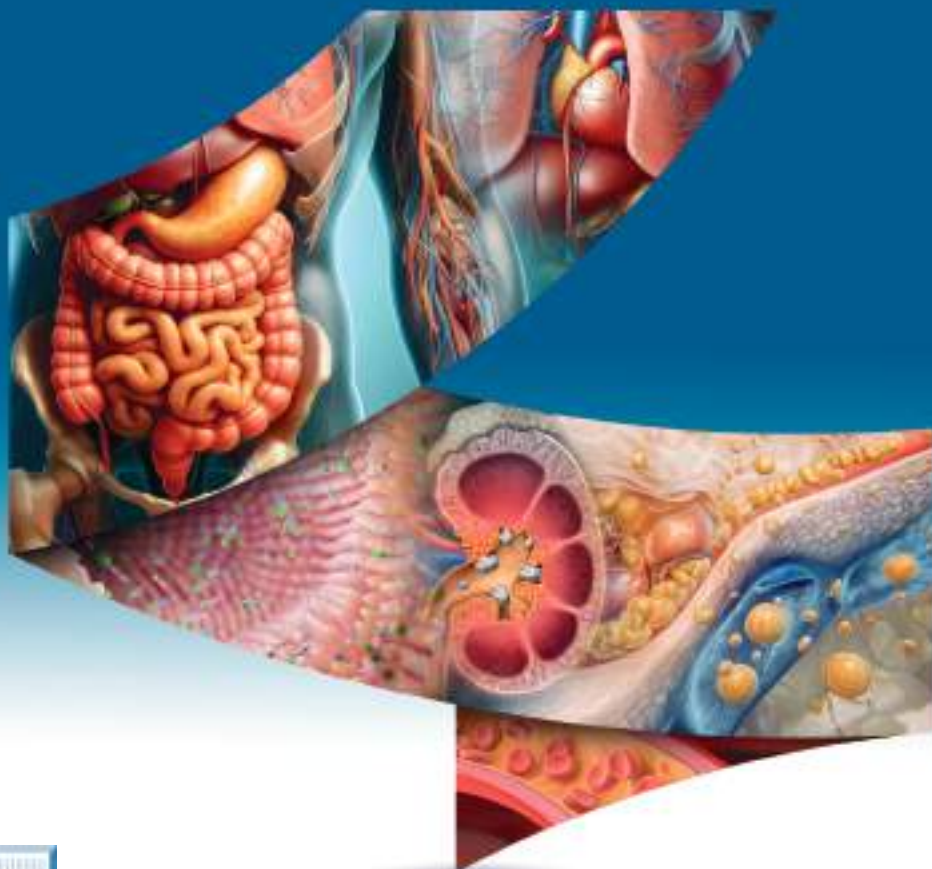


# FISIOPATOLOGIA

## Bases da Medicina Clínica

*Coordenação:*

Anabela Mota Pinto | Ricardo Leão  
Nuno Neuparth | Pedro Carreiro Martins  
Roberto Roncon de Albuquerque | Adelino Leite Moreira



# Fisiopatologia

## Bases da medicina clínica

Coordenação

ANABELA MOTA-PINTO

RICARDO LEÃO

NUNO NEUPARTH

PEDRO CARREIRO-MARTINS

ADELINO LEITE-MOREIRA

ROBERTO RONCON DE ALBUQUERQUE



Lidel – Edições Técnicas, Lda.  
[www.lidel.pt](http://www.lidel.pt)

# Índice

|                                  |      |
|----------------------------------|------|
| Autores                          | VII  |
| Agradecimentos                   | XVII |
| Nota introdutória                | XIX  |
| Siglas, abreviaturas e acrónimos | XXI  |

## **PARTE I – Papel da fisiopatologia na formação médica** 1

### **1 Contributo da fisiopatologia na estruturação do raciocínio clínico** 3

*Roberto Roncon de Albuquerque, Adelino Leite-Moreira, Ricardo Leão, Anabela Mota-Pinto, Pedro Carreiro-Martins, Nuno Neuparth*

