

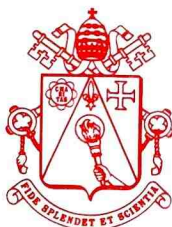
Volume 3

Número 3

Setembro/Dezembro 1994



# REVISTA DE CIÊNCIAS MÉDICAS PUCCAMP



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE CAMPINAS  
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS



# REVISTA DE CIÊNCIAS MÉDICAS PUCCAMP

ISSN 0104-0057

## SUMÁRIO

	Págs.
1 - Editorial .....	67
2 - Artigos de Revisão:	
<i>A febre nas doenças reumáticas</i> .....	69
Cristiana de Paula Leite Cury Adil Muhid Samara <i>Endotélio vascular. Parte I: função e     propriedade</i> .....	76
Fernanda de Andrade Cardoso Elenice Ramalho de Campos Eloisa Cristina de Mattos Armando Miguel Junior	
3 - Artigos Originais:	
<i>Vantagens na remoção da sonda Foley 24     horas após ressecção transuretral     da próstata</i> .....	85
Antonio Gugliotta José Windsor Angelo Rosa Gustavo Affonso Ferreira Guilherme Becker Burmeister Carlos José Sierra Eduardo Mideaki Shimabukuro Gilberto Antunes Alvarez Norma Marques Nascimento <i>Estudo das transfusões de sangue     realizadas no Hospital e Maternidade     Celso Pierro - PUCCAMP</i> .....	89
Ana Lúcia Leistner Karla Fátima Barreto da Costa Carmem Silvia Passos Lima <i>Redes neurais no diagnóstico e terapêutica     das artropatias da articulação     temporomandibular (ATM)</i> .....	94
Mário Maccari Filho Claudio Roberto Palombo Renato M. E. Sabbatini Moustafa M. El-Guindy	
4 - Ponto de vista:	
<i>Ecocardiografia: indicações clínicas</i> .....	97
Sívio dos Santos Carvalho	
Índices Cumulativos - Volume 3	
Índice de Autores .....	99
Índice de Assunto .....	99

## CONTENTS

	Pages
1 - Editorial .....	67
2 - Review article:	
<i>Fever in the rheumatic diseases</i> .....	69
Cristiana de Paula Leite Cury Adil Muhid Samara <i>Vascular endothelium. Part I:     function and property</i> .....	76
Fernanda de Andrade Cardoso Elenice Ramalho de Campos Eloisa Cristina de Mattos Armando Miguel Junior	
3 - Original articles:	
<i>The advantages on removing     the Foley catheter 24 hours after turp</i> .....	85
Antonio Gugliotta José Windsor Angelo Rosa Gustavo Affonso Ferreira Guilherme Becker Burmeister Carlos José Sierra Eduardo Mideaki Shimabukuro Gilberto Antunes Alvarez Norma Marques Nascimento <i>Study of blood transfusion     realized in Hospital e Maternidade     Celso Pierro - PUCCAMP</i> .....	89
Ana Lúcia Leistner Karla Fátima Barreto da Costa Carmem Silvia Passos Lima <i>Neural networks in the diagnostic and     therapeutics of the arthropathies on the     temporomandibular joint (TMJ)</i> .....	94
Mário Maccari Filho Claudio Roberto Palombo Renato M. E. Sabbatini Moustafa M. El-Guindy	
4 - Point of view:	
<i>Echocardiography: indications clinic</i> .....	97
Sívio dos Santos Carvalho	
Cumulative Index - Vol. 3	
Authors Index .....	99
Subjects Index .....	99

---

## EXPEDIENTE

---

Revista de Ciências Médicas - Puccamp  
Faculdade de Ciências Médicas da Pontifícia  
Universidade Católica de Campinas

Grão Chanceler	Dom Gilberto Pereira Lopes
Magnífico Reitor	Prof. Gilberto Luiz Moraes Selber
Vice-Reitor para Assuntos Administrativos	Prof. Alberto Martins
Vice-Reitor para Assuntos Acadêmicos	Prof. Pe. Benedito Almeida David
Diretor da Faculdade de Ciências Médicas	Prof. Luiz Maria Pinto
Vice-Diretora da Faculdade de Ciências Médicas	Profª. Alice Aparecida de Olim Brícola
Editor	Prof. João Francisco Marques Neto
Conselho Editorial	Adil Muhid Samara Alice Reis Rosa Antônio de Azevedo Barros Berenice Rosa Francisco Elda Mathilde Hirose Pastore Geraldo Gomes de Freitas Jessé de Paula Neves Jorge José Alfredo dos Reis Neto Ligia Maria Juppo de Souza Rugolo Lineu Corrêa Fonseca Marcelo Zugaib Moacir de Pádua Vilela Nelson Ari Brandalise Paulo José Ferreira Tucci Saul Goldenberg Sívio dos Santos Carvalho Sívio Saidemberg Vicente Renato Bagnolli

Capa: Alcy Gomes Ribeiro  
Normalização: Profª Rosa Maria Vivona Bertolini Oliveira  
Normalização das referências bibliográficas: Maria Cristina Matoso  
Diagramação e Composição: VEC Editores (0192) 34.4864  
Impressão: ICEA - Gráfica e Editora Ltda.  
Tiragem: 1000 exemplares  
Distribuição: Sistema de Bibliotecas e Informação da PUCCAMP  
Serviço de Publicação, Divulgação e Intercâmbio

Revista de Ciências Médicas - Puccamp - Av. John Boyd Dunlop, s/nº  
Jd. Ipaussurama - 13020-904 - Campinas - SP

AS NORMAS PARA PUBLICAÇÃO ENCONTRAM-SE  
NO VOLUME 1, NÚMERO 1, 1992.

---

---

## EDITORIAL

---

**P**artindo-se do princípio de indissociabilidade da prática de ensino, pesquisa e extensão e do respeito aos pressupostos básicos do projeto pedagógico no que se referem à formação de profissionais cientificamente competentes e críticos em relação a sua inserção social, a partir de 1990, a Faculdade de Ciências Médicas procurou elaborar uma proposta de criação de Pós-Graduação.

Para a concretização deste princípio, entendeu-se que necessariamente deveria investir no caráter Universitário da Instituição, através da capacitação de seus quadros.

1994. No momento em que a Faculdade de Ciências Médicas tem o seu Programa de Pós-Graduação em Ciências de Saúde - Curso de Mestrado - aprovado internamente, é com satisfação que apresentamos à Comunidade mais um número da Revista de Ciências Médicas - PUCCAMP.

Desta forma, concretamente, este periódico vem cumprindo o seu objetivo de ampliar o espaço para divulgação dos trabalhos que vem sendo desenvolvidos neste ou em outras Unidades, relacionados à área de saúde.

O presente número com seus artigos originais, de revisão e ponto de vista, confirma esse objetivo.

**LUIZ MARIA PINTO**

Diretor da Faculdade de Ciências Médicas - PUCCAMP



---

**ARTIGO DE REVISÃO**

---

## *A febre nas doenças reumáticas*

Cristiana de Paula Leite Cury<sup>1</sup>  
Adil Muhid Samara<sup>2</sup>

### **RESUMO**

*O estudo da febre e de suas diversas características clínicas constitui valioso auxílio no diagnóstico diferencial das doenças reumáticas. Neste estudo, distinguiram-se dois grandes grupos: o das doenças francamente inflamatórias, geralmente febris, e os das não inflamatórias, via de regra não febris. O grupo das doenças febris apresenta diferenças clínicas básicas relacionadas a intensidade, frequência, duração e horário de aparecimento da elevação da temperatura. Este importante sinal clínico propedêutico, associado a determinadas manifestações articulares (artralgia ou artrite), ou extra-articulares (linfonodopatia, alterações cutâneas, alterações oftalmológicas, alterações gastrointestinais ou outras), conduzem mais facilmente a um melhor diagnóstico do paciente reumático.*

**Unitermos:** febre, doenças reumáticas, artropatias.

### **HISTÓRICO**

Os médicos da antiguidade já consideravam um sintoma importante, na doença, a elevação da temperatura corporal. Entretanto, somente na última metade do século passado, depois dos trabalhos de Traube Von Barenoprurg e de Wunderlich foram desenvolvidos para medir a temperatura corporal e estabelecer os verdadeiros critérios da febre.

Os antigos, graças ao seu acurado método de observação, distinguiam a febre fisiológica (após exercícios físicos violentos, durante a digestão no período menstrual na fase de crescimento), da febre patológica ligada a processos mórbidos.

Como resultado de um complexo mecanismo de equilíbrio entre produção de calor e respectiva dispersão, a temperatura corporal representa sempre elevamento de extraordinária importância nas cogitações diagnósticas<sup>1</sup>.

### **CONSIDERAÇÕES GERAIS**

Febre é uma complexa reação do organismo, caracterizada pela elevação da temperatura corporal acima da variação diária normal, motivada por múltiplas causas, geralmente infecciosas. A ascensão térmica acompanha sintomas e sinais diversos como: pele quente

e úmida, taquicardia, hipotensão, sopros cardíacos sistólicos, polipnéia, língua saburosa, anorexia, sensação de empachamento gástrico, sede excessiva, cefaléia, insônia ou sono conturbado, às vezes transtornos febris (delírio febril). Excitabilidade e convulsões são mais frequentes em crianças de seis meses a quatro anos de idade.

As infecções estão mais comumente associadas à febre, porém diversas doenças não infecciosas podem também cursar com febre como sua apresentação clínica primária. Embora a grande maioria de pacientes com temperatura corporal elevada apresentem febre, há casos como as síndromes de internação, certas doenças metabólicas e a ação de agentes farmacológicos que interferem na termoregulação nos quais a elevação da temperatura não caracteriza a febre mas outra condição denominada hipertermia.

O centro termoregulador localizado no hipotálamo anterior regula a temperatura interna em cerca de 37°C, principalmente pela sua capacidade de equilibrar a produção de calor e a perda periférica de calor. O mecanismo da febre pode ser melhor compreendido no nível hipotalâmico se usarmos o termostato de uma residência como analogia para o controle da temperatura corporal. Durante a febre, a regulação do termostato no centro hipotalâmico desloca-se para cima, por exemplo, de 37 para 39°C. Isto resulta numa maior produção de calor e diminuição da perda periférica do mesmo. A produção de calor por tremor muscular e a conservação

---

<sup>(1)</sup> Interna do 6º Ano do Curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas da PUCAMP.

<sup>(2)</sup> Professor Titular do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da PUCAMP.

de calor por vasoconstrição continuam até que a temperatura do sangue, que supre o hipotálamo, iguale à regulação mais alta do termostato. Em contraste com a febre, a regulação do centro termoregulador durante a hipertermia permanece inalterada em níveis normotérmicos, enquanto que a temperatura corporal eleva-se de forma descontrolada e sobrepuja a capacidade de perder calor. A exposição a calor exógeno e a produção endógena de calor são dois mecanismos pelos quais a hipertermia pode acarretar temperaturas internas perigosamente altas, daí a importância de fazer a distinção entre febre e hipertermia. A hipertermia é a elevação da temperatura corporal, não ligada a causas infecciosas. A síndrome febril está presente, porém é menos intensa. A hipertermia pode ser rapidamente fatal e seu tratamento difere do da febre<sup>6</sup>.

Denomina-se febrícula, a febre contínua baixa (não ultrapassando 37,5 - 38°C) devida a causa infecciosa. Acometimento geral: palidez, desnutrição, etc.

A diatermia apresenta como característica mais importante a hipertermia não superior a 38°C, curso prolongado (até anos) e bem tolerada, sem se acompanhar de sinais biológicos de infecção, não respondendo a antitérmicos. A elevação da temperatura se deve a um comprometimento desordenado, atáxico dos mecanismos de eliminação de calor<sup>9</sup>.

Distingue-se vários tipos de febre, onde são diferenciadas a intensidade, frequência e duração.

Na *febre contínua*, as oscilações diárias máxima e mínima não atingem a um grau. A *febre remitente* caracteriza-se por oscilações superiores a um grau, porém não atingindo a temperatura basal. Na *febre intermitente* encontra-se paciente febril nos intervalos dos acessos febris. A ascensão e declínio da temperatura são bruscas. A *febre recorrente* é caracterizada por alternância de períodos de febre contínua por dois a cinco dias, seguidos por uma fase afebril. Paciente apresenta na febre ondulante, séries de ondas febris, separadas por intervalo onde o paciente mostra-se afebril e apresenta febrícula. Na *febre inclusa* tem-se cifras máximas durante a noite e pela manhã. A *febre em corcova de camelo* caracteriza-se pelos estágios inicial, de latência, pré-paralítico e paralítico, onde os estágios inicial e pré-paralítico/paralítico representam os picos febris (respectivamente cabeça e corcova do animal) e o estágio de latência representa temperatura basal (o dorso do animal)<sup>16</sup>.

## PATOGÊNESE

Além dos agentes infecciosos, diversas substâncias sabidamente causam febre, entre estas, a endotoxina de bactérias gram-negativas. A endotoxina produz febre em seres humanos quando apenas 2ng/Kg são injetados por via intravenosa. Dentre as outras substâncias que produzem febre incluem-se: toxinas de bactérias gram-

positivas, drogas em indivíduos sensibilizados e derivados sanguíneos incompatíveis. A endotoxina e outras substâncias que produzem febre são denominadas pirogênicos exógenos. Os pirogênicos exógenos não tem uma estrutura fisicoquímica comum, são derivados de várias fontes de origem microbiana e não-microbiana e, em geral, não afetam diretamente o hipotálamo, produzindo febre através da ação de moléculas mediadoras, chamadas de pirogênicos endógenos<sup>6</sup>.

### Pirogênicos endógenos

Os pirogênicos endógenos são polipeptídeos produzidos pelo hospedeiro que causam febre por sua capacidade de estimular as prostaglandinas hipotalâmicas. O primeiro pirogênio endógeno foi descrito por Beeson, em 1948 e em 1953. Nas três décadas seguintes, pensou-se que havia apenas um pirogênio endógeno que causava febre; contudo, outros polipeptídeos, derivados do hospedeiro são produzidos durante as infecções ou ferimentos e atualmente são considerados pirogênicos endógenos. O primeiro pirogênio endógeno descrito é atualmente identificado como interleucina-1 (IL-1). Há duas IL-1, alfa e beta, e cada uma tem uma sequência de aminoácidos distinta. As IL-1 humanas recombinantes produzem febre em animais de laboratório em doses de 50ng/Kg. Outras interleucinas como interferons (alfa e beta), produzidos em consequência de uma infecção viral, também são pirogênicos endógenos. O interferon alfa humano recombinante, produz calafrios e febre em seres humanos após injeções de 1ng/Kg. O fator de necrose tumoral, também denominados caquectina, é um polipeptídeo produzido durante infecções bacterianas e parasitárias e recentemente demonstrou-se que é um pirogênio endógeno; pois quando injetado em seres humanos, 100ng/Kg produz febre. Tais substâncias exercem extensos efeitos biológicos sobre muitos tecidos, porém sua capacidade de iniciar a febre os identifica como pirogênicos endógenos.

Os pirogênicos endógenos são indutores potentes de prostaglandinas no cérebro e produzem febre de maneira delineada nas seguintes etapas: 1) pirogênicos endógenos produzidos em decorrência de uma infecção ou lesão atingem área hipotalâmica anterior por meio da circulação arterial; 2) nessa área, estimulam o endotélio de órgãos vasculares a começar a síntese de prostaglandinas; 3) as prostaglandinas recém-sintetizadas entram na substância cerebral através de grandes espaços entre as células endoteliais e 4) essas prostaglandinas ativam neurônios termorreguladores por intermédio de aumento dos níveis de AMP cíclico. Acredita-se que a área pré-óptica do hipotálamo contenha a concentração mais alta de neurônios termossensíveis e a proximidade dos órgãos vasculares a esses neurônios, em particular eventos hemorrágicos, podem produzir prostaglandinas que ativam independentemente os neurônios termossensíveis<sup>6</sup>.



### Alterações de fase aguda

Embora este mecanismo explique como os pirogênios endógenos induzem a febre, eles podem induzir processos semelhantes em outros tecido. Deste modo, as prostaglandinas, particularmente da série E, são produzidas na pele, músculos, vasos sanguíneos e outros locais e, em consequência, acarretam sintomas como cefaléia, mialgias e artralgias. As alterações laboratoriais em pacientes febris incluem alterações nos leucócitos, proteínas hepáticas e certos hormônios<sup>16</sup>.

## A FEBRE NAS DIVERSAS DOENÇAS REUMÁTICAS

A febre é sinal de grande importância propedêutica em reumatologia, pois permite distinguir, a grosso modo, dois grandes grupos: o das doenças francamente inflamatórias, geralmente febris, e o das não inflamatórias, via de regra não febris.

O grupo das doenças francamente inflamatórias está sujeito a infecções oportunistas, numa frequência maior que a população normal. Isto acontecendo, modifica-se o quadro febril, sendo de difícil interpretação clínica e mesmo laboratorial.

A febre será aqui representada com suas características e sinais relativos a doença relacionada, a fim de facilitar o diagnóstico clínico no âmbito reumatológico<sup>16</sup>.

### Artrite reumatóide

A artrite reumatóide (AR) é um processo inflamatório, sistêmico, crônico que ocorre em todas as raças e grupos étnicos. Devido ao seu caráter sistêmico, sintomas como febrícula e linfonodopatia mínima, podem ser observadas na AR. A febrícula é vespertina ou noturna, geralmente acompanhada de mal-estar geral, aumento da perspiração insensível, e mais raramente, taquipnéia e taquicardia. Em casos de infecção oportunística, principalmente no trato respiratório e genitourinário<sup>17</sup>, há elevação da temperatura caracterizando febre. A Síndrome de Felty apresenta além do quadro articular já referido, leucopenia e esplenomegalia. Os pacientes quase sempre apresentam susceptibilidade exacerbada as infecções, sendo mais comuns os processos infecciosos bacterianos atingindo a pele (em úlceras cutâneas), mucosas e trato respiratório<sup>8</sup>.

O uso de esteróides e agentes imunossuppressores podem ser responsáveis pela indução de neoplasias ou infecções por germes de baixa virulência, ocasionando febre de origem obscura de difícil diagnóstico clínico e laboratorial<sup>5</sup>.

### Artrites crônicas da infância

Manifesta-se através de múltiplas formas clínicas que vão desde o acometimento poliarticular, com ou sem simetria, até o monoarticular, podendo ocorrer ou não manifestações sistêmicas. Quando há queda do

estado geral, a crise surge com febre alta, "rash", artralgias, pericardite fugaz e com acometimento articular persistente.

Outras vezes, as manifestações extra-articulares como iridociclite e pericardite podem preceder, em semanas ou meses, o ataque das juntas.

A febre quando persiste é geralmente diária, elevada, podendo atingir 40°C com dois picos, um matutino, outro vespertino. Pode apresentar-se em outras combinações, porém, quase sempre é ondulante. É achado frequente, e, às vezes, o único sinal da doença. Em certas ocasiões, acontece, em meses ou anos, o comprometimento articular. Na maioria das vezes se faz acompanhar de "rash" cutâneo. Difere da hipertermia da febre reumática, por ser esta quase sempre contínua, sub-febril e de curta duração<sup>11</sup>.

