação \dot{V}_A/\dot{Q} , a pressão parcial alveolar (P_A) e a parcial arterial (P_a) aumentam com igual velocidade em relação à pressão parcial do anestésico no gás inspirado (P_I). Suponhamos o mesmo indivíduo anestesiado com tiopental, succinilcolina e intubado no brônquio principal di-

reito, recebendo óxido nitroso ou ciclopropano constantes na mistura inspirada. A ventilação alveolar \dot{V}_A estará dobrada no pulmão direito ao passo que a perfusão permanece dividida igualmente entre os dois pulmões. A maior ventilação alveolar no pulmão direito faz com que a pressão parcial alveolar do anestésico (P_A) neste pulmão se eleve mais rapidamente. Entretanto, esta aceleração no aumento da P_A é muito pequena para os anestésicos pouco solúveis no sangue como o ciclopropano e o óxido nitroso (^{2,3}). Assim, como a P_A destes anestésicos é pouco influenciada pelo aumento da ventilação, a pressão parcial de óxido nitroso ou de ciclopropano no sangue que passa pelo pulmão direito é também pouco alterada em relação ao normal. Este sangue é diluído pelo sangue do pulmão esquerdo não-ventilado, o qual não recebe anestésico dos alvéolos, e isto baixa a pressão parcial do agente no sangue arterial misto (P_a) para valor bem inferior ao normal. Como é esta P_a que determina a elevação da pressão parcial do anestésico nos tecidos, conclui-se que a perfusão de alvéolos não ventilados (efeito "shunt") retarda a indução e dificulta a manutenção da anestesia com anestésicos inalatórios pouco solúveis (²).

Consideremos agora anestésicos muito solúveis no sangue, como o metoxifluorano e o éter etílico. Quando se dobra a \dot{V}_A em um pulmão, a pressão parcial alveolar (P_A) de um anestésico muito solúvel como o éter etílico também chega praticamente ao dobro (^{2,3}), o que faz com que a pressão parcial do anestésico no sangue que perfunde este pulmão também dobre de valor em relação ao normal. A diluição do sangue deste pulmão por sangue proveniente do pulmão não-ventilado, o qual não recebe anestésico dos alvéolos, faz baixar a pressão parcial do agente no sangue arterial misto para seu valor normal. Isto quer dizer que, mesmo em presença de perfusão de alvéolos não-ventilados (efeito "shunt"), a indução e a manutenção da anestesia com anestésicos inalatórios muito solúveis como o metoxifluorano e o éter etílico, decorrem em ritmo normal (²).

Anestésicos de solubilidade no sangue intermediária entre a do ciclopropano e a do metoxifluorano, como é o caso do halotano e do enflurano, apresentam o curso da anestesia afetado também de maneira intermediária entre a dos agentes pouco solúveis e a dos muito solúveis. Assim, a indução da anestesia pelo halotano é retardada pelo efeito da perfusão de alvéolos não ventilados mas este retardo é menor do que o verificado com o ciclopropano e o óxido nitroso.

A influência da solubilidade do anestésico no sangue pode ser analisada também de outra forma. Como a captação pelo sangue de um anestésico pouco solúvel é baixa, variações da \dot{V}_A afetam pouco esta captação. Ocorre o contrário com os anestésicos muito solúveis: a maior parte do agente que entra nos alvéolos é tomada pela circulação, de modo que dobrando a \dot{V}_A dobra também a captação do anestésico pelo sangue. Assim, quando dobra a \dot{V}_A há compensação para a queda da pressão parcial de anestésico na fração de sangue arterial exposta a alvéolos não-ventilados, quando se emprega um agente solúvel. O mesmo não ocorre quando se emprega um agente pouco solúvel.

SUMMARY

PATHOPHYSIOLOGY OF PULMONARY BLOOD-GAS EXCHANGE AND ITS EFFECTS UPON ANESTHETIC UPTAKE IN THE LUNGS

Ventilation/perfusion abnormalities as well as the effects on gaseous exchanges through alveolo-capillary membrane are discussed. Such abnormalities may influence arterial anesthetic rate of rise and so the course of inhalation anesthesia.

Ventilation of unperfused alveoli has little or no effect on arterial anesthetic rate of rise, provided there is a constant inspired partial pressure of the anesthetic agent.

Perfusion of unventilated alveoli decreases the arterial anesthetic rate of rise of less soluble agents and do not alter the arterial anesthetic rate of rise of more soluble anesthetics.

REFERÊNCIAS

1. Comroe J H, Forster R E, Dubois A B, Briscoe W A, Carlsen E — The Lung, 2nd ed, Year Book Medical Publishers Inc, Chicago, 1965.
2. Eger E I II — Anesthetic Uptake and Action, The Williams & Wilkins Co, Baltimore, 1974.
3. Gonçalves B — Farmacocinética dos anestésicos inalatórios. Rev Bras Anest 20:237-263, 1970.
4. Markello R — The Pathophysiology of Pulmonary Blood-gas Exchange. Refresher Courses in Anesthesiology. The ASA Inc, Philadelphia, 1975, vol 3 pp 103-116.
5. Rahn H — A concept of mean alveolar air and the ventilation-blood flow relationships during pulmonary gas exchange. Am J Physiol 153:28-30, 1949.
6. Riley R L & Cournand A — "Ideal" alveolar air and the analysis of ventilation-perfusion relationships in the lungs. J Appl Physiol 1:825-847, 1949.
7. Rigatto M — Fisiopatologia da Circulação Pulmonar. Fundo Edit. Byk-Proclenx, São Paulo, 1973.
8. Rigatto M — Conceitos Atuais em Respiração. Curso de Atualização, XX.º Congresso Brasileiro de Anestesiologia, São Paulo, 1973.
9. Selkurt E E — Fisiologia, 3.ª ed, Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 1976, pp 390-394.