### **2 Mapas conceptuais na aprendizagem da fisiopatologia** 9

*Nuno Neuparth, António Rendas, Roberto Roncon de Albuquerque, Pedro Carreiro-Martins, Patrícia Rosado-Pinto, Marta Fonseca*

### **3 Considerações acerca do ensino e da aprendizagem da fisiopatologia: desde as origens até ao século XXI** 17

*António Rendas, Nuno Neuparth, Pedro Carreiro-Martins, Adelino Leite-Moreira, Roberto Roncon de Albuquerque, Ricardo Leão, Anabela Mota-Pinto*

## **PARTE II – Adaptação do organismo a agentes externos** 25

### **4 Termorregulação** 27

*Rui Gradiz, Pedro Póvoa, Anabela Mota-Pinto*

### **5 Radiação solar** 39

*Margarida Gonçalves, Ricardo Vieira*

|           |                                                                                                                               |            |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>6</b>  | <b>Fisiopatologia da altitude e da profundidade</b>                                                                           | <b>49</b>  |
|           | <i>Hélder Dóres, Ricardo Castro Ferreira</i>                                                                                  |            |
| <b>7</b>  | <b>Exercício físico: da fisiologia à fisiopatologia</b>                                                                       | <b>59</b>  |
|           | <i>Hélder Dóres, Daniel Moreira-Gonçalves</i>                                                                                 |            |
|           | <b>PARTE III – Alterações fisiopatológicas por órgãos e sistemas</b>                                                          | <b>69</b>  |
| <b>8</b>  | <b>Fisiopatologia do aparelho gastrointestinal e da cavidade oral</b>                                                         | <b>71</b>  |
| 8.1       | Alterações da motilidade digestiva e métodos de avaliação funcional                                                           | 72         |
|           | <i>Inês Canha, Luís Abreu Novais</i>                                                                                          |            |
| 8.2       | Doença do refluxo gastroesofágico                                                                                             | 81         |
|           | <i>Madalena von Hafe, Pedro Pimentel Nunes</i>                                                                                |            |
| 8.3       | Síndrome de malabsorção                                                                                                       | 87         |
|           | <i>Rui Gradiz</i>                                                                                                             |            |
| 8.4       | Doença ulcerosa péptica                                                                                                       | 93         |
|           | <i>Jéssica de Lima Chaves, Pedro Pimentel Nunes</i>                                                                           |            |
| 8.5       | Fisiopatologia das alterações hepáticas e pancreáticas                                                                        | 99         |
|           | <i>Mário Jorge Silva</i>                                                                                                      |            |
| <b>9</b>  | <b>Fisiopatologia do sistema hematopoiético</b>                                                                               | <b>105</b> |
|           | <i>Ana Bela Sarmento Ribeiro, Carla Barros Lima, Joana Azevedo, José Cortez</i>                                               |            |
| <b>10</b> | <b>Fisiopatologia do aparelho cardiovascular</b>                                                                              | <b>129</b> |
| 10.1      | Aterosclerose e doença cardíaca isquémica                                                                                     | 130        |
|           | <i>Pedro Gonçalves-Teixeira, Pedro de Araújo Gonçalves, Lino Gonçalves, Adelino Leite-Moreira</i>                             |            |
| 10.2      | Doença cardíaca valvular                                                                                                      | 140        |
|           | <i>Pedro Gonçalves-Teixeira, Francisco Sampaio, Adelino Leite-Moreira</i>                                                     |            |
| 10.3      | Insuficiência cardíaca                                                                                                        | 154        |
|           | <i>Pedro Gonçalves-Teixeira, Francisco Vasques-Nóvoa, João Pedro Ferreira, Ricardo Fontes-Carvalho, Adelino Leite-Moreira</i> |            |
| 10.4      | Doenças do pericárdio                                                                                                         | 170        |
|           | <i>Pedro Gonçalves-Teixeira, Ricardo Ladeiras-Lopes, Adelino Leite-Moreira</i>                                                |            |
| 10.5      | Distúrbios do ritmo cardíaco                                                                                                  | 178        |
|           | <i>Pedro Gonçalves-Teixeira, Sílvia Marta Oliveira, Adelino Leite-Moreira</i>                                                 |            |
| 10.6      | Doença vascular                                                                                                               | 191        |
|           | <i>Pedro Gonçalves-Teixeira, Marina Dias-Neto, Mário Santos, Adelino Leite-Moreira</i>                                        |            |
| 10.7      | Choque                                                                                                                        | 199        |
|           | <i>Pedro Gonçalves-Teixeira, Roberto Roncon de Albuquerque, Manuel de Sousa Almeida, Adelino Leite-Moreira</i>                |            |
| 10.8      | Miocardopatias                                                                                                                | 206        |
|           | <i>Pedro Gonçalves-Teixeira, Hélder Dóres, Adelino Leite-Moreira</i>                                                          |            |
| 10.9      | Cardiopatias congénitas                                                                                                       | 211        |
|           | <i>Joana de Oliveira Miranda, Pedro Gonçalves-Teixeira, Adelino Leite-Moreira</i>                                             |            |