### Febre reumática

É uma seqüela não supurativa da infecção respiratória por estreptococos do grupo A.

A febre pode estar presente, em geral moderada ou discreta, e mesmo quando elevada (38 a 39°C), não perdura por mais de dois a três dias nessa intensidade. É caracteristicamente remitente, retornando ao normal após uma ou duas semanas mesmo sem tratamento, aparecendo principalmente no período vespertino.

A febre contínua, ao lado da cardite e de outras alterações clínicas, impõe o diagnóstico diferencial com endocardite bacteriana subaguda.

Outras patologias devem ser investigadas em pacientes com febre prolongada sem outros sinais maiores de febre reumática<sup>1</sup>.

### Febre familiar do mediterrâneo

É uma doença de caráter genético que atinge grupos étnicos bem diferenciados, apresenta crises abdominais e/ou torácicas, febre persistente e comprometimento articular.

As crises periódicas, apresentam-se com início rápido, são de curta duração e finalizam sem deixar seqüelas. Na maioria das vezes, há sinais prodromicos vagos, como se fosse uma verdadeira "aura": náuseas, astenia, tonturas e sensação abdominal não definida.

A febre constante em um dado momento de evolução é um elemento importante para o diagnóstico, é de curta duração, de 12 a 24 horas, e raramente ultrapassa mais de 72 horas. Na maioria das vezes é precedida por tremores.

Admite-se que a temperatura se eleva nas primeiras horas que se seguem ao aparecimento das dores e retorna à normalidade antes do episódio abdominal torácico ou articular. A febre varia entre 38°C e 40°C, guardando certa semelhança com à crise febril, daí também ser chamada de febre pseudopalustre. Para maioria dos autores, um episódio febril isolado sem algias é extremamente infrequente. Entretanto, há algias, especialmente as articulares sem febre<sup>2</sup>.

### Espondiloartropatias

As espondiloartropatias soronegativas caracterizam-se pelo acometimento das articulações sacroilíacas, artropatia inflamatória periférica e ausência de fator reumatóide.

Incluem espondilite anquilosante, síndrome de Reiter, as artrites reativas, certos grupos de artropatia juvenil (espondilite anquilosante juvenil e a síndrome da artropatia entesopática soronegativa), sacroileíte enteropática (colite ulcerativa e doença de Crohn) e artropatia psoriásica<sup>15</sup>.

Convém destacar, as que cursam com febre, como a artrite reativa, a espondilite anquilosante, síndrome de Reiter e a doença de Crohn.

Embora existam controvérsias, as **artrites relativas** podem ser entendidas como processos inflamatórios articulares relacionadas com foco infeccioso a distância, nas quais não existe invasão microbiana no espaço sinovial. Dentre as numerosas artrites reativas, abordaremos as relacionadas com os enteropatógenos como a *Yersinia* e *Salmonella*.

A artrite reativa por *Yersinia enterocolitica* inicia-se poucos dias ou até duas semanas após a infecção por esta brucelótica e acomete número limitado de juntas. A infecção bacteriana cursa com febre, diarreia, dor abdominal, cólicas, cefaléia, mialgias e dor lombar.

A artrite reativa por *Salmonella* apresenta diarreia antecedendo o quadro articular, em geral começa de uma a duas semanas, após este período observa-se artrite de grandes articulações, acompanhada de febre não muito elevada.

A **espondilite anquilosante** caracteriza-se pelo acometimento das articulações sacroilíacas, artropatia inflamatória periférica e ausência de fator reumatóide.

Os sinais gerais podem estar ausentes ou ser de pouca importância. A astenia, com dores musculares aos exercícios pouco intensos, diminuição do apetite, leve ou moderado, comprometimento do estado geral, são observados, principalmente quando há concomitante perda de peso. A febre é rara e não costuma passar de 37,2 a 37,4°C.

A **síndrome de Reiter** afeta principalmente pessoas jovens do sexo masculino. Esta aparente prevalência se deve à dificuldade diagnóstica no sexo feminino, relacionada com a ocorrência de formas atípicas ou pelo não reconhecimento das alterações cutâneo-mucosas (uretrite, conjuntivite, etc.) não sintomáticas.

A artrite geralmente predomina no quadro clínico. A uretrite e a conjuntivite costumam ter duração efêmera, às vezes não sintomáticas.

A doença pode se manifestar inicialmente com sintomas de natureza sistêmica: astenia, anorexia, mal-estar, emagrecimento e febre contínua, acima de 38°C. A febre pode aparecer no início e nos períodos de agudização da doença<sup>12</sup>.

A ocorrência de enfermidade **granulomatosa crônica**, aparentemente inespecífica e localizada no íleo terminal, foi, em 1932, objeto de descrição por Crohn, Gunzburg e Oppenheimer.

Na doença de Crohn, inicialmente os sintomas podem ser discretos e atípicos, e a doença descoberta ocasionalmente. O início abrupto é sempre desencadeado por "stress" psíquico ou físico, não sendo raro encontrar nesta eventualidade doença radiologicamente já avançada. Por vezes o quadro inicial simula apendicite aguda. Porém, na maioria dos casos a doença se instala de modo insidioso, com predomínio de sintomas digestivos vagos, que podem durar vários anos.

A hipertermia aparece, mesmo na ausência de complicações sépticas, podendo deste modo se incluir a enterite regional no diagnóstico diferencial da febre de etiologia desconhecida.

As enterites regionais cursam com febre de pequena intensidade, dificilmente referida, salva quando ela se acentua nos períodos de agudização da doença, frequentemente acompanhadas por quadro articulares semelhantes aos da AR.

### Lupus eritematoso sistêmico

Das doenças difusas do tecido conjuntivo, o lupus eritematoso sistêmico (LES) constitui o primeiro e grande exemplo da doença febril e também a que mais frequentemente favorece as infecções oportunistas.

O LES é uma doença de etiologia desconhecida, caracterizada por inflamação em muitos sistemas do organismo associada com produção de anticorpos reativos, antígenos nucleares e outros.

A maioria dos pacientes exibe fadiga, febre e perda de peso, por ocasião do diagnóstico, fato que exige a pesquisa necessária para excluir infecções.

A presença de manifestações cutâneas ou acometimento multisistêmico, particularmente artralgia, artrite e nefrite associados com febre e perda de peso, são sinais propedêuticos de maior evidência do LES na criança. A febre, geralmente baixa, costuma persistir por semanas.

As manifestações gerais, constituídas por febre, emagrecimento e astenia quase sempre estão presentes, sobretudo quando se considera todo o processo evolutivo e não apenas uma fase da doença. A febre ou é baixa e de duração prolongada ou atinge níveis elevados nas crises lúpicas. A presença de gânglios não significa, necessariamente, bacteremia. É importante chamar a atenção que, nos pacientes sob tratamento intensivo, (com estenóides ou imunossupressores) seu aparecimento ou grandes elevações da temperatura devem fazer pensar na possibilidade de uma infecção subjacente. A fadiga normalmente encontra-se presente em todos os pacientes com lúpus, principalmente durante as fases de atividade da doença<sup>1</sup>.

### Polimiosite

Trata-se de doença inflamatória da musculatura esquelética, caracterizada por fraqueza simétrica das cinturas escapular e pélvica, do pescoço e da faringe. Quando este quadro é acompanhado de comprometimento cutâneo, constitui a dermatopolimiosite.

Crianças, atingidas pela doença, pagam grande tributo a ela, pelas intensas agressões que apresentam.

A febre nestes pacientes habitualmente é de pequena intensidade, se bem que possa apresentar-se elevada em fases agudas, de comprometimento visceral.

A maioria das dermatopolimiosites que se iniciam de forma aguda evoluem para cronicidade, onde raramente se registram elevações de temperatura, e até mesmo surtos de erupções cutâneas sobre as já existentes, estas últimas podem ter início após estados infecciosos e/ou após uso de certos medicamentos, cursam com febre alta e persistente, as vezes com vasculites graves responsáveis por hemorragias extensas, principalmente do trato digestivo<sup>1</sup>.

### Esclerodermia

Doença rara, que se caracteriza por fibrose do tecido conjuntivo da pele e dos órgãos viscerais.

Trata-se de enfermidade febril nos estágios finais da doença, com úlceras das extremidades, disseminação de infestações e infecções do trato digestivo durante as síndromes desabsortivas, pneumonites, nefroangi-esclerose, etc<sup>1</sup>.

### Angiites necrosantes

Dentre as doenças difusas do tecido conectivo, as angiites necrosantes ocupam o segundo lugar como doenças febris, não obstante sua menor prevalência em relação ao LES. Nas vasculites, a frequência, assim como a febre, podem aparecer no princípio da moléstia como única manifestação, por vezes durante semanas ou meses, superando todas as outras doenças fracamente inflamatórias.

A **poliarterite nodosa** é uma afecção inflamatória difusa, acometendo preferencialmente as artérias de médio e pequeno calibre com lesões em várias fases de evolução, que se localizam perto das bifurcações arteriais e tendem a causar aneurismas.

Uma das características clínicas é o acometimento de múltiplos sistemas simultaneamente, o que lhe confere o aspecto de doença sistêmica por excelência. Os sintomas iniciais podem ser inespecíficos, como febre, indisposição, emagrecimento, mialgias e astenia, ou resultado do comprometimento simultâneo de vários sistemas, órgãos ou de um órgão isoladamente.

Já nas angiites de hipersensibilidade os sintomas gerais são menos marcantes, dentre estas a púrpura anafilatóide ou púrpura de Henoch-Schoenlein, é caracterizada ora por manifestações purpúricas, ora por melena, por dor articular ou pelo conjunto de todas, é

relacionada a infecções causadas principalmente por estreptococos, hipersensibilidade a drogas (principalmente antibióticos) e a alimentos. Tem febre somente no princípio da moléstia.

Usualmente registra-se altas temperaturas quando as infecções participam como causa. Também durante o curso da doença (geralmente de seis a dez semanas) observam-se elevações de temperatura, sobretudo quando há aparecimento de novos surtos de púrpura, ou comprometimento renal, que ocorre em 10 a 30% dos casos, complicando o prognóstico desta enfermidade.

A **granulomatose de Wegener** (forma clássica) é vasculite grave que cursa com granulomas pulmonares, infartos hemorrágicos do baço e acometimento do trato respiratório alto. A de Churg-Strauss com asma, eosinofilia de até 70-90% e hemiplegia.

A febre, acompanhada de mal-estar geral e calafrios importantes, está presente nos episódios de agudização, completando um quadro que mais se assemelha ao de uma infecção grave do que ao das angiites. Curiosamente, a princípio, alguns atravessam fases sub-clínicas, próximas da normalidade, onde uma só manifestação pode estar presente, o estado sub-febril mencionado como sensação de desconforto, mal-estar geral, etc.

Finalmente, temos as angiites de células gigantes, ou arterite temporal, a doença de Takayasu e polimialgia arterítica.

A de **Takayasu**, também conhecida por "Doença de pulsos ausentes", acomete o cajado da aorta, podendo também envolver a descendente abdominal. A arterite de células gigantes compromete o território da artéria temporal, que se apresenta sinuosa, com cefaléia, cegueira súbita e mialgia, principalmente do cinturão pélvico e escapular.

Dos três grupos de angiites, a doença de Takayasu e a artrite temporal são as menos febris. Pelo contrário, a polimialgia arterítica é a que mais frequentemente se apresenta com febre e, embora não seja a regra, tem um comportamento clínico semelhante ao da febre que acompanha a AR<sup>1</sup>.

### Doença mista do tecido conjuntivo

O conceito de doença mista do tecido conjuntivo (DMTC) foi estabelecido por SHARP et al.<sup>18</sup>. Antes dessa época já se reconhecia em, ao mesmo tempo, aproximadamente 5% dos casos com doenças difusas do tecido conjuntivo, a superposição de aspectos comuns a duas ou mais enfermidades do colágeno.

Com a DMTC, também denominada de síndrome de Sharp, procurou-se aclarar estes achados. Passou-se a diagnosticar e individualizar como portadores de DMTC os casos que apresentavam uma combinação de características semelhantes ao LES, à ESP, à dermatopolimiosite e à artrite reumatóide, que exibiram altos títulos, de anticorpos dirigidos contra antígenos nucleares extraíveis (ENA)

Os antígenos nucleares extraíveis englobam basicamente dois antígenos, o RNP (ribonucleoproteína) e o Sm. Na DMTC predomina o anti RNP e não se identifica o Sm. Muitos enfermos com anti-ENA positivos evoluem posteriormente para um polo ou doença difusa do tecido conjuntivo melhor definida, em particular ESP e LES.

Deve-se ressaltar, ainda, que têm sido observados casos com características clínicas indistinguíveis de DMTC e anti-ENA circulante ausente. Por outro lado, em investigações controladas, evidencia-se um comprometimento renal mais frequente, embora poucas vezes estes pacientes desenvolvam glomerulonefrite proliferativa difusa.

O quadro clínico inicial é o de uma doença sistêmica que exibe discretas alterações gerais como artralgiias, mialgia, febrícula, fenômenos de Raynaud, esofagite, dedos em salsicha e resposta eficaz ao esteróide<sup>3</sup>.

### Artrose

A osteoartrite (OA) primária é um processo patológico afebril, porém, as formas secundárias podem oferecer dificuldades diagnósticas, quando apenas a propedêutica radiológica é utilizada para sua caracterização, imagens císticas com reações osteóides, redução da fenda articular com osteofitose, corpos estranhos, etc. São inespecíficos e podem ser encontrados em certas hemopatias (hemofilia, siclemia, leucoses crônicas), em infecções articulares de curso lento (tuberculose, brucelose, etc), em doenças metabólicas (gota, condrocalcionose articular difusa) e inflamatórias (artrite reumatóide, lupus eritematoso sistêmico). As osteoartrites secundárias, às doenças como as já citadas, não raramente apresentam episódios febris, cujo comportamento clínico é pertinente a cada uma delas<sup>16</sup>.

### Gota

Gota é um termo que representa um grupo heterogêneo de doenças genéticas e adquiridas que se manifestam por hiperuricemia e uma característica artrite inflamatória aguda induzida por cristais de monodrato de urato monossódico.

Na artrite gotosa aguda tem-se os sinais sistêmicos de inflamação que incluem febre, leucocitose e elevação da velocidade de hemossedimentação<sup>16</sup>.

### Artropatias relacionadas a processos infecciosos

Dentro das artropatias que podem ser causadas por processos infecciosos tem-se as artrites piogênicas, a artropatia gonocócica, a tuberculose osteo-articular, as artropatias sífilíticas, artropatias causadas por fungos, por vírus, a ósteo-artropatia da Hanseníase e da toxoplasmose. Convém destacar as principais que cursam com febre, como as artrites piogênicas agudas, as artropatias gonocócicas e as virais, melhor representadas pela rubéola e hepatite.

A **artrite piogênica** aguda geralmente tem início súbito, apresentando rapidamente dor intensa e limitação dos movimentos articulares. Em alguns casos, tem-se descrito uma fase de poliartralgia moderada, com localização posterior e definitiva em mais de duas articulações (meningococos e gonococos); entretanto, na maioria dos casos é monoarticular.

Freqüentemente ocorrem os sinais clássicos da inflamação na articulação afetada, assim como bloqueio doloroso dos movimentos ativos e passivos, geralmente estão presentes, febre, calafrio, prostração e queda do estado geral<sup>13</sup>.

A **artropatia gonocócica** representa a infecção metastática dos tecidos articulares consequente à septicemia pela *Neisseria gonorrhoeae*.

Dez a vinte dias após a infecção gonocócica aguda, inicia-se bruscamente um quadro de estado infeccioso febril, com calafrios e envolvimento de várias articulações e tecidos periarticulares, que se apresentam entumescidos, hiperemiados, quentes e extremamente doloridos.

Podem surgir lesões cutâneas maculares, vesiculares ou pustulares, com ou sem centro necrótico. A temperatura axilar é elevada, ou oscilando em torno de 40°C<sup>7</sup>.

O **quadro articular da rubéola** apresenta nítida preferência pelo sexo feminino, no período pós-puberal. Pode anteceder as manifestações dermatológicas ou constituir-se mesmo numa alteração isolada.

O comprometimento é simétrico, apresentando-se com características semelhantes às da artrite reumatóide, febre reumática ou ainda sob a forma de tenossinovite ou de síndrome do túnel do carpo. Quatorze a vinte e um exantema com sintomas constitucionais leves de mal-estar e eventual odinofagia. Febre moderada, coriza e conjuntivite leve podem acompanhar o exantema<sup>10</sup>.

A **hepatite a vírus** apresenta quadro clínico que pode simular artrite reumática. As manifestações articulares chegam a anteceder de seis semanas o início das decorrentes do comprometimento hepático desaparecendo quando se inicia a icterícia.

O quadro é geralmente poliarticular, simétrico, aditivo, algumas vezes migratório e afeta grandes e pequenas articulações.

Mal-estar, fadiga, náuseas e vômitos também fazem parte do quadro inespecífico. Classicamente, o paciente pode descrever uma perda do paladar para café ou cigarros. A febre, se presente, geralmente é baixa. Linfonodopatia envolve os nodos pós-auriculares e suboccipitais<sup>14</sup>.

**SUMMARY****Fever in the rheumatic diseases**

*The fever presence and the study of its clinical characteristics can help on the differentiate diagnostic in the rheumatic diseases, generally distinguishing two groups: the group of the inflammatory diseases (feverish), and the group of the no inflammatory diseases (no feverish). The feverish group shows clinical differences about the intensity, frequency, duration and the appearance schedule. This important propedeutic clinical signal, in association with articular manifestations (arthralgia, arthritis), or extra articular manifestations (limphnodepathy, cutaneous changes, ofthalmologic changes and others), lead more easily to a better diagnostic of the rheumatic patient.*

**Keywords:** fever, rheumatic diseases, joint diseases.

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. AMATONETO, V. Doenças difusas do tecido conectivo como causas de febre de origem indeterminada. In: AMATONETO, V. *Febre de origem indeterminada*. São Paulo : Ateneu, 1979. p.83-90.
2. ATRA, E. Febre familiar do Mediterrâneo. In: SEDA, H. *Reumatologia*. 2.ed. São Paulo : Cultural Médica, 1982. p.634-662.
3. CHAHADE, W.H.; BALTAZAR, P.A. Doença mista do tecido conjuntivo. In: SEDA, J. *Reumatologia*. 2.ed. São Paulo : Cultural Médica, 1982. p.1019-1034.
4. COSSERMELLI, W. Agiites. In: COSSERMELLI, W. *Reumatologia Básica*. São Paulo : Sarvier, 1972. p.152-190.
5. DECOURT, L.V.; NOBRE, M.R.C. Doenças reumáticas. In: SEDA, H. *Reumatologia*. 2.ed. São Paulo : Cultural Médica, 1982. p.397-438.
6. DINARELLO, C.A. Patogênese da febre. In: WINGAARDEN e SMITH. *Tratado de medicina interna*. 18.ed. São Paulo : Santuário, 1981. p.1343-1346.
7. FRACASSO, J.L. Artropatia gonocócica. In: SEDA, H. *Reumatologia*. 2.ed. São Paulo : Cultural Médica, 1982. p.1816-1823.
8. GAMA, G. Síndrome de Felty. In: SEDA, H. *Reumatologia*. 2.ed. São Paulo : Cultural Médica, 1982. p.553-556.
9. KATZ, W.A. Symptoms of rheumatic diseases. In: KATZ, W.A. *Rheumatic diseases: diagnostic and management*. Philadelphia: J B Lippincott, 1977. p.8-17.
10. KATZ, S.L. Rubéola (sarampo alemão). In: WINGAARDEN e SMITH. *Tratado de medicina interna*. 18.ed. São Paulo : Santuário. p.1554-1555.
11. KLEIN, B.; HOULI, J.; OLIVEIRA, R.L. Artrite reumatóide juvenil. In: SEDA, H. *Reumatologia*. 2.ed. São Paulo : Cultural Médica, 1982. p.557-579.
12. MATHIAS FILHO, A.P. Síndrome Reiter. In: SEDA, H. *Reumatologia*. 2.ed. São Paulo : Cultural Médica, 1982. p.798-823
13. MEDAWAR, E. Artrites piogênicas. In: SEDA, H. *Reumatologia*. 2.ed. São Paulo : Cultural Médica, 1982. p.1807-1815.
14. PINHEIRO, G.C. Artrites virais. In: SEDA, H. *Reumatologia*. 2.ed. São Paulo : Cultural Médica, 1982. p.1926-1933.
15. RACHID, A. Artrite psoriásica. In: SEDA, H. *Reumatologia*. 2.ed. São Paulo : Cultural Médica, 1982. p.764-797.
16. SAMARA, A.M. Semiologia e propedêutica clínica. In: \_\_\_\_\_. *Reumatologia*. São Paulo : Sarvier, 1985. p.3-27.
17. SEDA, H. Artrite reumatóide. In: \_\_\_\_\_. *Reumatologia*. 2.ed. São Paulo : Cultural Médica, 1982. p.438-473.
18. SHARP, E.C., KONIJ, G., HAMMER, C. Doenças difusas do tecido conjuntivo. In: \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_. *Tratado médico*. Barcelona : PHESC, 1962. p.318-324.

## Endotélio vascular. Parte I: função e propriedade

Fernanda de Andrade Cardoso<sup>1</sup>

Elenice Ramalho de Campos<sup>2</sup>

Eloisa Cristina de Mattos<sup>2</sup>

Armando Miguel Junior<sup>3</sup>

### RESUMO

*O endotélio vascular é uma camada de células finas que reveste a superfície luminal de todos os vasos sanguíneos. Atualmente observa-se que sua função não é de simples barreira de difusão passiva entre os elementos do sangue circulante e o tecido intersticial. O endotélio intacto provê uma interface não trombogênica entre o vaso e os componentes sanguíneos, favorece a vasodilatação em diferentes condições de fluxo e estresse parietal, além de promover reparos nas áreas lesadas. Sua integridade é essencial a regulação do fluxo sanguíneo e proteção contra a trombólise. O endotélio pode ser considerado o maior órgão paracrino do organismo, que responde a vários estímulos, produzindo e secretando localmente grande número de compostos metabolicamente ativos, que atuam nas células vizinhas. O objetivo deste trabalho é expor conceitos modernos deste importante sistema orgânico.*

**Unitermos:** endotélio vascular-tendência, homeostase, sistema vasomotor, vasoconstritores, vasodilatadores.

### INTRODUÇÃO

Durante muitos anos o endotélio vascular (EV) foi considerado como mero separador de superfícies, porém atualmente por sua situação peculiar entre o sangue e o tecido celular pudemos observar inúmeras atividades como: metabólicas, neuroendócrinas, proliferativas e imunológicas. Por estar presente em todos os órgãos e tecidos do organismo, pode ser considerado o maior de todos os sistemas, com funções vasomotoras, homeostática e de reparação tissular.

Em 1980, FURCHGOTT e ZAWADZKI<sup>11</sup>, por causa de um erro em seu experimento, descobriram um fato que durante anos, foi o grande enigma da farmacologia: o porque da acetilcolina em algumas situações ser um vasoconstritor e em outras, agir como um vasodilatador<sup>6</sup>.

A simples verificação de que a acetilcolina só age como vasodilatador na presença de endotélio, propiciou o desenvolvimento de uma era de intensos trabalhos na década de 80, a qual estabeleceu o endotélio como a sede do desencadeamento da maioria das doenças cardiovasculares. Postulou-se, então, a existência de um fator

relaxante derivado do endotélio que foi denominado de *endothelium-derived relaxing factor* (EDRF).

Uma grande contribuição, do ponto de vista científico, ocorreu em 1985, quando COCKS e ANGUS<sup>8</sup> foram capazes de cultivar células endoteliais e instalá-las em circuito de perfusão. Isso permitiu a obtenção de grandes quantidades de EDRF para manipulação bioquímica e farmacológica.

Descobriu-se, então, que o relaxamento dependente do endotélio associava-se a uma elevação de GMP-c na musculatura lisa vascular, podendo ser inibido pelo azul de metileno e pela hemoglobina<sup>12</sup>. Descobriu-se, também, que o EDRF podia ser destruído por anions superóxidos e outros radicais livres, suportando o conceito que o EDRF, por si só, era um radical<sup>26</sup>.

Com o acúmulo de evidências que o EDRF tinha muitas das características dos nitrovasodilatadores, os autores propuseram que o EDRF era o próprio óxido nítrico.

As pesquisas direcionaram-se, no sentido de se determinar como o endotélio produz o radical e culminaram com a proposição de que a L-arginina é a fonte de óxido nítrico sob a ação de uma enzima, a óxido nítrico sintetase<sup>24,28</sup>.

Todas estas experiências promoveram um amplo estudo do papel do endotélio no organismo humano.

<sup>(1)</sup> Interna do 6º ano do Curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas da PUCCAMP.  
<sup>(2)</sup> Médica Cardiologista do Serviço de Cardiologia do Hospital e Maternidade Celso Pierro.  
<sup>(3)</sup> Professor Doutor Titular do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da PUCCAMP.

## RELAÇÃO DO ENDOTÉLIO COM OS LÍPIDES E COM AS PLAQUETAS

O ácido linoléico (C18:2n-6) é o principal ácido graxo poliinsaturado dos óleos de sementes vegetais, como óleo de cereais e açafrão. Contém duas duplas (insaturadas) ligações carbono-carbono, a primeira das quais se localiza no sexto átomo de carbono a partir da extremidade metil, donde a designação ácido graxo omega-6 ou n-6.

O ácido linoléico pode sofrer no organismo alongamento e dessaturação para produzir o ácido araquidônico (C20:4n-6) que é um dos precursores das prostaglandinas, tromboxanes e leucotrienos<sup>20,22</sup>.

O ácido araquidônico é o ácido graxo mais abundante nos fosfolípidos, os quais são encontrados principalmente no nível das membranas celulares<sup>23</sup>.

O ácido araquidônico através de ação enzimática transforma-se nos leucotrienos, expressão cunhada para designar os produtos do metabolismo do ácido araquidônico (eicosatetraenóico) e de ácidos graxos poliinsaturados (eicosatrienóico e eicosatetraenóico)<sup>6</sup>.

O termo inclui produtos formados através do complexo, enzimático da ciclooxigenase nas plaquetas (tromboxanas) e nas células endoteliais (prostaglandinas), e das vias enzimáticas das lipoxigenases nos leucócitos (leucotrienos)<sup>9,10</sup>.

O leucotrieno B4 produz um acúmulo de leucócitos na área isquêmica, através de sua ação quimiotática e aumento da permeabilidade vascular e, por este motivo, está envolvido em processos inflamatórios, alérgicos e respostas imunes, como artrite reumatóide, psoríase e asma.

Os leucotrienos C4 e D4 induzem a vasoconstrição coronariana e ativação plaquetária estimulando a produção de lesão endotelial.

Cerca de 50% do ácido araquidônico é convertido em leucotrienos, e os outros 50% são convertidos em endoperóxidos cíclicos, como a PGG2 e a PGH2, cuja propriedade funcional é de vasoconstrição.

Estes endoperóxidos através da tromboxane sintetase transforma-se em tromboxanas (TXA2) e outra pequena parte se converte em prostaglandinas E2, D2 e F2.

## FUNÇÕES DO ENDOTÉLIO VASCULAR

Um dos fenômenos mais intrigantes da natureza é a fluidez do sangue no interior dos vasos, pois imediatamente fora deste se coagula, passando a estado gel-sólido.

Este fenômeno de formação de coágulo na região lesada do vaso é de extrema importância, impedindo a perda do precioso líquido que é o sangue humano. Neste contexto o endotélio tem participação fundamental, promovendo a homeostasia (coagulação-fibrinólise)

(função 1), regulando o calibre do vaso (função 2) e o reparo do tecido lesado<sup>2,15</sup> (função 3).

### 1. FUNÇÃO DE HOMEOSTASIA

A homeostasia é resultante do equilíbrio entre a trombogênese e a fibrinólise.

A trombose é um fenômeno multifatorial no qual interferem elementos plasmáticos, vasculares e celulares, podendo ser considerada uma forma patológica de mecanismo hemostático fisiológico.

A estrutura, o tamanho e a localização do trombo são influenciados pela natureza do fluxo sanguíneo. Desta forma, em áreas de fluxo lento, como as veias, predominam os mecanismos de coagulação com formação de fibrina. Enquanto que nas áreas de fluxo rápido, como as artérias, a formação de trombo estará relacionada com a interação das plaquetas a uma superfície vascular lesada, como por exemplo placas de aterosclerose.

Na patogênese da trombose arterial destaca-se cinco etapas: a) *adesão das plaquetas ao subendotélio e ativação dos receptores de membrana nas plaquetas*; b) *liberação do conteúdo plaquetário*; c) *agregação plaquetária*; d) *adição de fibrina*; e) *formação de trombo fibrinoplaquetário branco-acinzentado*.

Após a lesão vascular, ficam expostos o colágeno da membrana basal e as microfibrilas, aos quais aderem as plaquetas circulantes. Este processo é mediado por substâncias aderentes: fibrinobenio, fibronectina, vitronectina e fator de Von Willebrand.

a) **Adesividade plaquetária** - a adesividade plaquetária como o próprio nome diz é a capacidade que tem as plaquetas de se aderir a uma superfície endotelial, geralmente ao colágeno exposto, ou a uma superfície endotelial anormal.

A adesão plaquetária é um fenômeno que depende de um fator de coagulação, chamado fator de Von Willebrand. Trata-se de uma proteína polimérica sintetizada exclusivamente por células endoteliais e megacariócitos, com peso molecular de 500 a 20.000 HDa (Kilo Daltons), que serve como transportador do fator VIII sanguíneo.

**Papel da fibronectina** - A fibronectina é uma glicoproteína encontrada na matriz extracelular do endotélio. É exposta a corrente sanguínea quando o revestimento endotelial é lesado e durante o processo de reparo da lesão endotelial é produzida em grande quantidade. Existe sob duas formas: a solúvel no plasma e sólida na matriz extracelular dos tecidos, especialmente do endotélio; existe também fazendo parte das plaquetas, onde é encontrada nos granulos alfa. Liga-se, avidamente ao colágeno e ao componente C1q do sistema do complemento; é liberada pelas plaquetas quando expostas ao colágeno, trombina e certas bactérias.

A fibronectina se incorpora ao trombo através da ligação cruzada com o fator XIII ativado e representa

4,4% da massa do coágulo sanguíneo. Liga-se covalentemente a fibrina, podendo ser importante na adesão e migração de fibroblastos, células endoteliais e monócitos no local da lesão<sup>30</sup>.

**b) Agregabilidade plaquetária** - A agregabilidade plaquetária é um fenômeno que depende apenas do endotélio e da própria plaqueta. Não depende do fator Von Willebrand; depende de tromboxano 2 (TxA<sub>2</sub>), do endoperóxido cíclico, do ADP e talvez do PAF (Platelet activating factor). Portanto, fenômeno totalmente distinto da adesividade<sup>4</sup>.

A mensuração da agregabilidade plaquetária é realizada através de um agregômetro, que consiste de um medidor de densidade óptica, acoplado a uma impressora que registra as mudanças ocorridas no material biológico, ao qual é adicionado um indutor de agregação<sup>1</sup>.

**c) Ativação plaquetária** - A ativação das plaquetas ocorre após a aderência das plaquetas circulantes nas regiões dos vasos lesados onde ficam expostos o colágeno da membrana basal e as miofibrilas.

A ativação pode desenvolver-se através de três vias independentes, ainda que relacionadas entre si: a via do ácido araquidônico, a via do cálcio-calmodulina e a via do fator de ativação plaquetária (PAF)<sup>4</sup>.

Sua ativação se dá transformando-as em pequenas esferas com múltiplos pseudopodos. As plaquetas se depositam em forma de uma única camada e também aderem umas as outras formando agregados reversíveis.

A ativação plaquetária segue três vias possíveis:

- ativação do metabolismo do ácido araquidônico
- aumento dos íons de cálcio citoplasmático (via cálcio-calmodulina)
- liberação do fator de ativação plaquetária (PAF)

#### - Via metabolismo do ácido araquidônico

A partir do ácido araquidônico são produzidas as tromboxanas, através da transformação dos endoperóxidos (PGG<sub>2</sub> e PGH<sub>2</sub>) pela ação do sistema enzimático tromboxane-sintetase existente nas plaquetas<sup>23</sup>.

As tromboxanas são substâncias que produzem vasoconstricção no local da lesão vascular, agregação plaquetária e ativa a fosfolipase A, contribuindo para a desgranulação plaquetária. Exerce seus efeitos aumentando o cálcio iônico intracelular e pela união a receptores específicos dos granulos e provocando a inibição do AMPc.

Apresenta uma meia-vida muito curta, reduzindo-se a tromboxane B<sub>2</sub> e malondialdeído, compostos inativos.

#### - Via cálcio-calmodulina

Esta via de ativação plaquetária é mediada pelo colágeno e pela trombina, produzindo uma ativação direta pelo aumento brusco de cálcio iônico livre no citosol. O cálcio provém do meio externo da plaqueta e do sistema tubular denso. Forma um complexo com a

calmodulina, que atua como coenzima em diversas reações plaquetárias, iniciando, assim, a desgranulação e a contração actomiosina plaquetária por uma via independente do ácido araquidônico<sup>23</sup>.

#### - Fator de ativação das plaquetas

O fator de ativação plaquetária (PAF) é um fosfolípido derivado da fosfatidilcolina da membrana plaquetária, que parece estar implicado na fisiopatologia de diferentes processos patológicos, como a asma, o choque anafilático, a psoríase, que é capaz de ativar as plaquetas por uma via independente, a do ácido araquidônico e/ou liberação de cálcio intracelular. Além disso, apresenta importante efeito sobre o tônus e a permeabilidade vascular<sup>13,21</sup>.

**Inibidores fisiológicos da coagulação** - O sangue se mantém líquido graças a perfeita relação entre a trombogênese-fibrinólise e, sobretudo, a presença de substâncias cujo papel é inibir fisiologicamente a coagulação espontânea. Nesse mecanismo, são substâncias chaves no processo, a proteína C e a trombomodulina.

**Proteína C** - A proteína C é um inibidor fisiológico da coagulação, parecendo exercer também atividade fibrinolítica. Sua ativação é consideravelmente acelerada na superfície do endotélio por um cofator, a *trombomodulina*, sintetizada pelas células endoteliais, a qual constitui um dos sítios receptores da trombina na superfície do endotélio.

O complexo trombina-trombomodulina ativa a proteína C, enquanto a trombina é inativada por internalização do complexo e subsequente desagregação.

A proteína C ativada inibe os fatores Va e VIIIa.

As tromboxanas por suas propriedades acima descritas, são consideradas as "vilãs" na patogênese da aterosclerose e acidentes vasculares. O tratamento proposto é diminuir a produção através da aspirina que age inibindo a ciclooxigenase, ou então através de inibidores específicos da tromboxane-sintetase.

A esperança atual é um bloqueador específico do receptor da tromboxane ainda em desenvolvimento<sup>5</sup>.

## ENDOTÉLIO - FUNÇÃO DE HOMEOSTASIA

1. Produção de fatores anticoagulantes e fibrinolíticos
  - a) ativador do plasminogênio tissular - tPA
  - b) pro coagulante
2. Receptor-modulador de substâncias vasoativas e envolvidas na agregação plaquetária e coagulação:
  - a) acetilcolina,
  - b) serotonina,
  - c) trombina,
  - d) nucleotídeos de adenosina,
  - e) ácido araquidônico,
  - f) bradicinina,
  - g) vasopressina



3. Metabolismo e inativação de catecolaminas, serotoninas e outros produtos plaquetários

### FIBRINÓLISE

*Plasminogênio* - O plasminogênio é o precursor da plasmina (enzima responsável pela "digestão" da rolha de fibrina no sistema de coagulação).

As cadeias polipeptídicas que compõem o plasminogênio se distribuem em cinco estruturas curvadas internamente, cada uma ligada por três pontes dissulfeto.

*Fator ativador do plasminogênio tissular* - O fator ativador do plasminogênio tissular (t-PA) é o principal agente da fibrinólise fisiológica, sendo secretado pelas células endoteliais. Sua atividade fibrinolítica foi identificada na década de 40, mas não ocorreram grandes evoluções no entendimento do seu mecanismo de ação e de suas aplicações terapêuticas até 1980, quando conseguiu-se produzir 1 mg de t-PA de 5 Kg de tecido uterino humano e posteriormente, foram purificadas grandes quantidades de t-PA da linhagem de células de melanoma, e daí, o rt-PA (Recombinant tissue plasminogen activator). Posteriormente, provou-se que culturas de células ovarianas de hamster chinês é a melhor maneira biológica de expressão genética do t-PA.

O emprego de trombolíticos, visando reperfusão miocárdica precoce, tem sido utilizado, nos últimos anos, inicialmente por via intracoronária e, posteriormente, por via endovenosa, com resultados animadores. O t-PA obtido através de engenharia genética, por ter ação seletiva no trombo e consequentemente menores efeitos sistêmicos tem sido possível compreender sua ação e empregá-lo eficazmente no tratamento dos infartos do miocárdio recente (< 6 horas do início dos sintomas). Dessa forma, entendemos que através da produção de t-PA, o endotélio exerce sua atividade fibrinolítica, que é limitada a fibrina do trombo, pois não ativa o plasminogênio em fase líquida no sangue circulante<sup>19,27</sup>.

## FUNÇÕES ENDOTELIAIS LIGADAS A TROMBOGÊNESE

### FUNÇÃO ANTI-TROMBOGÊNICA

Inibição da formação do trombo

- Repulsão eletrostática
- Heparansulfato
- Trombomodulina
- Ligação de trombina
- Inativação de ADP (ADPases)
- Prostaciclina (Pg12)
- Fator relaxante derivado do endotélio (EDRF)

Dissolução do trombo

- Ativador do plasminogênio tissular (t-PA)

## FUNÇÃO TROMBOGÊNICA

Interação com as plaquetas

- Trombospondina
- Fibronectina
- Colágeno tipo IV
- Fator vW
- Fator ativador de plaquetas (PAF)
- ATP/ADP
- Ligação de fibrinogênio

Coagulação

- Fator V
- Fatores IX e X (ligação)

Inibição da Fibrinólise

- fator inibidor do ativador do plasminogênio (PAI)

## 2. FUNÇÃO VASORREGULADORA

O endotélio vascular tem importante função vasorreguladora, sobretudo, com fator de relaxamento, atuando de forma importante nas doenças isquêmicas do coração. Segundo alguns autores, estamos em constante vasoespasmo, e o vasorelaxamento é fundamental para permitir o perfeito funcionamento dos sistemas<sup>7,12,19</sup>. O quadro abaixo relaciona as várias substâncias produzidas pelo endotélio com função vasorreguladora.