|           |                                                                                                                                                                                                                                          |            |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>11</b> | <b>Fisiopatologia do aparelho respiratório</b>                                                                                                                                                                                           | <b>219</b> |
|           | <i>Ana Todo Bom, Pedro Carreiro-Martins, Roberto Roncon de Albuquerque, Nuno Neuparth, André Leite Moreira, André Lourenço, Alysson Carvalho, Miguel Ramalho Gonçalves, Carlos Robalo Cordeiro, Francisco Santos Dias, Beatriz Alves</i> |            |
| <b>12</b> | <b>Fisiopatologia do rim e meio líquido</b>                                                                                                                                                                                              | <b>261</b> |
| 12.1      | Alterações das funções glomerular e tubular                                                                                                                                                                                              | 262        |
|           | <i>Luís Mendonça</i>                                                                                                                                                                                                                     |            |
| 12.2      | Alterações do equilíbrio hidroeletrólítico e ácido-base                                                                                                                                                                                  | 276        |
|           | <i>Carla Santos-Araújo</i>                                                                                                                                                                                                               |            |
| 12.3      | Lesão renal aguda                                                                                                                                                                                                                        | 289        |
|           | <i>Miguel Bigotte Vieira, Aníbal Ferreira</i>                                                                                                                                                                                            |            |
| 12.4      | Doença renal crónica                                                                                                                                                                                                                     | 297        |
|           | <i>Rui Alves, Luís Rodrigues</i>                                                                                                                                                                                                         |            |
| <b>13</b> | <b>Fisiopatologia do metabolismo e equilíbrio calórico</b>                                                                                                                                                                               | <b>305</b> |
|           | <i>Lêlita Santos, Carmen Brás Silva, João Sérgio Neves, Marta Borges Canha</i>                                                                                                                                                           |            |
| <b>14</b> | <b>Fisiopatologia do sistema endócrino</b>                                                                                                                                                                                               | <b>325</b> |
| 14.1      | Doenças do hipotálamo e hipófise                                                                                                                                                                                                         | 326        |
|           | <i>Luís Miguel Cardoso</i>                                                                                                                                                                                                               |            |
| 14.2      | Fisiopatologia das doenças tiroideias                                                                                                                                                                                                    | 333        |
|           | <i>João Sérgio Neves</i>                                                                                                                                                                                                                 |            |
| 14.3      | Doenças da paratiroide e do metabolismo do cálcio                                                                                                                                                                                        | 339        |
|           | <i>Luís Miguel Cardoso, Carolina Moreno</i>                                                                                                                                                                                              |            |
| 14.4      | Fisiopatologia do pâncreas endócrino                                                                                                                                                                                                     | 344        |
|           | <i>Carolina Moreno</i>                                                                                                                                                                                                                   |            |
| 14.5      | Fisiopatologia da glândula suprarrenal                                                                                                                                                                                                   | 350        |
|           | <i>Marta Borges Canha</i>                                                                                                                                                                                                                |            |
| 14.6      | Fisiopatologia do aparelho reprodutor masculino                                                                                                                                                                                          | 356        |
|           | <i>João Sérgio Neves, Marta Borges Canha</i>                                                                                                                                                                                             |            |
| 14.7      | Fisiopatologia do aparelho reprodutor feminino                                                                                                                                                                                           | 362        |
|           | <i>Marta Borges Canha, João Sérgio Neves</i>                                                                                                                                                                                             |            |
| 14.8      | Fisiopatologia do crescimento                                                                                                                                                                                                            | 366        |
|           | <i>Catarina Limbert</i>                                                                                                                                                                                                                  |            |
| <b>15</b> | <b>Fisiopatologia do aparelho geniturinário</b>                                                                                                                                                                                          | <b>375</b> |
|           | <i>Carlos Rabaça, Carlos Martins da Silva, Francisco Cruz, Tiago Rodrigues, Alberto Costa Silva, Duarte Vieira e Brito, Ricardo Leão</i>                                                                                                 |            |
| <b>16</b> | <b>Fisiopatologia do sistema nervoso</b>                                                                                                                                                                                                 | <b>391</b> |
|           | <i>Joaquim Alves da Silva, Marcelo Mendonça, Gonçalo Cotovio, Francisca Sá, André Caetano, Ana Barbosa Fernandes, Albino Jorge Oliveira-Maia, Miguel Viana-Baptista</i>                                                                  |            |
| <b>17</b> | <b>Fisiopatologia do aparelho locomotor</b>                                                                                                                                                                                              | <b>413</b> |
|           | <i>Ana Bento da Silva, Maria Helena Lourenço, Sandra Falcão, Jaime da Cunha Branco</i>                                                                                                                                                   |            |