### ENDOTÉLIO - FUNÇÃO VASORREGULADORA

- Síntese de substâncias relaxantes das células musculares lisas (vasodilatadores):
  - fator de relaxamento dependente do endotélio - EDRF,
  - fator hiperpolarizante derivado do endotélio - EDHF,
  - prostaciclina.
- Síntese de substâncias vasoconstritoras, em resposta a estímulos apropriados:
  - endotelinas,

### - Fator relaxamento dependente do endotélio: EDRF/ NO

O fator de relaxamento dependente do endotélio (EDRF) é o principal mediador da vasodilatação em presença de endotélio normal. Em 1987, o EDRF foi identificado como sendo o óxido nítrico (NO) ou composto que o contenha, metabólico responsável pela ação vasodilatadora dos nitratos orgânicos e nitroprussiato de sódio<sup>8</sup>.

*Síntese* - O EDRF é sintetizado a partir do aminoácido L-arginina, que se transforma em citrulina e fornece a substância relaxante. Mais recentemente aventou-se a hipótese de que o EDRF liberado pelas células endoteliais não fosse o óxido nítrico livre, porém um nitrosotiol mais estável, a S-nitrosocisteína, que se dissociaria na membrana das células musculares lisas vasculares, com formação de óxido nítrico.

Várias evidências atestam a afirmação que o EDRF é um óxido nítrico:

1. Como o EDRF, os nitratos vasodilatadores aumentam a produção de GMPc na musculatura lisa vascular. Estas drogas são metabolizadas a óxido nítrico, o qual estimula a guanilato ciclase.

2. O NO produz uma ação relaxante dose dependente, na ausência do endotélio.

3. O relaxamento induzido pelo EDRF e pelo NO diminui na mesma proporção, com meia vida aproximada de 4 segundos.

4. Os efeitos de ambos, EDRF e NO, são inibidos pela hemoglobina (que se fixa ao NO) e são potencializados pelo corredor de radicais livres, o superóxido dismutase.

5. A bradicinina estimula a liberação do NO pelas células endoteliais em quantidades suficientes para explicar os efeitos observados do EDRF.

**Ações do EDRF** - As ações do EDRF assemelham-se as da prostaciclina. Ambos são potentes vasodilatadores e inibidores da ativação plaquetária e seus efeitos são sinérgicos. Entretanto, a meia-vida do EDRF é muito curta, da ordem de segundos, enquanto a da prostaciclina é da ordem de minutos.

Em artérias normais, o EDRF é liberado basalmente, através de uma grande variedade de estímulos fisiológicos (exercício, aumento de fluxo sanguíneo, aumento da tensão nas paredes) e de substâncias vasoativas, como a acetilcolina, histamina, bradicinina, substância P, serotonina, vasopressina, noradrenalina, ADP, ATP, trombina e fator de ativação plaquetária (FAP).

O EDRF é um potente inibidor da adesão e agregação plaquetária.

**Bloqueadores da ação e da síntese do EDRF** - Os bloqueadores da ação e da síntese do EDRF são elementos importantes para os estudos farmacológicos da função endotelial. Os bloqueadores conhecidos são os seguintes:

- bloqueio a nível do GMPc: azul de metileno;
- sequestrador de EDRF: hemoglobina;
- bloqueadores da enzima óxido nítrico sintetase:
  - formas nítricas da L-arginina - Ng nitro L-arginina,
  - formas metilada da L-arginina - Ng monometil L-arginina,

**Achados nas patologias** - O EDRF encontra-se diminuído na aterosclerose, hipertensão arterial, diabetes, cardiomiopatias dilatadas e em indivíduos com fatores de risco coronário, mas ainda com "coronárias normais".

Onde há lesão endotelial, o EDRF não é liberado, e fatores que normalmente o liberariam podem, ao contrário, apresentar efeitos vasoconstritores.

#### - Fator hiperpolarizante do endotélio (EDHF)

O fato da acetilcolina ser capaz de produzir hiperpolarização das células da musculatura lisa vascular, na presença de tecido endotelial, fato este que não ocorre na presença de prostaciclina ou óxido nítrico,

fala a favor da existência de um fator hiperpolarizante derivado do endotélio.

O EDHF tem sido encontrado em artérias sistêmicas ou pulmonares, tendo atividade relaxante, nas mesmas. O fenômeno deve-se a ativação da bomba de Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ou de canais de K<sup>+</sup>ATP-sensíveis na membrana das células musculares lisas, o que tem levado a considerar o EDHF um ativador endógeno dos canais de K<sup>+</sup>.

#### - Prostaglandina

As prostaglandinas foram inicialmente identificadas no líquido seminal humano e na glândula prostática de carneiros, por GOLDBLATT e VON EULER, em 1934.

Posteriormente observou-se que as prostaciclina são compostos biologicamente ativos, produzidos em quase todos os tecidos do organismo, nos quais exercem seus efeitos. São chamados autacóides ou hormônios locais, não armazenados em células, liberados imediatamente após sua biossíntese, para agir no microambiente para regular várias funções celulares.

As prostaglandinas foram classificadas, de acordo com sua estrutura molecular, pelas letras A até I e por séries 1 a 3, que indicam o número de duplas ligações carbono-carbono na molécula.

As prostaglandinas da série 2, mais importantes para as funções humanas, são derivadas do ácido 5,8,11,14-eicosatetraenóico ou ácido araquidônico (C20:4n-6), obtido diretamente da alimentação ou indiretamente do metabolismo do ácido linoléico da dieta (C18:2n-6).

A prostaglandina I2, também chamada *prostaciclina*, é o mais potente inibidor da agregação plaquetária e com grande atividade vasodilatadora.

As prostaglandinas são rapidamente destruídas nos pulmões.

A *prostaciclina* ou prostaglandina I2 é sintetizada pelas células endoteliais a partir do ácido araquidônico. Uma vez liberada, esta substância produz vasodilatação local, constituindo o inibidor natural mais potente da adesão e agregação plaquetária.

Nos pontos de lesão vascular, a prostaciclina limita, localmente, uma excessiva ativação plaquetária. Fixa-se a receptores específicos da membrana, estimulando o sistema adenilato-ciclase e produzindo um aumento do AMPc, que inibe o metabolismo do ácido araquidônico e fluxo interno de cálcio. A prostaciclina é considerada a proteção natural contra os fenômenos trombóticos. O equilíbrio tromboxana A2 e prostaciclina determinará a tendência trombótica de um indivíduo.

As lipoproteínas de alta densidade (HDL) estimulam a síntese de prostaciclina, enquanto as lipoproteínas de baixa densidade (LDL) a reduzem.

A prostaciclina-sintetase é inibida pelos peróxidos lipídicos ou lipoperóxidos.

## FATOR VASOCONSTRITOR DO ENDOTÉLIO

Apesar de pouco conhecidos, e muitas vezes, não considerados tão importantes quanto os fatores relaxantes, o endotélio produz pelo menos 4 "grupos" de fatores constritores (endothelium-derived contracting factors - EDCF) que podem ser classificados em<sup>29,31,32</sup>:

- a) EDCF 1s - dependentes da via da ciclo-oxigenase,
- b) EDCF 2s - família das endotelinas,
- c) EDCF 3s - vasoconstritores liberados durante hipóxia,
- d) EDCF 4s - radicais livres de Oxigênio independente da via ciclo-oxigenase.

### - Endotelina

Endotelina é um peptídeo produzido pelo endotélio quando este fica sob condições de hipóxia aguda, baixa temperatura ou pressurização. A endotelina é um importante fator na autoregulação do tono vascular induzindo a vasoconstrição quando necessário.

A ação da endotelina no músculo liso vascular levaria ao aumento da corrente de cálcio pelos canais voltagem dependentes, ativação direta da fosfolipase C deflagrando a cascata dos mensageiros diacil glicerol-proteína C quinase e inositol-3-fosfato e, aumento da atividade simpática por sensibilização às catecolaminas.

### FUNÇÕES ENDOTELIAIS LIGADAS A VASORREGULAÇÃO

#### PRODUZIDAS PELO ENDOTÉLIO

ADP  
ATP  
Acetilcolina  
Substância P  
Fator ativador de plaquetas (PAF)  
Prostaciclina  
Óxido nítrico  
Fator hiperpolarizante derivado do endotélio (EDHF)  
Fator de contração derivado do endotélio (EDCF)  
Guanosina monofosfato cíclico (GMPc)  
Endotelina

#### INATIVADAS PELO ENDOTÉLIO

ADP (via ADP ase)  
Adenosina (MAO/Deaminase)  
Angiotensina (via ECA)  
Serotonina (via MAO)  
Brdicicína (via ECA)  
Castecolaminas  
Acetilcolina

## 3. FUNÇÃO DE REPARO CELULAR E TISSULAR

O endotélio exerce importante papel na reparação das lesões tissulares, sendo que este mecanismo apresenta um auto controle extremamente eficaz, porém quando isto não ocorre, surgem as hipertrofias e hiperplasias patológicas irreversíveis como nos casos das hipertensões arteriais pulmonares e sistêmicas graves<sup>14,16</sup>.

O quadro abaixo relaciona os componentes da função de reparo, sobretudo os fatores mitogênicos.

## ENDOTÉLIO - FUNÇÃO DE REPARO

1. Síntese de componentes do tecido conjuntivo
  - a) Colágeno
  - b) Elastina
  - c) Proteoglicans (heparina e heparan sulfato)
  - d) Glicoproteínas (lamininas, fibronectina, trombospondina, fator VIII - complexo Von Willebrand)
2. Secreção de fatores mitogênicos

### - Fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF)

O papel do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) na formação de tecido conjuntivo, fibrose e reparação de tecidos já vem sendo estudado há vários anos, desde sua identificação e isolamento. Até onde se sabe, parece ser o principal fator mitogênico para os fibroblastos, células musculares lisas e linhagem de fibroblastos.

Plaquetas, macrófagos, células endoteliais e musculares lisas podem ser consideradas como fontes de PDGFs para a parede vascular<sup>3,29</sup>.

Os PDGFs constituem uma família de proteínas relacionadas, formadas por cadeias ligadas por pontes dissulfídicas originando dímeros de aproximadamente 30 kDa. As cadeias A e B combinam-se para constituir as isoformas AA, BB e AB. As cadeias são codificadas por dois genes distintos porém estruturalmente relacionados, localizados nos cromossomos 7 e 22. O gene que codifica a cadeia B constitui a contra-parte celular normal do oncogene v-sis do vírus de Sarcoma de Simios<sup>14</sup>.

No homem, três espécies de RNA mensageiro de 1,9; 2,3 e 2,9 kilobases relacionam-se com a cadeia A e uma espécie de 3,8 kilobases, com a cadeia B.

Sabe-se que as células musculares lisas, fenotipicamente alteradas pelo contato com a fibronectina, necessitam exposição ao PDGF para iniciar a síntese de DNA e replicação. O PDGF induz respectivamente, a expressão rápida e lenta dos proto-oncogêneses c-fos e c-muc, indispensáveis para o início do ciclo celular. Por outro lado, o PDGF é considerado um fator de "competência", requer a co-participação de fatores ditos de "progressão" como o IGP-i, para a passagem de G1 para S.

O dipiridamol parece ser útil na prevenção da agregação e das reações de liberação de substâncias plaquetárias no tratamento genérico das patologias vasculares onde estes elementos desempenham um papel conhecido.

Em estudo por técnica de análise "western blot" foi possível demonstrar que a maioria da atividade mitogênica presente no plasma dos indivíduos testados era dependente de PDGF e que esta poderia ser deprimida pelo menos 78% de sua atividade pela utilização de 300 mg/dia de dipiridamol.

### - Fator de crescimento insulina-simile (IGF)

Os fatores de crescimento insulina-simile (IGF) são peptídeos mitogênicos estruturalmente homólogos a pro-insulina, descritos no homem sob duas formas IGF-I e IGF-II, de acordo com a análise de sequência de aminoácidos e caracterização de DNAs complementares. Embora o fígado tenha sido apontado como o principal local de síntese, evidências recentes sugerem que os IGFs estão distribuídos por um grande número de tecidos em mamíferos.

Os IGFs são constituídos por cadeias lineares semelhantes, possuindo o IGF-I e o IGF-II, respectivamente, 70 e 67 aminoácidos. Existem duas subespécies de RNA mensageiro para o IGF-I, designadas por IA e IB. Estas parecem constituir variantes de uma mesmo gene IGF-I, por "splicing" na região 3', conservando quatro domínios na região traduzida<sup>7</sup>.

A ação do IGF-I foi inicialmente concebida como endócrina e dependente do hormônio de crescimento. Hoje, admite-se entretanto, a produção local de IGF-I em diversos órgãos e tecidos, tendo nessas circunstâncias, atuação do tipo autocrina e paracrina, menos dependente do GH. Estudos recentes indicam que a proporção entre o IGF-I produzindo localmente e aquele derivado do sangue circulante varia consideravelmente de tecido para tecido. Isto comprova a heterogeneidade do seu efeito endócrino em diferentes órgãos. Há evidências indiscutíveis de produção local e ação autócrina do IGF-I em parede arterial.

Além da característica mitogênica que requer a presença de fatores de competência, IGF-I é capaz de induzir a síntese de tropolastina em tecido pulmonar, em células musculares lisas arteriais.

Por todas estas ações seria interessante especular a respeito da expressão dos IGFs e de seus receptores, assim como de sua ação elastogênica, em condições de desdiferenciação celular patológica como ocorre na doença vaso-oclusiva pulmonar.

### - Fator de crescimento transformador tipo beta (TGF)

O fator de crescimento transformador (TGF) do tipo beta-1 é um homodímero com peso molecular 25 kDa (duas cadeias interligadas por ponte dissulfídicas), pertencente a uma grande família de proteínas homólogas. Esta família inclui, além dos TGF-beta de 1 a 5, uma série de outros peptídeos com cerca de 30% de homologia.

A sequência do DNA complementar é conhecida, sendo o RNA mensageiro expresso em diversos tipos celulares normais e malignos. A fim de que possa exercer sua atividade através de receptores específicos, o TGF-beta é liberado de complexos inativos por modificações do pH, ou atividade proteinolítica a partir da ativação do plasminogênio<sup>14</sup>.

O TGF-beta desempenha papel importante na

biologia e biopatologia vascular. Sabe-se que este fator apresenta intensa atividade angiogênica.

O TGF-beta induz a expressão de diversos componentes da matriz como pro-colágenos de tipos I, II, III e V, elastina, fibronectina além de vários receptores para estas substâncias.

Os efeitos do TGF-beta podem ser amplificados por outros fatores como o Fator de Crescimento Derivado de Plaqueta (PDGF-AA), uma vez que ambos tem a capacidade de aumentar mutuamente a expressão de RNA mensageiro.

### - Participação em patologias do sistema cardiovascular

Com as múltiplas funções exercidas pelas células endoteliais é compreensível a extensa participação nas patologias do sistema cardiovascular como na hipertensão arterial pulmonar, provocando um remodelamento dos vasos pulmonares, na hipertensão arterial sistêmica, na aterogênese, na doença hipertensiva específica da gravidez, nas dislipemias, nas coronariopatias, nas doenças imunológicas, principalmente dos vasos (vale lembrar o fenômeno de Raynaud)<sup>17,18</sup>.

Todas estas doenças vasculares com comprometimento local, como as placas ateromatosas, a tromboembolia, como as de comprometimento sistêmicos estão sendo revistas a luz deste novo conceito e participação dos elementos endoteliais, e muitas novidades deverão surgir tanto no campo da compreensão fisiopatológico, mas principalmente terapêutico.

## SUMMARY

### Vascular endothelium. Part I: function and property

*The vascular endothelium is a layer of thin cells that covers the luminal surface of all the blood vessels. At present we have observed that its function is not only of a simple passive diffusion barrier between the elements of the circulating blood and the interstitial tissue. The intact endothelium provides a non-thrombogenic interface between the vessel and the blood elements, favors vasodilatation in different stream conditions and parietal stress, besides promoting repairs in injured areas. Its integrity is essential to the regulation of blood stream and protection against thrombolysis. The endothelium can be considered the largest paracrine organ of the whole body, which respond to many stimulus, locally producing and secreting a wide number of metabolically active compounds, which act in Neighboring cells. The objective of this revision is to expose modern concepts of this important organic system.*

**Keywords:** endothelium vascular-tendency, vasomotor system, homeostasis, vasoconstrictor agents, vasodilator agents.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALMEIDA, P.J., PIRES, J.P.G., MARQUEZINI, A.J. et al. Platelets, vessels and coagulation: basic mechanisms and drug actions. *Journal of Drug and Development*, v.2, p.227-240, 1990.
2. BASSEGNE, F., HUCKSTOFF, C.H. Endothelium-mediated control of coronary circulation. *Acta Cardiologica*, Bruxelles, v.46, p.419-24, 1991.
3. BOES, M., DAKE, B.L., BAR, R.S. Interactions of cultures endothelial cells with TGF-beta, bTGF, PDGF and IGF-I. *Life Sciences*, Oxford, v.48, p.811-821, 1991.
4. BRAUNGARTNER, H.R., MUGGLI, R., TSCHOPP, T.B., TURRITTO, V.T. Platelet adhesion, release and aggregation in flowing blood: effects of surface properties and platelet function. *Thrombosis and Haemostasis*, Stuttgart, v.35, p.124-138, 1976.
5. BROWN, M.S., GOLDSTEIN, J.L. Areceptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science*, Washington, DC, v.232, p.34-47, 1986.
6. CANNON, P.J. Eicosanoids and the blood vessels wall. *Circulation*, Dallas, v.70, p.523, 1984.
7. CHEN, G., SUZUKI, H. Some electrical properties of the endothelium-dependent hyperpolarization in arterial smooth muscle cells of the rat. *Journal of Physiology*, London, v.421, p.521-534, 1989.
8. COCKS, T., ANGUS, J.A. Bioassay of the release of endothelium-derived relaxing factor (EDRF) from isolated endothelial cells in vitro. In: BEVAN, J.A., GODFRAND, Y., MAXWELL, R.A., STOCLET, J.S., WORCEL, M. (eds). *Vascular neuroeffects mechanisms*. Amsterdam : Elsevier, 1985. p.131-136.
9. DUSTING, G.J., MONCADA, S, VANE, J.R. Prostaglandins, their intermediates and precursors: cardiovascular actions and regulatory roles in normal and abdominal circulatory systems. *Progress in Cardiovascular Diseases*, New York, NY, v.21, p.405, 1980.
10. DYNERNMANM, J.L., MEHTA, J.L. Endothelium, platelet and leucocyt interactions in ischemic heart disease: insights into potential mechanisms and their clinical relevance. *Journal of the American College of Cardiology*, New York, NY, v.16, p.207-222, 1990.
11. FURCHGOTT, R.F., ZAWADZKI, J.V. The obligatory role endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*, London, v.288, p.373-376, 1980.
12. GRIFFITH, T.M., EDWARDS, D.H., LEWIS, M.J. et al. Evidence that cyclic guanosine monophosphate (cGMP) mediates endothelium relaxation. *European Journal of Pharmacology*, Amsterdam, v.112, p.195-202, 1985.
13. HARKER, L.A., FUSTER, R.D., DETWILER, T.C. Pharmacology of platelet inhibitors. *Journal of American College of Cardiology*, New York, NY, v.8, p.21B-32B, 1986.
14. KOMURO, I., KURIKAWA, H., SUGIYAMA, T., TAKAFU, F., YASAKI, Y. Endothelin stimulates c-fos and c-myc expression and proliferation of vascular smooth muscle cells. *FEBs Letter*, Amsterdam, v.238, p.249-252, 1988.
15. KROLL, M.H., SCHAFER, A.L. Biochemical mechanisms of platelet activation. *Blood*, Duluth, v.74, p.1181-1195, 1989.
16. LAIHO, M. KESKI-OJA, J. Growth factors in the regulation of pericellular proteolysis: a review. *Cancer Research*, Baltimore, v.49, p.2433-2553, 1989.
17. LUSCHER, T.F., BOCK, H.A., YANG, Z. et al. Endothelium-derived relaxing and contracting factors: perspectives in nephrology. *Kidney International*, New York, NY, v.39, p.575-590, 1991.
18. \_\_\_\_\_, DIEDERICH, D. et al. Endothelium-dependent responses in carotid arteries of normotensive and hypertension. *Hypertension*, Dallas, v.11, p.573-578, 1988.
19. MEHTA, J. Plaquetas and prostaglandins in coronary heart disease: rationale for use of platelet-suppressive drugs. *JAMA*, Chicago, v.249, p.2818, 1983.
20. MEHTA, P., MEHTA, J., LAWSON, D., KROP, L., LETTS, L.G. Leukotrienes potentiate the effects of epinephrine and trombin on human platelet aggregation. *Thrombosis Research*, Elmsford, v.41, p.731, 1986.
21. MONCADA, S., VANE, J.R. Physiology in medicine arachidonic acid metabolites and the interactions between platelets and blood-vessel walls. *New England Journal of Medicine*, Boston, v.298, p.1122, 1978.
22. MULLANE, K.M., SALMON, J.A., KRAEMER, R. Leukocyte-derived metabolites of arachidonic acid in ischemic-induced myocardial injury. *Pediatric Progress*, v.46, p.2422, 1987.
23. NEEDLEMAN, P., TURK, J., JAKSCHIK, B.A. MORRISON, A.R., LEFKOWITH, J.B. Arachidonic acid metabolism. *Annual Review of Biochemistry*, Palo Alto, v.69, p.102, 1986.
24. PALMER, R.M., ASHTON, D.S., MONCADA, S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature*, London, v.333, p.664-666, 1988.
25. PHOL, V., BUSSE, R. Endothelium-dependent modulation of vascular tone and platelet function. *European Heart Journal*, London, v.11, p.35-42, supplement B, 1990.
26. RUBANYI, G.M., LOREMZ, R.R., VANHOUTTE, P.M. Bioassay of endothelium-derived relaxing factor(s): inactivation by catecholamines. *American Journal of Physiology*, Bethesda, v.249, p.H95-H101, 1985.
27. SAKSELLA, O., RIFKIN, D.B. Release of basic fibroblast growth factor-heparan sulfate complexes from endothelial cells by plasminogen activator-mediated proteolytic activity. *Journal of Cell Biology*, New York, NY, v.110, p.767-775, 1990.
28. VALLANCE, P., COLLIER, J., MONCADA, S. Effects of endothelium derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man. *Lancet*, London, v.2, p.997-1000, 1989.

29. VANE, J.R., ANGGARD, E.E., BOTTING, R.M. Regulatory functions of the vascular endothelium. *New England Journal of Medicine*, Boston, v.323, p.27-35, 1990.
30. VERMYLEN, J., VERSTRAETE, M., FUSTER, V. Role of platelet activation and fibrin formation in thrombogenesis. *Journal of the American College of Cardiology*, New York, NY, v.8, p.2B-9B, 1986.
31. VRINTS, G., GERMAN, A.G. Role of endothelium in the regulation of coronary artery tone. *Acta Cardiologica*, Bruxelles, v.46, p.399-418, 1991.
32. YANAGISAWA, M., KURIHARA, H., KIMURA, S. et al. A novel potent vasoconstrictor peptide by vascular endothelial cells. *Nature*, London, v.332, p.411-415, 1988.

---

**ARTIGO ORIGINAL**


---

## *Vantagens na remoção da sonda Foley 24 horas após ressecção transuretral da próstata*

Antonio Gugliotta<sup>1</sup>  
 José Windsor Angelo Rosa<sup>2</sup>  
 Gustavo Affonso Ferreira<sup>2</sup>  
 Guilherme Becker Burmeister<sup>3</sup>  
 Carlos José Sierra<sup>4</sup>  
 Eduardo Mideaki Shimabukuro<sup>5</sup>  
 Gilberto Antunes Alvarez<sup>5</sup>  
 Norma Marques Nascimento<sup>6</sup>

### **RESUMO**

*Foi realizada uma análise retrospectiva de 323 pacientes submetidos a Ressecção Transuretral (RTU) de próstata no período de janeiro de 1989 a janeiro de 1993, com retirada da sonda Foley no primeiro dia pós-operatório. Comparado com a literatura mundial sobre RTU de próstata, onde a sonda Foley é retirada em um prazo mínimo de 3 dias, não foram notadas diferenças entre as complicações, sintomatologia e recuperação pós-operatória dos pacientes. Além disso foi possível reduzir os dias de internação para 2,5 com conseqüente redução dos gastos hospitalares em aproximadamente 30%. Conclui-se com este estudo que a remoção da sonda Foley no primeiro dia de pós-operatório é um procedimento seguro diminuindo a morbidade destes pacientes como também os custos hospitalares se comparado à retirada da sonda no 3º dia pós-RTU.*

**Unitermos:** ressecção transuretral de próstata, sonda uretral, próstata, prostatectomia

### **INTRODUÇÃO**

Com o passar dos anos a RTU de próstata foi sofrendo sensível melhora e facilidade na sua realização graças ao advento de novas tecnologias e melhores instrumentos proporcionando progresso na sua execução.

Em relação ao pós-operatório pouca coisa se alterou; os urologistas, por anos, mantiveram a mesma tradição e rotina: remoção da sonda Foley num período mínimo de 3 dias e máximo de 5 dias obrigando assim a uma permanência hospitalar de até 9 dias.

A revisão da literatura estabelece que a remoção da sonda Foley deva ocorrer no segundo ou terceiro pós-operatório. O objetivo deste estudo é mostrar que a

remoção da sonda Foley com 24h de pós-operatório é conveniente, segura e traz benefícios para o paciente.

Foram considerados no pós-operatório as complicações, os dias de hospitalização e seus custos para os pacientes que tiveram a sonda Foley removida após 24h da RTU e comparados com pacientes que tiveram a sonda Foley retiradas em outros dias.

### **MATERIAL E MÉTODO**

Foram revistos 323 casos de RTU entre janeiro de 1989 a janeiro de 1993. Todos os pacientes foram operados pela mesma equipe de cirurgia urológica da PUCCAMP, a qual é composta por assistentes, titulares e residentes.

Em todos os pacientes diagnosticou-se obstrução urinária por aumento da próstata, sendo que a avaliação pré-operatória inclui uma detalhada história, exame físico, cistoscopia, hemoglobina (HB), hematócrito (HT), provas de função renal e antígeno específico prostático (PSA). A grande maioria dos pacientes tinha estudo do trato urinário com ultrassom ou urografia excretora.

<sup>(1)</sup> Professor do Departamento de Clínica Cirúrgica da Faculdade de Ciências Médicas da PUCCAMP.

<sup>(2)</sup> Professor Assistente do Departamento de Clínica Cirúrgica da Faculdade de Ciências Médicas da PUCCAMP.

<sup>(3)</sup> Médico Assistente no Serviço de Urologia do Hospital e Maternidade Celso Pierro.

<sup>(4)</sup> Médico Residente no Serviço de Urologia do Hospital e Maternidade Celso Pierro.

<sup>(5)</sup> Interno do 6º ano do Curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas da PUCCAMP.

<sup>(6)</sup> Médica Residente no Serviço de Urologia do Hospital e Maternidade Celso Pierro.

Alguns pacientes foram submetidos a procedimentos simultâneos como RTU de tumor de bexiga (3 casos), orquicetomia bilateral (10 casos) e cistostomia com trocar (6 casos). Todos os pacientes foram admitidos na véspera da cirurgia (18h antes da RTUP) e foram submetidos a tricotomia e antibioticoterapia prévia com aminoglicosídeos; nos casos em que as próstatas pesavam acima de 80 gramas, foi realizada cistostomia supra-púbica com trocar.

A RTUP foi feita com ressectoscópio ACMI 26Fr com água destilada sem irrigação contínua e sub raquianestesia em todos os pacientes.

Após a ressecção foi utilizada sonda Foley 3 vias números 20 ou 22 com 40ml no balão, não sendo aplicada tração na sonda. Os pacientes cujas sondas foram removidas com mais dias não foram incluídos neste trabalho. A sonda foi removida no primeiro dia pós operatório em todos os pacientes, não se levando em conta fatores de risco, comodidade, tamanho da próstata, tempo cirúrgico transcorrido e estado geral do paciente.

Os pacientes tiveram alta hospitalar no dia seguinte à retirada da sonda, com exceção daqueles que apresentaram complicações (44 casos) como: retenção urinária, sangramento, insuficiência renal e um paciente que retirou a sonda inadvertidamente durante a noite, apresentando uretrorragia intensa.

Todos os pacientes foram avaliados novamente 30 dias após a cirurgia sendo que tiveram acompanhamento pós operatório de 4 meses. O peso das próstatas ressecadas variou de 10 a 90 gramas; os pacientes que apresentaram as complicações relacionadas foram divididos em 2 grupos: imediatas e tardias, respectivamente, conforme apareceram imediatamente à retirada da sonda (Grupo I) ou após dias (Grupo II).

## RESULTADOS

A média de idade foi de 68,7 anos (mínimo de 49 e máximo de 90) o peso médio da próstata retirada foi de 28,5 gramas, entre o mínimo de 10 gramas e o máximo de 90 gramas; o tempo cirúrgico médio foi de 1,16 horas (mínimo de 65 minutos e máximo de 115 minutos).

Quarenta e cinco pacientes (13,9%) apresentaram câncer de próstata no exame anátomo patológico.

Oitenta e nove pacientes (27,5%) foram submetidos à sondagem prévia, em média de 3 meses (mínimo de 1 dia e máximo de 72 meses).

Entre as complicações que ocorreram imediatamente após a retirada da sonda, verificou-se em onze pacientes (3,4%) retenção urinária e bexigoma por coágulo, sendo necessária lavagem vesical e nova sondagem; oito pacientes (2,5%) tinham sangramento abundante sendo necessária nova cauterização; um paciente (0,3%) apresentou vômitos; quatro pacientes (1,2%) tiveram insuficiência renal causada por absorção

hídrica e hipotensão pela raquianestesia; dois pacientes (0,6%) apresentaram orquiepididimite e finalmente um paciente (0,3%) teve trauma uretral por retirada inadvertida da sonda com balão insuflado.

Nas complicações tardias foram observados 3 pacientes (0,9%) com infecção do trato urinário (ITU); 17 (5,3%) com retenção urinária, 2 (0,6%) com estenose de uretér e, finalmente, 13 (4,0%) com estenose de uretra.

Em vinte e um pacientes (6,5%) foi necessário nova ressecção, em média 10 meses após a primeira RTU, (mínimo de 1 mês e máximo de 72 meses); 16 pacientes (4,9%) apresentaram incontinência urinária; e 3 (0,9%) impotência sexual.

Doze pacientes (3,7%) mantiveram hematúria discreta por 20 dias. Quanto aos sintomas, quatro pacientes (1,3%) apresentaram dor óssea; 2 (0,6%) mantiveram polaciúria e 4 (1,3%) desenvolveram uretrite; 46 pacientes (14,2%) permaneceram com disúria persistente e 35 (10,8%) mantiveram nictúria de 2 a 3 vezes.

O tempo de remoção da sonda foi de 20,5 horas e o tempo médio de permanência hospitalar foi de 2,67 dias.

## COMENTÁRIOS

A maioria dos trabalhos publicados propõem a remoção da sonda Foley pós RTUP num período compreendido entre 3 e 5 dias.

Em 1962, HOLTGREWE e VALK<sup>9</sup> deixaram a sonda Foley por 3,95 dias em uma revisão de 2015 casos e recebendo os pacientes alta hospitalar 7 a 9 dias após a cirurgia. MELCHIOR et al.<sup>16</sup> em um estudo de 1964 reportaram 2223 casos, nos quais a sonda Foley foi removida no terceiro pós operatório, ocorrendo a alta no sexto ou sétimo dia.

MELBUST et al.<sup>15</sup> em revisão recente de 3885 pacientes, de 1978 a 1987, realizaram a retirada da sonda Foley no 3º dia pós operatório em 83% dos pacientes, os quais tiveram alta hospitalar no quinto dia; há pois uma tendência decrescente no tempo de sondagem e uma alta hospitalar mais precoce.

Em vários trabalhos, consultados para este estudo<sup>1,2,3,4,6,7,8,10,11,12,13,17</sup>, a remoção da sonda após RTUP foi realizada dentro das primeiras 24 a 48 horas. FELDSTEIN e BENSON<sup>5</sup> recomendaram a remoção no primeiro dia pós operatório.

Neste estudo, a porcentagem de reintrodução da sonda Foley foi de 5,9% (19 pacientes de um total de 323), sendo que a porcentagem de reintrodução da sonda no trabalho de MANO e COHEN<sup>14</sup> com sua retirada no segundo dia de pós operatório foi de 9,8% (6 pacientes num total de 61).

A média de permanência hospitalar nos pacientes deste estudo foi de 2,67 dias, no trabalho de MANO e



COHEN<sup>14</sup> foi de 4,23 dias nos quais a sonda foi retirada no segundo dia pós operatório. Estes números são similares aos encontrados no estudo de FELDSTEIN e BENSON<sup>5</sup>. MELBUST et al.<sup>15</sup> encontraram morbidade num total de 18%, sendo que as complicações mais comuns foram: queixas gerais (lombalgias, cefaléia e parestesia de membros inferiores) 16,5%, retenção urinária por coágulos em 3%, sangramento necessitando de transfusão 3,9% e ITU 2,9%, sendo que estes resultados são semelhantes aos encontrados neste trabalho: queixas gerais 8,8%, retenção por coágulo 3,5% e hemorragia 2,5%, principalmente nos dois últimos itens.

O índice total de complicações deste estudo foi de 14,8% (48 pacientes em 323) sendo que o trabalho de MANO e COHEN<sup>14</sup>, no qual a retirada da sonda deu-se no segundo dia de pós operatório, foi de 26,2% (16 em 61 pacientes); e 35% no trabalho de LEWIS et al.<sup>12</sup>, no qual retirou-se a sonda no terceiro dia de pós operatório.

## CONCLUSÃO

Conclui-se, portanto, ser a retirada da sonda Foley no primeiro pós operatório de RTUP uma medida segura, baixando o custo hospitalar, se comparada a trabalhos publicados onde a manutenção da sonda foi de, no mínimo, dois dias, não ocorrendo, com isso, diferenças nos índices de complicações.

Nota-se uma grande disparidade quando comparados o tempo de permanência hospitalar (média de permanência=1,56 dias) e os custos hospitalares. Observa-se também que o tempo de remoção da sonda não causa grande variação na porcentagem de morbidade.

Atualmente os novos métodos e aparelhos para RTUP, aliados a experiência e ao potencial do cirurgião, contribuem para o decréscimo das complicações pós operatórias.

O tamanho da glândula ressecada e a extensão da ressecção também podem ser fatores de complicações, porém esta possibilidade não foi confirmada neste trabalho.

A remoção precoce da sonda Foley após RTUP justifica-se por não prejudicar o pós operatório e a segurança do paciente, e por aumentar sua comodidade e diminuir o seu tempo de convalescência.

## SUMMARY

### The advantages on removing the Foley catheter 24 hours after turp

A retrospective analysis of 323 patients submitted to transurethral resection of the prostate (TURP), from January 1989 until January 1993 (a four years period), was realized based on the removal of the Foley catheter on the first day post operative. Comparing the urological literature of TURP, where the Foley catheter is normally removed after three days of the surgical procedure, there is no difference in this

studies concerning complications, symptoms and post operative convalescence. Therefore, it was possible to decrease the hospital stay to 2,5 days and reduce also the costs of hospitalization. It is concluded that early removal of the Foley catheter on the first post operative day reduces the morbidity and also reduces the hospital dues.

**Keywords:** Transurethral resection of the prostate, Foley catheter, indwelling catheter, prostate, prostatectomy

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AHMAD ORANDI, M.D. Transurethral resection versus transurethral incision of the prostate. *Urologic Clinics of North America*, Philadelphia, v.17, n.3, p.601, 1990.
2. BALBAY, M.D., ERGEN, A., SAHIN, A., LAKILI, M., ULUCAY, S., KARAAGAOGLU, E. Development of urethral structure after transurethral prostatectomy: a retrospective study. *International Urology and Nephrology*, Budapest, v.24, n.1, p.49-53, 1992.
3. BALCELLS, F.S., VILLAVICENCIO, H., ORTIZ, A. Postsurgical management of the patient: undergoing radical prostatectomy. *British Journal of Urology*, Harlow, v.70, p.43-49, 1992. Supplement 1.
4. CHUTE, C.G., STEPHENSON, W.P., GUESS, H.A., LIEBER, M. Benign prostatic hyperplasia: a population, based study. *European Urology*, Basel, v.20, p.11-17, 1991. (Supplement 12).
5. FELDSTEIN, M.S., BENSON, N.A. Early catheter removal and reduced length of hospital stay following transurethral prostatectomy: a retrospective analysis of 100 consecutive patients. *Journal of Urology*, Baltimore, v.140, n.3, p.542, 1988.
6. GRAYHACK, J.Y., KOZLOWSKI, J.M. Benign prostatic hyperplasia. In: GILLENWATER, J.Y., GRAYHACK, J.T., HOWARDS, J.J., DUCKETT, J.W. *Adult and pediatric urology*. Chicago: Year Book Medical Publishers, 1987. p.1062-1125.
7. GREEN, L.F. Transurethral surgery. In: WALSH, P.C., GITTES, R.F., PERLMUTTER, A.D., STAMEY, T.A. *Campbell's urology*. 5.ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1986. p.2815-2845.
8. HAMMAPPEL, J., KRIEGER, S. Subjective and clinical results after transurethral resection and suprapubic prostatectomy in benign prostatic hypertrophy. *European Urology*, Basel, v.20, n.4, p.272-276, 1991.
9. HOLTGREWE, H.L., VALK, W.L. Factors influencing the mortality and morbidity of transurethral prostatectomy: a study of 2015 cases. *Journal of Urology*, Baltimore, v.87, p.450, 1962.
10. KIELY, E.A., McCORMACK, T., CAFFERKEY, M.T., FALKINER, F.R., BUTHER, M.R. Study of appropriate antibiotic therapy in transurethral prostatectomy. *British Journal of Urology*, Harlow, v.64, n.1, p.61-65, 1989.
11. KOLMERT, T., NORLEN, H. Transurethral resection of the prostate a review of 1111 cases. *International Urology and Nephrology*, Budapest, v.21, n.1, p.47-55, 1989.

12. LEWIS, D.C., BURGESS, N.A., HUDD, C., MATTHEWS, P.N. Open or transurethral surgery for the large prostate gland. *British Journal of Urology*, Harlow, v.69, n.6, p.598-602, 1992.
13. MacDERMOTT, J.P.A., EWING, R., GRAY, B.K. New method of postprostatectomy bladder irrigation. *European Urology*, Basel, v.16, n.1, p.63-66, 1989.
14. MAMO, G.J., COHEN, S.P. Early catheter removal VS conventional practice in patients undergoing transurethral resection of prostate. *Urology*, Ridgewood, NJ, v.37, n.6, p.519-522, 1991.
15. MELBUST, W.K., HOLTGREWE, H.L., COCKETT, T.K., PETTERS, P.C. Transurethral prostatectomy: immediate and postoperative complications. A cooperative study of 13 participating institutions evaluating 3885 patients. *Journal of Urology*, Baltimore, v.141, n.2, p.141-243, 1988.
16. MELCHIOR, J., VALK, W.L., FORET, J.D., MELBUST, W.K. Transurethral prostatectomy: computerized analysis of 2223 consecutive cases. *Journal of Urology*, Baltimore, v.162, p.122-643, 1974.
17. MORISHITA, H., NAKAJIMA, Y., SAITO, R., TAKEDA, M., TORII, T., SATO, S. Electrical resistance of aliances as a cause of urethral structure following transurethral resection of prostate. *European Urology*, Basel, v.16, n.5, p.340-342, 1989.
18. PERIMENIS, P., ATHANASOPOULOS, A., MELEKOS, M., FOKAEFS, E., BARBALIAS, G. Prostatectomy in the very aged. *International Urology and Nephrology*, Budapest, v.24, n.4, p.403-407, 1992.

## ARTIGO ORIGINAL

## *Estudo das transfusões de sangue realizadas no Hospital e Maternidade Celso Pierro da PUCCAMP*

Ana Lúcia Leistner<sup>1</sup>

Karla Fátima Barreto da Costa<sup>1</sup>

Carmem Silvia Passos Lima<sup>2</sup>

### RESUMO

*Foram analisadas, prospectivamente, 333 solicitações de componentes do sangue recebidos pelo serviço de Hemoterapia do Hospital e Maternidade Celso Pierro - PUCCAMP, no período de 3 de março de 1992 a 26 de abril de 1992. Tal análise compreendeu a avaliação da solicitação do componente do sangue (tipo e quantidade do componente requerido) e as avaliações clínica e laboratorial (hemograma, coagulograma e eletroforese de proteínas) de cada receptor. Cada solicitação de componentes do sangue foi considerada com indicação correta ou incorreta, com base em critérios de indicação transfusional descritos pela Sociedade Americana de Bancos de Sangue, em 1990. Das solicitações dos componentes do sangue, 193 (58%) foram corretamente indicadas, enquanto que 140 (42%) solicitações foram incorretamente indicadas. O plasma foi o componente do sangue mais freqüentemente solicitado com indicações imprecisas, constituindo 61,5% das solicitações tidas como incorretas. Estes resultados parecem relevantes, uma vez que as transfusões dos componentes do sangue podem ser acompanhadas de efeitos indesejáveis.*

**Unitermos:** transfusão de sangue, plasma

### INTRODUÇÃO

Embora a associação entre sangue e vida tenha sido reconhecida desde épocas muito remotas, a possibilidade da transfusão sanguínea só foi considerada após a descrição do sistema circulatório por Harvey, em 1628. Durante os 40 anos subsequentes a esta descoberta, sangue animal foi transfundido a humanos com resultados desastrosos. O interesse em transfusão sanguínea aumentou a partir de 1828, quando Blundell tratou, com sucesso, uma paciente com hemorragia após o parto por meio de transfusão de sangue humano<sup>3</sup>.

Entretanto, a terapêutica transfusional mais segura e efetiva só foi possível com a descoberta dos antígenos eritrocitários A, B e O por Landsteiner, em 1900, e com a obtenção de anticoagulantes não tóxicos que possibilitaram o armazenamento do sangue<sup>3</sup>.

Maior experiência com o procedimento transfusional foi adquirida durante a segunda guerra mundial. Entre os desenvolvimentos tecnológicos obtidos destacaram-se: a introdução de bolsas plásticas fechadas

para a coleta do sangue, com atenuação do risco de contaminação bacteriana e a utilização da centrífuga refrigerada que facilitou a separação dos diferentes componentes sanguíneos.

A maior indicação clínica para a transfusão de sangue é a necessidade de restaurar o volume sanguíneo circulante, em condições que causam hemorragia aguda, como tentativa de evitar o choque circulatório. Outras indicações incluem a necessidade de componentes específicos como hemáceas, plaquetas, proteínas séricas ou fatores de coagulação. Calcula-se que aproximadamente 10% de todas as transfusões sanguíneas requerem sangue total para a reposição de perdas agudas. Para as restantes, a transfusão apenas de componentes sanguíneos é satisfatória, permitindo ao médico obter a dose terapêutica efetiva com menor risco de sobrecarga circulatória e outros efeitos indesejáveis. Possibilita, ainda, a utilização mais eficiente de uma única doação, uma vez que, pode atender a vários pacientes em suas necessidades específicas.

Embora os efeitos benéficos da transfusão sanguínea sejam indiscutíveis, o procedimento carrega um risco significativo de efeitos colaterais conhecidos como reações transfusionais. Estas podem ser classificadas

<sup>(1)</sup> Alunas monitoras do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da PUCCAMP.

<sup>(2)</sup> Professora Titular do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da PUCCAMP.

em imediatas ou tardias. As reações imediatas incluem as hemolíticas (incompatibilidade ABO), as mecânicas (sobrecarga circulatória e embolia) e as infecciosas (choque séptico por transfusão de sangue contaminado por bactérias). As reações tardias incluem a transmissão de doenças infecciosas (sífilis, chagas, malária, toxoplasmose, hepatites B, C e Delta, AIDS e a infecção por citomegalovírus), o acúmulo de ferro em órgãos nobres (hemocromatose) e as imunizações e antígenos eritrocitários, leucocitários e plaquetários.

As reações colaterais ocorrem em cerca de 20% de todas as transfusões sanguíneas; algumas delas apresentam morbidade significativa ou ainda, evolução fatal. Desta forma, a transfusão de sangue total ou de seus componentes não é um procedimento inócuo. Tem indicações e contra-indicações que devem ser levadas em conta ao se prescrever e administrar sangue a um paciente.

## OBJETIVOS

As descrições prévias despertaram o interesse dos autores para a avaliação das transfusões de sangue realizadas no Hospital e Maternidade Celso Pierro - PUCCAMP tendo como objetivos:

- analisar as indicações transfusionais das solicitações dos diversos componentes do sangue encaminhadas ao serviço de Hemoterapia, considerando os diferentes Departamentos da Unidade de Terapia Intensiva e

- relacionar os possíveis erros de indicação para cada um dos componentes do sangue.

## CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram analisadas, prospectivamente, as solicitações de transfusão de sangue realizadas no Hospital e Maternidade Celso Pierro-PUCCAMP, no período de 03/03/92 a 26/04/92, excluídas aquelas realizadas no centro cirúrgico e pronto socorro. Tal análise compreendeu a avaliação de cada solicitação de sangue encaminhada ao serviço de Hemoterapia, bem como, a avaliação de cada receptor ao qual ela se referia, considerando os aspectos clínicos e laboratoriais e finalmente, a avaliação da indicação da transfusão.

A avaliação da solicitação de sangue considerou os seguintes aspectos: a *identificação* do receptor, a *origem* da solicitação e o *tipo* e a *quantidade* do componente requerido.

A avaliação clínica do receptor considerou os dados da história e os achados do exame físico contidos nos prontuários médicos e folhas de evolução da enfermagem.

Entre os dados da história clínica foram considerados os sintomas relativos à anemia, à sangramentos cutâneos - mucosas, à sangramentos intra-cavitários e à existência de edema.

Entre os achados do exame físico foram considerados: a palidez cutâneo-mucosa, os sinais de descompensação cardíaca, os sinais de sangramento cutâneos-mucosos, os sinais de sangramentos intraarticulares e a existência de edema localizado ou generalizado.

A avaliação laboratorial do receptor considerou os exames laboratoriais contidos nos prontuários médicos tais como: hemograma, coagulograma e eletroforese de proteínas.

A seguir, cada solicitação de componentes do sangue foi considerada como tendo indicação correta ou incorreta, utilizando os critérios transfusionais descritos por GENETET & MANNONI<sup>1</sup>, BROZOVIC & BROZOVIC<sup>2</sup>, MASOUREDS<sup>3</sup>, MENITOVE<sup>4</sup>, MURPHY<sup>7</sup> e SUMMERS et al.<sup>8</sup>.

As solicitações foram distribuídas de acordo com os julgamentos atribuídos às suas indicações, considerando o número total de solicitações encaminhadas ao serviço de Hemoterapia e os subtotais resultantes dos diversos Departamentos e Unidades de Terapia Intensiva.

É de interesse colocar que todas as solicitações de sangue se transformaram em transfusões, independentemente dos julgamentos à elas atribuídos, uma vez que, em uma fase inicial foram efetuados por duas alunas do curso de medicina e, conseqüentemente, sem capacidade para suspender transfusões de sangue. Somente em uma fase posterior à transfusão, cada caso foi discutido com um hemoterapeuta que confirmou ou afastou o julgamento inicial, estabelecendo o definitivo.

Para a análise estatística foi utilizado o teste das hipóteses descrito por BHATTACHARYYA & JOHNSON<sup>1</sup>.

## RESULTADOS

Foram analisadas as 452 solicitações de componentes do sangue encaminhadas ao serviço de Hemoterapia no período do estudo. Destas, 195 foram de concentrado de hemáceas, 219 de plasma, 37 de concentrado de plaquetas e uma única solicitação de crioprecipitado de fator VIII.

Puderam ser efetivamente avaliadas, 333 solicitações; as 119 restantes não puderam ser avaliadas devido a impossibilidade de obtenção dos dados clínicos ou laboratoriais, decorrente da falta de prontuários médicos ou, ainda, da obtenção de prontuários desprovidos de informações necessárias a este estudo.

Das 333 solicitações efetivamente avaliadas, 193 (58%) foram consideradas corretas em suas indicações transfusionais, sendo 87 de concentrado de hemáceas, 79 de plasma e 27 de concentrado de plaquetas.

Foram consideradas incorretas, em suas indicações transfusionais, 140 solicitações (42%). Destas, 49 foram de concentrado de hemáceas, 86 de plasma e 4 de concentrado de plaquetas e uma única solicitação de crioprecipitado de fator VIII.

A análise estatística utilizada mostrou que os resultados obtidos foram significantes ( $p < 0,0001$ ) considerando o número total de solicitações de componentes do sangue e as solicitações de concentrado de hemáceas, de plasma e de concentrado de plaquetas, indicando portanto, que o tamanho de cada amostra analisada foi adequado a observação.

As transfusões de concentrado de hemáceas com indicação transfusional correta serviram para o tratamento de pacientes com anemias refratárias à medicamentos e de pacientes com anemias com repercussão cardiovascular; as de plasma serviram como coadjuvantes no tratamento de pacientes com edema hipoproteínico, portadores de coagulopatias na vigência de sangramentos e ainda, para a reposição de oligoelementos em casos de nutrição parenteral total. As transfusões de concentrado de plaquetas foram corretamente indicados em pacientes portadores de plaquetopenia decorrente de menor produção medular.

As transfusões de concentrado de hemáceas com indicação transfusional incorreta serviram para o tratamento de pacientes com anemias que sabidamente respondem a medicamentos e que não apresentam sinais de descompensação cardiovascular; as de plasma foram realizadas visando a correção de hipoproteïnemias sem edemas, de edemas não hipoproteínicos, de coagulopatias sem sinais de sangramentos ou ainda, a correção de causas não identificadas. As transfusões de concentrado de plaquetas consideradas incorretas foram realizadas em pacientes com plaquetopenia por destruição periférica sem sinais de sangramento e a única transfusão de criprecipitado de fator VIII foi realizada em um paciente para a correção de causa não determinada.

Considerando as solicitações (71) efetivamente avaliadas e encaminhadas pelas diversas Disciplinas que compõem o Depto. de Clínica Médica (Clínica Médica, Hematologia, Nefrologia, Moléstias Infeciosas e Oncologia) e as avaliações a elas atribuídas, foram obtidos os resultados apresentados na Tabela 1.

Nota-se que as solicitações de plasma foram as que apresentaram mais frequentemente indicações transfusionais incorretas.

**Tabela 1.** Distribuição das solicitações dos diversos componentes do sangue por disciplinas do Depto de Clínica Médica, de acordo com o julgamento a elas atribuídos.

Indicação da Transfusão	Hemáceas	Plasmas	Plaquetas
Corretas	24	12	22
Incorretas	05	08	0
<b>TOTAL (71)</b>	29	20	22
	$p < 0,0001$	$p < 0,0001$	$p < 0,0001$

Considerando as solicitações (128) efetivamente avaliadas e encaminhadas pelo Depto. de Clínica

Cirúrgica e Ginecologia e Obstetrícia e Ortopedia e as avaliações a elas atribuídas, foram obtidos os resultados apresentados na Tabela 2.

**Tabela 2.** Distribuição das solicitações dos diversos componentes do sangue do Depto. de Clínica Cirúrgica e Ginecologia e Obstetrícia e Ortopedia, de acordo com os julgamentos a elas atribuídos.

Indicação da Transfusão	Hemáceas	Plasmas	Plaquetas
Corretas	20	37	1
Incorretas	31	38	1
<b>TOTAL (128)</b>	51	75	2
	$p < 0,0001$	$p < 0,0001$	$p < 0,0001$

Nota-se que aproximadamente metade do número de solicitações de concentrado de hemáceas e de plasma, apresentaram indicação transfusional incorreta.

Considerando as solicitações (66) efetivamente avaliadas e encaminhadas pelo Depto. de Pediatria (enfermaria e berçário) e as avaliações a elas atribuídas, foram obtidos os resultados apresentados na Tabela 3.

**Tabela 3.** Distribuição das solicitações dos componentes do sangue do Depto. de Pediatria, de acordo com os julgamentos a elas atribuídos.

Indicação da Transfusão	Hemáceas	Plasmas	Plaquetas
Corretas	26	18	0
Incorretas	05	16	1
<b>TOTAL (66)</b>	31	34	1
	$p < 0,0001$	$p < 0,0001$	

Nota-se que aproximadamente metade do número de solicitações de plasma, apresentaram indicação transfusional incorreta.

Considerando as solicitações (68) efetivamente avaliadas e encaminhadas pelos serviços de terapia intensiva (Centro de Terapia Intensiva e Unidade de Vigilância Intensiva) e as avaliações a elas atribuídas, foram obtidos os resultados apresentados na Tabela 4.

**Tabela 4.** Distribuição das solicitações dos componentes do sangue do C.T.I. e U.V.I., de acordo com os julgamentos a elas atribuídos.

Indicação da Transfusão	Hemáceas	Plasmas	Plaquetas	Fator VIII
Corretas	24	12	22	0
Incorretas	05	08	0	1
<b>TOTAL (71)</b>	29	20	22	1
	$p < 0,0001$	$p < 0,0001$		

Nota-se que aproximadamente 70% das solicitações de plasma, apresentaram indicação transfusional incorreta.

As solicitações incorretas de concentrado de hemáceas foram encaminhadas ao serviço de Hemoterapia por todas as clínicas mas, principalmente por parte daquelas que executam procedimentos cirúrgicos ( $p < 0,001$ ; teste das hipóteses), enquanto que, as solicitações incorretas de plasma foram encaminhadas ao serviço de Hemoterapia principalmente pelas unidades de terapia intensiva ( $p = 0,005$ ; teste das hipóteses).

## DISCUSSÃO

O conhecimento dos efeitos benéficos e dos efeitos indesejáveis da transfusão dos componentes do sangue para um paciente, despertou o interesse dos autores, em saber como tais transfusões estariam sendo realizadas no Hospital e Maternidade Celso Pierro. Os resultados obtidos mostraram que aproximadamente 40% das transfusões foram realizadas com base em indicações imprecisas. Não foram encontradas descrições prévias sobre a avaliação da indicação da transfusão de componentes do sangue com base em normas definidas pela American Association of Blood Banks (SUMMERS et al.)<sup>8</sup>. Assim, a comparação desses resultados aos de outras descrições ficam impossibilitadas. É possível que constituam o perfil das transfusões dos componentes do sangue realizadas em países do hemisfério sul. Os componentes do sangue que mais frequentemente foram transfundidos a pacientes com indicação incorreta foram o concentrado de hemáceas e o plasma. Estes foram solicitados na maioria das vezes por clínicos gerais. É possível que estes médicos não estivessem suficientemente esclarecidos sobre as normas de indicação transfusionais vigentes. O concentrado de plaquetas foi o componente do sangue transfundido a pacientes na maioria das vezes com indicação transfusional adequada, o que pode explicado pelo fato de que foram solicitados predominantemente por hematologistas. O crioprecipitado de fator VIII não pode ser avaliado devido ao pequeno número de solicitações no período do estudo. As transfusões adequadas de concentrado de hemáceas foram realizadas no sentido de restabelecer o volume sanguíneo circulante e a oxigenação tecidual enquanto que as de plasma serviram para a reposição de proteínas em fatores de coagulação em pacientes com repercussão clínica dessas carências e ainda, para a reposição de oligoelementos em pacientes que estavam recebendo nutrição parenteral total. As transfusões adequadas de concentrado de plaquetas foram realizadas em pacientes com plaquetopenia decorrente de menor produção medular no sentido de controlar hemorragias cutâneo mucosas ou preveni-las.

As transfusões incorretas de concentrado de hemáceas foram realizadas, na opinião dos autores, para a correção de exame laboratorial (baixa concentração de hemoglobina), uma vez que a maioria dos pacientes não apresentava manifestações clínicas significativas e poderia ser beneficiada apenas com tratamento medicamentoso, ocorrendo principalmente em pacientes que seriam submetidos a cirurgias eletivas e em pacientes em pós operatório imediato.

As transfusões incorretas de plasma foram realizadas, ainda na opinião desses autores, para a correção de exame laboratorial (hipoalbuminemia) em pacientes sem repercussão clínica da diminuição protéica ou como coadjuvante no tratamento de pacientes com edema não hipoproteínêmico e que, portanto, não foram beneficiados com o procedimento. Foram realizadas também em pacientes com alteração de coagulograma, sem no entanto estarem apresentando sangramentos, sugerindo que o objetivo de procedimento foi o exame laboratorial e não o paciente.

Embora este perfil de transfusão dos componentes do sangue reflita possivelmente o observado em países em desenvolvimento, este fato é lamentável sob dois pontos de vista: *O do paciente*, que está sendo desnecessariamente submetido aos riscos inerentes da transfusão de sangue, e sob o ponto de vista *educacional* de alunos e residentes que estão recebendo conceitos médicos inadequados. Acredita-se que com a divulgação interna destes resultados, no sentido de alertar a equipe médica para a problemática da transfusão dos componentes do sangue e com a exposição de temas sobre o assunto, poder-se-ia alcançar resultados mais satisfatórios.

## SUMMARY

### Study of blood transfusion realized in Hospital e Maternidade Celso Pierro - PUCCAMP

We prospectively analysed 333 blood transfusion requests received by the Banco de Sangue do Hospital Celso Pierro - PUCCAMP between 03/03/92 and 04/26/92. This study comprehends an analysis of the blood component requested (type and amount) and the clinical and laboratory setting of the receptor (blood counts, coagulation tests, protein electrophoresis). These requests were considered appropriate or not based on classical blood transfusion guidelines (American Association of Blood Bank, 1990). This analysis determined that 58% (193) of the requests met guidelines, while 42% (140) did not comply with them. Plasma derivatives were the commonest blood components with inappropriate indication, corresponding 61% of these requests. These results are significant and considerable efforts are necessary to optimize the use of blood components and reduce the potentially adverse effects related to blood.

**Keywords:** blood transfusion, plasma

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BHATTACHARYYA, G.K., JOHNSON, R.A. Basic concepts of testing hypotheses. In: \_\_\_\_\_ . *Statistical concepts and methods*. New York: John Wiley & Sons, 1977. p.165-82.
2. BROZOVIC, B., BROZOVIC, M. *Manual of clinical bloodtransfusion*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1986. 200p.
3. FICARRA, B.J. The evolution of blood transfusion. *Ann. History Med.*, v.4, p.302, 1942.
4. GENETET, B., MANNONI, P. *La transfusion*. Havana: Edición Revolucionária, 1980. 716p.
5. MASOUREDS, S.P. Preservation and clinical use of erythrocytes and whole blood. In: WILLIAMS, W.J., BEUTLER, E., ERSLEV, A.J., LICHTMAN, M.A. *Hematology*. 4. ed. New York: McGraw-Hill, 1990. p.1628-47.
6. MENITOVE, J.E. Preparation and clinical use of plasma and plasma fractions. In: WILLIAMS, W.J., BEUTLER, E., ERSLEV, A.J., LICHTMAN, M.A. *Hematology*. 4. ed. New York: McGraw-Hill, 1990. p.1659-73.
7. MURPHY, S. Preparation and clinical use of platelets. In: WILLIAMS, W.J., BEUTLER, E., ERSLEV, A.J., LICHTMAN, M.A. *Hematology*. 4. ed. New York: McGraw-Hill, 1990. p.1654-59.
8. SUMMERS, S.H., SMITH, D.M., AGRANENKO, V.A. *Transfusion therapy: guidelines for practice*. Virginia: American Association of Blood Banks, c1990. 117p.

## ARTIGO ORIGINAL

## *Redes neurais no diagnóstico e terapêutica das artropatias da articulação temporomandibular (ATM)<sup>1</sup>*

Mário Maccari Filho<sup>2</sup>Claudio Roberto Palombo<sup>3</sup>Renato M. E. Sabbatini<sup>4</sup>Moustafa M. El-Guindy<sup>5</sup>

## RESUMO

*As diversas teorias empregadas na definição da etiologia das disfunções da ATM abrangem mecânicos, musculares, neuromusculares, psicológicos, psicofisiológicos, etc., como elementos desencadeadores dos desequilíbrios articulares. A grande diversificação dos sintomas das artropatias da ATM tais como cefaléia, otalgia, dor da nuca, hemi-face, subluxação, estalidos, e muitos outros, aumentam o grau de dificuldades em definir o diagnóstico e a consequente intervenção terapêutica nos referidos distúrbios. A redescoberta das redes neurais na década de oitenta, e o ressurgimento do conceito de memória associativa pelo qual o endereço de uma informação é o seu próprio conteúdo, isto é, a forma como o cérebro holograficamente armazena informações, veio oferecer a pesquisa um fundamental subsídio na área da saúde. Com a elaboração do Neuronet, um sistema binário, baseado em redes neurais, com retro propagação, capaz de treinar a rede neural, a percentagem de acertos nos estudos com pacientes, foi elevada a 95% em comparação com o máximo de 70% obtidos pelas estatísticas tradicionais.*

**Unitermos:** rede neural, articulação temporomandibular-diagnóstico, artropatias, informática médica, diagnóstico por computador.

## INTRODUÇÃO

A articulação temporomandibular (ATM), classificada como uma diartrose dupla e bilateral, é uma articulação sinovial que se estabelece entre o osso temporal e o côndilo da mandíbula, é a única articulação móvel do crânio e da face. Em indivíduos normais, devem apresentar um total equilíbrio entre a oclusão dentária e as superfícies articulares da ATM<sup>14</sup>.

A importância da avaliação do funcionamento da ATM na terapêutica das algias oto-temporais que muitas vezes, confundem o clínico, os cirurgiões dentistas, otorrinolaringologistas e neurologistas, foi relatado por SCHWARTZ<sup>11</sup>. Este último autor resumizou o quadro dos distúrbios articulares, sob o termo: síndrome da dor e disfunção (PDS - Pain Dysfunction Syndrome).

De acordo com DWORKIN et al.<sup>2</sup>, são diversas as teorias sobre a etiologia das disfunções da ATM, incluindo fatores mecânicos, musculares, psicológicos

e psicofisiológicos como elementos desencadeadores dos desequilíbrios articulares.

Dentre as artropatias temporomandibulares a que mais transtorno causa aos pacientes é a ancilose, MACCARI<sup>5,6,7</sup>; porém as demais são geralmente severas na intensidade e na duração, muitas vezes se confundindo com as neuralgias.

São comuns nas artropatias da ATM dores diversas, como cefaléia, otalgia, dor na nuca, na hemiface, além de sub-luxação, luxação, estalidos, crepitação, pingamento articular, dentre tantos outros. Face a tais sinais e ou sintomas, que nem sempre são patognômicos, o cirurgião dentista envereda por dificuldades diagnósticas e terapêuticas, nem sempre fáceis de serem superadas, pois a sintomatologia pode levar a outros diagnósticos, como descreve SHAFER<sup>12</sup>, a artrite traumática, osteoartrite degenerativa, disfunções mio-faciais, artrite reumatóide infecciosa, distúrbios funcionais, e, até mesmo, às neoplasias.

É neste particular que se coloca a questão principal, escopo deste artigo. Em que e quais pontos, a informática pode auxiliar a decisão do clínico no diagnóstico e terapêutica dessas artropatias? E porquê, especificamente, está se estudando atualmente a utilização das Redes Neurais para estes fins?

<sup>(1)</sup> Trabalho apresentado no I Simpósio Brasileiro de Informática em Odontologia e Medicina Bucal, novembro 1994, Campinas SP.

<sup>(2)</sup> Professor Adjunto de Patologia (ICB) e Propeidêutica Odontológica da PUCAMP.

<sup>(3)</sup> Coordenador do Grupo de Informática Odontológica do Núcleo de Informática Biomédica - UNICAMP.

<sup>(4)</sup> Coordenador do Núcleo de Informática Biomédica - UNICAMP.

<sup>(5)</sup> Professor Titular de Bioquímica da Faculdade de Odontologia de Piracicaba-UNICAMP.



**Redes neurais**

Os modelos conexionistas, modelos neuromórficos ou simplesmente, redes neurais artificiais tiveram seus primórdios com RASHEVSKY<sup>9</sup>, antes mesmo dos anos quarenta e foram continuados por BROWN<sup>1</sup>, McCULLOCH & PITS<sup>8</sup>, VON NEUMANN<sup>15</sup>, e WINER<sup>16</sup>, até o fim dos anos cinquenta.

Estes estudos, desde o início baseados nos estudos clássicos da organização do tecido neural, levaram ao fato de que redes neurais não precisam ser programadas, pois se auto-organizam, aprendendo ou adquirindo a capacidade de realizar tarefas associativas e classificatórias através de treinamento repetitivo, supervisionado ou não, usando exemplos ou conjunto de dados.

Apesar de considerado importante instrumento de armazenamento e processamento da informação, a partir da analogia feita com a arquitetura dos computadores binários, os modelos conexionistas foram abandonados nos anos sessenta, para ressurgir vigorosamente na década dos anos oitenta. Tal inibição de quase duas décadas deveu-se muito ao surgimento das linguagens de inteligência artificial, nos anos setenta, como o LISP e o PROLOG, bem como aos estudos que avançaram em direção aos sistemas lógicos e heurísticos.

Não obstante, o conceito de *memória associativa*<sup>4</sup>, pelo qual o endereço de uma informação é o seu próprio conteúdo, isto é, a forma como o cérebro holograficamente armazena informação, bem como o surgimento, em 1984, da Rede Kohonen e o seu Mapa Auto Organizável (SOM - Self-Organizing Map) deram novo impulso ao renascimento das redes neurais. Igualmente, a Rede de Hopfield, que formulava novos algoritmos, veio a contribuir para o desenvolvimento da área.

De acordo com SIMPSON<sup>13</sup>, uma Rede Neural consiste de:

- *Neurdos*, ou *Nodos*, interconectados como uma rede, eles recebem sinais binários ou contínuos do exterior ou de outros nodos.

- *Sinápses*, que são conexões diretas, processam estes sinais de alguma forma e enviam o produto processado a outros neuródos ou para o exterior.

Na prática, em uma base de dados com casos clínicos de artropatias da ATM, os sinais ou os sintomas constituem os sinais binários ou contínuos que vão ser recebidos por um ou mais neuródos. O produto do processamento a outros neuródos ou para o exterior é o diagnóstico.

Os sinais de entrada formam um vetor  $A = a_1, a_2, \dots, a_i, a_n$  com um nível de atividade que pode ser excitatória ou inibitória. Associada a cada conexão  $a_i$ , há um valor ajustável chamado peso, formando um outro vetor  $W = W_{1j}, W_{2j}, \dots, W_{ij}, \dots, W_{nj}$ . O parâmetro extra  $\theta_j$  modulado pelo peso  $W_{0j}$  ativa o neuródo. A soma ponderada de todos  $a_i w_{ij}$  é o resultado de saída  $b_j$ , que é uma função

não-linear (por exemplo, sigmóide), equivalente a limiar de ativação do neuródo (Figura 1).

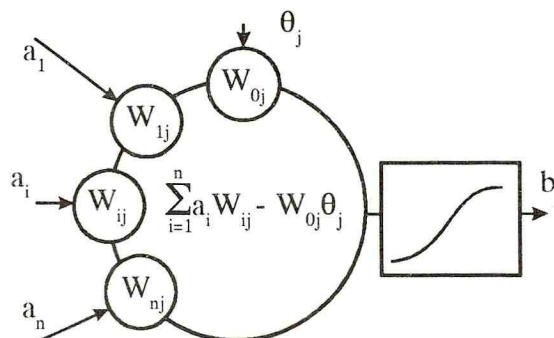


Figura 1. Modelo matemático de um neuródo

- uma arquitetura de interconexão entre os neuródos da rede, como, por exemplo, na Rede Hopfield, em que cada neuródo se conecta com os outros, eles podem ser estratificados e formados por duas ou mais camadas, internas, medianas, ocultas ou externas (Figura 2).

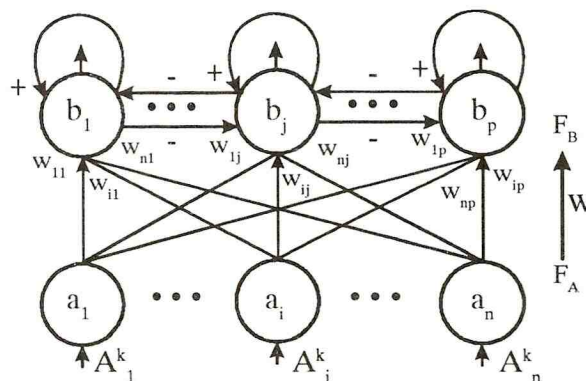


Figura 2. Topologia da rede SOM (Kohonen)

- um método de codificação - armazenamento - e de decodificação da informação na rede.

**O aprendizado das redes**

Como já foi mencionado, o fato de que redes neurais não precisam ser programadas, pois se auto-organizam, aprendendo tarefas associativas e classificatórias através de treinamento repetitivo, supervisionado ou não, usando exemplos ou conjunto de dados, nos leva ao que venha a ser o aprendizado da rede.

Aprendizado é a modificação realizada na matriz  $W$  de uma rede neural de forma a mapear os padrões de entrada e de saída. O ideal é que por meio de um algoritmo, este processo seja realizado de uma forma auto-organizada auto-ajustando seus pesos. Mas uma rede pode ter um aprendizado supervisionado, em que a rede computa uma função de erro entre os padrões de entrada e de saída simultaneamente apresentados. Em um dos mais conhecidos algoritmos de aprendizado, a retro-propagação, uma quantidade delta proporcional

ao erro é aplicada retroativamente a cada um dos pesos, da camada de saída para a de entrada. A retro-propagação é menos eficiente, mormente em sua velocidade de aprendizado, do que os outros algoritmos publicados na literatura, mas é muito utilizado.

### MATERIAL E MÉTODOS

Para a presente pesquisa estão sendo utilizados:

- Uma base de dados, em dBASE III Plus, com cerca de 100 casos clínicos de artropatias da ATM. Casos estes com sinais e sintomas variados e com diagnósticos diversos. Usamos a classificação de TOMMASI<sup>12</sup>, para os diagnósticos. São pacientes de ambos os sexos e de todas as raças, e de idades diversas. Nesta base, os sinais e ou sintomas, constituindo-se nos sinais binários ou contínuos de entrada são recebidos por um ou mais neurodos. E o produto do processamento a outros neurodos ou para o exterior se constituindo nos diagnósticos.

- Um software, o NEURONET, tem um sistema especialista binário baseado em redes neuronais com retro-propagação, capaz de treinar a rede neural; SABBATINI<sup>10</sup>, foi capaz de um acerto de 95% com relação ao tempo de vida de 100 pacientes com insuficiência cardíaca, enquanto que estatísticas tradicionais conseguem um máximo de 70% de acerto. Foi capaz ainda de cruzar 13 informações básicas para a avaliação da saúde dos pacientes.

O NEURONET está sendo usado nesta pesquisa, com metodologias semelhantes, como um sistema para apoio às decisões aos diagnósticos e terapêuticas das artropatias temporomandibulares, levando-se em conta seu sucesso comprovado em cardiologia.

Isto, de forma alguma, relega a um outro plano a utilização das técnicas de Inteligência Artificial convencional, através dos sistemas baseados em heurística. Uma tendência particularmente interessante em nossos dias é a utilização cada vez maior de *sistema híbridos*, que incorporam as técnicas de Inteligência Artificial convencional e Redes Neurais<sup>3</sup>.

### SUMMARY

#### Neural networks in the diagnosis and therapeutics of the arthropathies on the temporomandibular joint (TMJ)

*The several theories used to define the etiology of the TMJ disfunctions comprehend mechanical, muscular, neuromuscular, psychological, psychophysiological, and other factors as trigger elements of the articular disfunctions. The great diversification of the symptoms, of the arthropathies, such as headache, otalgias, nape pain, hemi-face pain, sub-luxation, clickings, and many others, increase the difficulty degree to define the diagnosis and the consequent therapeutic intervention in the disturbances. The rediscovery of the neural networks in 80's, and new raise of the concept of associative memory by which the address of the information*

*is its own content. That is, the way how the brain holographically stores information, offered to the research a fundamental support in Health area. With the development of Neuronet, a binary system based in neural networks, with backpropagation, able to train the neural network, the percentage of accuracy in the studies with patients, raised to 95% in comparison with the maximum of 70% obtained by the traditional statistics.*

**Keywords:** neural networks, temporomandibular joint-diagnosis, joint diseases, medical informatics, computer-assisted diagnosis.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BROWN, T.H., KAINISS, E.W., KEENAN, C.L. Hebbian synapses mechanisms and algorithms. *Anual Review of Neurology*, Michigan, v.13, p.451-475, 1990.
- DWORKIN, S.P., HUGGINS, K.H., LE RECHE, L., VON KORF, M., HOWARD, J., TRVELOVE, E., SOMMERS, E. Epidemiology of signs and symptoms in temporomandibular disorders: clinical signs in cases and control. *Journal of American Dental Association*, Chicago, v.120, p.273-280, 1990.
- COHEN, M.E., HUDSON, D.L., ANDERSON, M.D. A neural network learning algorithm with medical applications. In: SYMPOSIUM THE COMPUTER APPLICATION IN THE MEDICAL CARE, 13., 1989, New York. *Proceedings...* New York: IEEE Press, 1989. p.307-311.
- KOHONEN, T. *Selforganization associative memory*. Berlin: Springer Verlag, 1984. p.132.
- MACCARI FILHO, M. Estudo genético clínico e correção cirúrgica da anclóse temporomandibular. *Revista da Tribuna Médica*, Rio de Janeiro, v.384, n.3, p.16-23, 1972.
- MACCARI FILHO, M. Estudo genético clínico e correção cirúrgica da anclóse temporomandibular associada a outras malformações. *Revista da Universidade Católica de Campinas*, v.15, n.34, p.229-341, 1971.
- MACCARI FILHO, M. *Estudo da incidência da subluxação, luxação do estalido, e da crepitação temporomandibular em crianças na faixa etária de 7 a 15 anos entre indivíduos brancos, negros e mestiços (mulatos)*. Piracicaba: UNICAMP, 1991, p.1-8. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Odontologia de Piracicaba, UNICAMP, 1991.
- McCULLOCH, W., PITTS, W. A logical calculus of the ideas emanant in nervous activity. *Bulletin Mathematics Biophysics*, Chicago, v.7, p.115-133, 1993.
- RASHEVSKY, N. *Mathematical biophysics*. Chicago: University of Chicago Press, 1938.
- SABBATINI, R.M.E. *Redes neurais em medicina: uma introdução*. 4. ed. Campinas: UNICAMP, 1993. p.1-80. (Núcleo de Informática Biomédica)
- SCHWARTZ, L. *Disorders of the temporomandibular joints*. Philadelphia: Saunders, 1959. p.167-171.
- SHAFFER, W.G., HINE, M.K., TOMICH, C.E. *Tratado de patologia bucal*. Rio de Janeiro: Guanabara, 1987. p.650-661.
- SIMPSON, P.K. *Artificial neural systems: foundation paradigms, applications and implementations*. London: Pergamon Press, 1990. p.209.
- TOMMASI, A.F. *Diagnóstico em patologia bucal*. São Paulo: Artes Médicas, 1992. p.501-535.
- VON NEUMANN, J. *The computer and the brain*. New York: W.W. Norton, 1958. p.92.
- WIENER, N. *Cybernetics*. New York: Wiley, 1948.

## *Ecocardiografia: indicações clínicas*

Silvio dos Santos Carvalho<sup>1</sup>

O método ultrassonográfico (US) está fundamentado em verdades físicas que relacionam as propriedades estruturais com as propriedades de reflexão das ondas ultrassônicas quando incidem em superfícies de estruturas distintas. A base física, portanto confere ao método muita segurança e firmeza. Contudo, a acuidade do equipamento e a capacidade de interpretação das imagens do ultrassonografista são variáveis que podem influir no diagnóstico ultrassonográfico.

Transferidos os princípios do método US para o exame do coração, a situação é um pouco diferente, pois as imagens ecocardiográficas refletem a composição estrutural em movimento.

É o movimento que dá a estas imagens os aspectos dinâmicos destas estruturas. Em cada momento o emissor dos feixes de ultrassom está parado e quem se movimenta são as estruturas que os recebem nos movimentos incessantes dos segmentos do órgão, as paredes, o sangue, e as valvas. Para cada incidência dos feixes de US se desenha uma imagem do órgão pelos diferentes ecos das várias partes: a superfície externa da musculatura, a superfície interna, as cavidades, cúspides das valvas, as cordoalhas, os contornos dos ostios e os folhetos pericárdicos.

As imagens e a sua dinâmica conferem ao método uma prodigalidade de informações e disto resulta o seu prestígio crescente, à medida que os aparelhos se aperfeiçoam e que o médico ecocardiologista ganha mais e mais experiência com a aplicação do método. Por tudo isto, já é possível afirmar que não se pode dispensar o estudo ecocardiográfico, de modo geral, quando se procede a uma investigação semiótica do coração e dos vasos da base.

A abordagem, entretanto, que queremos fazer das indicações da ecocardiografia pode ser considerada em função de outros procedimentos que também fornecem muitas e seguras informações sobre a estrutura e função do órgão. Nesta abordagem que vamos realizar não se trata de colocar a Eco versus outros métodos de investigação do coração. Incorporada a ecocardiografia

ao arsenal propedêutico do estudo do coração em favor dos diagnósticos anatômicos e funcionais, eu desejo tecer considerações sobre o uso racional do método para estabelecer os diagnósticos, levando em conta, também, outros vários parâmetros que justificam o seu uso. Por exemplo: a invasividade, o custo-benefício, a precisão dos diagnósticos comparativamente a outros métodos, a viabilidade de repetir a sua aplicação e assim dar uma idéia também da evolução anátomo-funcional das patologias. Quando abordamos as indicações da Eco, sem esquecer a eficácia de outros procedimentos para diagnosticar definitivamente cada situação, nós não estamos analisando simplesmente as indicações genéricas do processo, mas racionalizando a sua utilização para aferir os diagnósticos que, sem a ecocardiografia não poderão ser feitos. Já se disse e voltamos a afirmar que a ecocardiografia é um método propedêutico de inestimável valor para o estudo do coração. Mas, com esta intenção de racionalizar o uso de mais este método, ao lado da extensa metodologia semiótica que analisa o coração, é preciso destacar principalmente os diagnósticos anátomo-funcionais, cuja segurança maior ou única seriam exclusivas da Eco e, que nenhum outro procedimento poderia trazer a mesma certeza.

Esta seria uma forma seletiva e racional de utilizar o método sem ser por uma mera indicação da rotina semiológica para estudar o coração.

Tentando resumir os atributos que devem ser definidos no estudo propedêutico do órgão, mencionaríamos os que importam: conhecer as propriedades fundamentais do coração, no que concerne ao seu *cronotropismo*; *batmotropismo* ou *excitabilidade*; *inotropismo* ou *contratilidade* e *dronotropismo* ou *condutibilidade do seu sistema condutor dos estímulos*.

As várias patologias que acometem o coração podem determinar alterações de cada uma destas propriedades fundamentais e de várias outras, comprometendo as estruturas anatômicas que compõem o órgão: o endocárdio parietal e valvar; a musculatura, o sistema coronariano, principalmente o arterial, a integridade da evolução embriológica determinante principalmente dos vários defeitos congênitos, o pericárdio, etc.

<sup>(1)</sup> Coordenador do Departamento de Anatomia Patológica da Faculdade de Ciências Médicas da PUCAMP.

A indicação criteriosa do método deveria perquirir as informações que o procedimento poderia oferecer quando comparadas à validade e segurança de outros processos semióticos, em cada uma daquelas mencionadas circunstâncias, para evitar exageros, redundâncias e, sobretudo para expressar um critério que corresponda a uma legítima preocupação representada também pelos avultados custos a que leva a utilização irracional e desenfreada dos procedimentos semióticos. Eles se multiplicam nas rotinas, em nome de uma modernidade de métodos. Isto está tornando a prática médica insustentável e as Instituições prestadoras de serviços, inadimplentes. Sob este prisma, quando recebi a incumbência, aparentemente simples, de ministrar noções sobre as indicações clínicas da ecocardiografia senti a complexidade do problema. As dificuldades sobre o assunto, frente a esta abordagem comparativa e racionalizada, não exigem que eu mencione as indicações mais relevantes deste grande método semiótico para estudar o coração e também o que ele tem de melhor sobre os demais recursos propedêuticos disponíveis para revelar, com a melhor margem de segurança, o que estes últimos não podem afirmar com a mesma certeza. Este confronto seletivo de competência é que exaltaria os valores absolutos da Ecocárdio para dar a certeza científica que andamos porfiando descobrir nos nossos pacientes.

Assim a excelência da ecocardiografia se destaca sobre outros procedimentos porque:

1. pela sua não invasividade e repetitividade, é um excelente procedimento para diagnosticar e quantificar a IC diastólica do VE quando a hipertrofia da musculatura ventricular é a sua causa. Esta é uma das suas principais indicações.
2. pela visibilidade e clareza das imagens dinâmicas dos movimentos das valvas sobretudo mitral, aórtica e tricúspide. Acho que nenhum outro método o supera neste particular.
3. pela mobilidade das paredes livres e do septo, sincrônicas com a sístole ventricular. Movimentos paradoxais e hipocinésias regionais do VE.

4. pela estimativa da capacidade de ejeção do volume sanguíneo só comparável à VE sem a invasividade desta última e aparelhagem necessária à sua execução.
5. pela nitidez da dinâmica direcional dos fluxos transvalvares e transparietais nos defeitos congênitos e adquiridos dos septos atrial e ventricular (doppler a cores).
6. pela visualização da lesão apical, grande subsídio para o diagnóstico da cardiopatia chagásica, só comparável às imagens da ventriculografia do VE.
7. pela possibilidade de comprovar a presença de trombos valvares e parietais frente à suspeita de endocardite trombo-ulcerosa de pequeno volume, sobretudo com a disponibilidade dos transdutores esofágicos.

Muitas outras patologias, mecanismos, distúrbios hemodinâmicos, hipertrofias atriais e ventriculares, dilatação de câmaras, arritmias, distúrbios da condução AV e intraventricular e defeitos valvares funcionais podem ser assegurados contudo, sem o concurso da ecocardiografia. E, para finalizar, que eram destes diagnósticos antes que surgisse a ecocardiografia? Nós já os fazíamos antes que o método ecocardiográfico tivesse surgido. Agora com maior segurança o método os está confirmando mas, muitas vezes não é indispensável o seu concurso.

As sete indicações citadas são as que me ocorreram como eletivas e para cujo diagnóstico a ecocardiografia parece obrigatória. O seu uso nestes casos não é por simples modismo ou pela execução de uma rotina semiológica impensada e pouco racional.

Esta é a minha maneira de pensar e agir frente a um excelente método que, confrontado com os demais recursos semióticos, no campo da Cardiologia, deverá ainda oferecer maiores informações à medida que os equipamentos se aperfeiçoem mais ainda e que a experiência, aferida pelo confronto anátomo-ecocardiográfico, consolide as hipóteses diagnósticas que o ecocardiograma oferece.

## ÍNDICE DE AUTORES

v.3

- ALONSO, Eli de Fátima p.9  
 ANTUNES ALVAREZ, Gilberto p.85  
 AQUINO, José Luiz Braga de p.12, 43  
 AQUINO NETO, Pedro Agápio p.43  
 BENEDETTI, Luiz Roberto p.21  
 BLATT, Ann Miller p.9  
 BURMEINSTER, Guilherme Becker p.85  
 CAMPOS, Elenice Ramalho de p.76  
 CARDOSO, Fernanda de Andrade p.76  
 CARNEIRO, João Marinonio Aveiro p.16  
 CARVALHAL, Silvio dos Santos p.33, 97  
 CORDEIRO, Fernando p.12  
 COSTA, Karla Fátima Barreto de p.89  
 CURY, Cristiana de Paula Leite p.69  
 EL-GUINDY, Moustafa M. p.94  
 FERREIRA, Gustavo Affonso p.85  
 GARCIA, Maria Alice Amorim p.37  
 GUGLIOTA, Antônio p.85  
 GUIMARÃES, Paulo de Freitas p.53  
 ISHIDA, Pedro p.43  
 LEISTNER, Ana Lúcia p.89  
 LIMA, Carmem Silva Passos p.89  
 MACCARI FILHO, Mário p.94  
 MARCHI, Renato p.9  
 MATTOS, Eloísa Cristina de p.76  
 MIGUEL JUNIOR, Armando p.76  
 MOLINA, Cecília Verônica Madonato p.9  
 MOSER, Antonio p.56  
 MOURA, Erly Catarina de p.37  
 NASCIMENTO, Norma Marques p.85  
 NOGUEIRA, João Carlos p.23  
 PALOMBO, Claudio Roberto p.94  
 PAULIN, Luiz Fernando Ribeiro da Silva p.5  
 PINOTTI, Sérgio p.12  
 QUILICI, Flávio Antonio p.47  
 REIS NETO, José Alfredo dos p.12, 43  
 ROSA, José Windsor Angelo p.85  
 SABBATINI, Renato M. E. p.94  
 SAMARA, Adil Muhid p.69  
 SERRANO, Sandra Caires p.9  
 SHIMABUKURO, Eduardo Mideaki p.85  
 SIERRA, Carlos José p.85  
 SIGRIST, José Luiz p.62  
 TOLEDO, Júlio César p.12  
 VALLE, Rogério p.26

## ÍNDICE DE ASSUNTO

v.3

- alcoolismo p.5, 9  
 - conceito p.5  
 - etiologia p.5  
 - diagnóstico p.5  
 -- epidemiologia descritiva p.9  
 --- equipe de assistência ao paciente p.9  
 ---- saúde mental p.9
- apendicectomia p.12  
 - apendicite aguda p.12  
 -- complicações intra-operatórias p.12  
 -- complicações pós-operatórias p.12  
 --- técnicas operatórias p.12
- apendicite aguda p.12  
 - apendicectomia p.12  
 -- complicações intra-operatórias p.12  
 -- complicações pós-operatórias p.12  
 --- técnicas operatórias p.12
- articulação temporomandibular p.94  
 - diagnóstico por computador p.94  
 -- informática médica p.94  
 --- rede neural p.94
- artropatias p.69  
 - doenças reumáticas p.69  
 -- febre p.69
- ATM ver articulação temporomandibular
- cirurgia de cólon e reto p.47  
 - história da medicina p.47
- complicações intra-operatórias p.12  
 - apendicectomia p.12  
 -- apendicite aguda p.12  
 --- técnicas operatórias p.12
- complicações pós-operatórias p.12  
 - apendicectomia p.12  
 -- apendicite aguda p.12  
 --- técnicas operatórias p.12
- doenças reumáticas p.69  
 - artropatias p.69  
 -- febre p.69
- endotélio vascular p.76  
 - homeostase p.76  
 - sistema vasomotor p.76  
 -- vasoconstritores p.76  
 -- vasodilatadores p.76
- epidemiologia descritiva p.9  
 - alcoolismo p.5  
 -- equipe de assistência ao paciente p.9

equipe de assistência ao paciente p.9  
 - alcoolismo p.9  
 -- saúde mental p.5, 9

ética p.21, 23  
 - racionalidade p.26  
 - crise p.56  
 -- moral p.62

febre p.69  
 - doenças reumáticas p.69  
 -- artropatias p.69

história da medicina p.47  
 - cirurgia de cólon e reto p.47

homeostase p.76  
 - endotélio vascular p.76  
 - sistema vasomotor p.76  
 -- vasoconstritores p.76  
 -- vasodilatadores p.76

informática médica p.94  
 - rede neural p.94  
 -- articulação temporomandibular p.94  
 --- diagnóstico por computador p.94

macroplanejamento p.37  
 - em serviços de saúde p.37

moral p.62  
 - e ética p.62

plasma p.89  
 - transfusão de sangue p.89

pleura parietal p.43  
 - cirurgia p.43  
 - toracotomia p.43  
 - pneumotórax p.43

pneumotórax p.43  
 - toracotomia p.43  
 - pleura parietal p.43  
 -- cirurgia p.43

política de saúde p.37  
 - serviços de saúde  
 -- história p.37  
 - saúde pública  
 -- história p.37  
 - seguro nacional de saúde p.37

prostatectomia p.85  
 - sonda uretral p.85  
 - ressecção transuretral de próstata p.85

racionalidade p.26  
 - ética p.26  
 - técnica p.26

rede neural  
 - informática médica  
 -- articulação temporomandibular  
 --- diagnóstico por computador

ressecção transuretral de próstata p.85  
 - sonda uretral p.85  
 - prostatectomia p.85

saúde mental p.5, 9  
 - alcoolismo p.5, 9  
 -- equipe de assistência ao paciente p.9  
 --- epidemiologia descritiva p.9

saúde pública  
 - história p.37  
 - serviços de saúde  
 -- história p.37  
 - seguro nacional de saúde p.37  
 - macroplanejamento p.37

seguro nacional de saúde p.37  
 - saúde pública p.37  
 - serviços de saúde p.37  
 -- macroplanejamento p.37

serviços de saúde  
 - história p.37  
 - saúde pública  
 -- história p.37  
 - seguro nacional de saúde p.37

sistema vasomotor p.76  
 - homeostase p.76  
 -- vasoconstritores p.76  
 -- vasodilatadores p.76

sonda uretral p.85  
 - ressecção transuretral de próstata p.85  
 - prostatectomia p.85

toracotomia p.43  
 - pneumotórax p.43  
 - pleura parietal p.43  
 -- cirurgia p.43

transfusão de sangue p.89  
 - plasma p.89

vasoconstritores p.76  
 - homeostase p.76  
 - sistema vasomotor p.76  
 -- vasodilatadores p.76

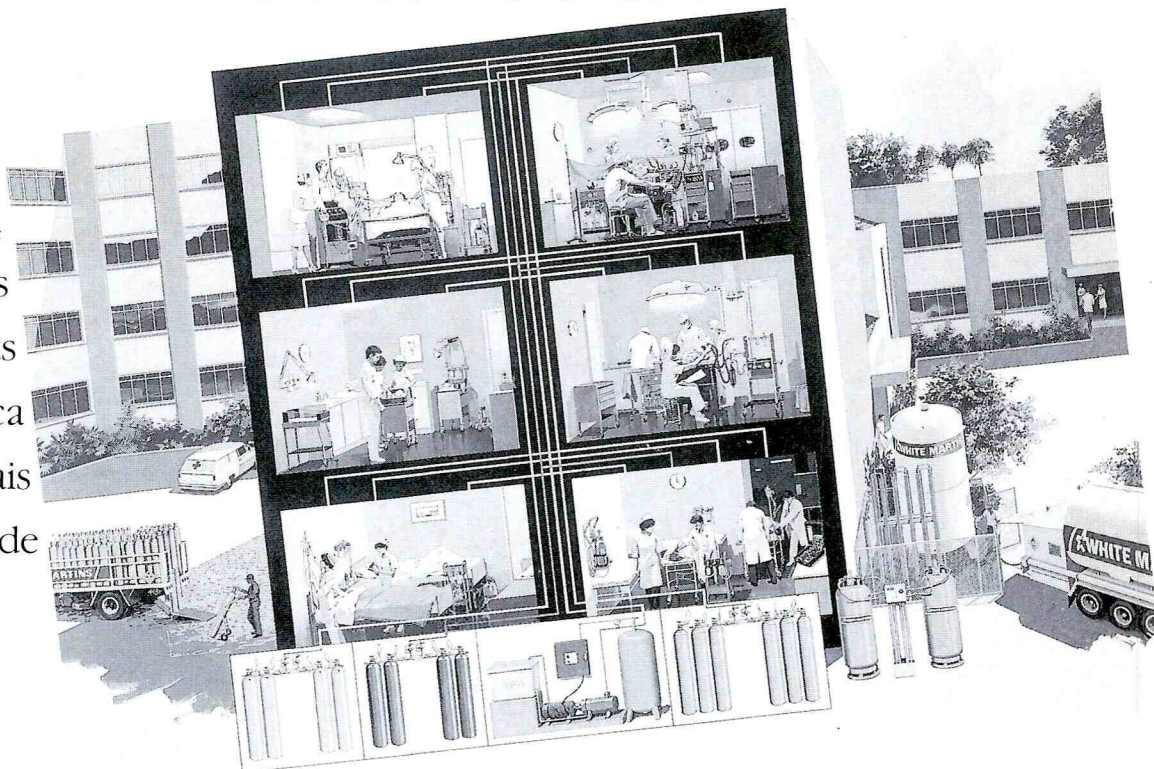
vasodilatadores p.76  
 - homeostase p.76  
 - sistema vasomotor p.76  
 -- vasoconstritores p.76



Agora, além dos gases medicinais, dos cilindros, dos tanques, das centrais de gases medicinais e vácuo medicinal, dos sistemas de distribuição e da frota

# WHITE MARTINS.

própria, a White Martins também está produzindo equipamentos e acessórios hospitalares para seus gases. Isso significa mais segurança, mais qualidade, mais saúde para os hospitais.



# PRODUZINDO SAÚDE.

**Belém** - Travessa Djalma Dutra, 381 - Telégrafo 66000 Belém PA - Telefone: (091) 241 1577 - Telex: 911900 • **Belo Horizonte** - Rua Cristiano França Teixeira Guimarães, 50 - CINCO (Centro Industrial de Contagem) - 32010 Contagem MG - Telefone: (031) 351 1388 - Telex: 316202 • **Campinas** - Av. Senador Antonio Lacerda Franco, 1381 - 13050 Campinas SP - Telefone: (0192) 47 3186 - Telex: 197075 - Fax: (0192) 47 8855 • **Porto Alegre** - Av. São Paulo, 722 - São Geraldo - 90230 Porto Alegre RS - Telefone: (0512) 32 9977 - Telex: 512019 • **Recife** - Rua dos

Coelhos, 219 - Boavista - 50070 Recife PE - Telefones: (081) 421 3019 / 421 4070 - Telex: 813015 / 813016 • **Ribeirão Preto** - Av. Castelo Branco, 1516 - Lagoinha - 14095 Ribeirão Preto SP - Telefone: (016) 627 0010 - Telex: 166719 • **Rio de Janeiro** - Rua Prefeito Olímpio de Melo, 1581 - Benfica - 20930 Rio de Janeiro RJ - Telefone: (021) 264 2332 - Telex: 2131710 • **Salvador** - Rodovia BR-324, Km 5 - Pirajá - 40550 Salvador BA - Telefone: (071) 392 1755 - Telex: 712324 • **São Paulo** - Rua Raul Pompéia, 144 - Água Branca - 05025 São Paulo SP - Telefone: (011) 262 6966 - Telex: 1182094 - Fax: (011) 62 9989