|           |                                                                                                                |            |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>18</b> | <b>Fisiopatologia ocular</b>                                                                                   | <b>427</b> |
|           | <i>Rita Pinto Proença, Ana Filipa Moleiro, Margarida Ribeiro, Rodrigo Vilares Morgado, Amândio Rocha Sousa</i> |            |
| <b>19</b> | <b>Fisiopatologia da pele</b>                                                                                  | <b>441</b> |
|           | <i>Margarida Gonçalves, Joana Calvão da Silva, Sara Todo-Bom Costa, Frederico Regateiro</i>                    |            |
|           | <b>PARTE IV – Alterações e função integrativa do organismo humano</b>                                          | <b>455</b> |
| <b>20</b> | <b>Febre</b>                                                                                                   | <b>457</b> |
|           | <i>Pedro Póvoa, Rui Gradiz</i>                                                                                 |            |
| <b>21</b> | <b>Resposta ao stress</b>                                                                                      | <b>467</b> |
|           | <i>André Leite Moreira, André Lourenço, Anabela Mota-Pinto</i>                                                 |            |
| <b>22</b> | <b>Fisiopatologia da dor</b>                                                                                   | <b>479</b> |
|           | <i>Marta Pimenta, André Leite Moreira, André Lourenço, Nuno Matias Pereira, Anabela Mota-Pinto</i>             |            |
| <b>23</b> | <b>Fisiopatologia do sono</b>                                                                                  | <b>495</b> |
|           | <i>António Bugalho, Susana Sousa</i>                                                                           |            |
| <b>24</b> | <b>Fisiopatologia do envelhecimento</b>                                                                        | <b>509</b> |
|           | <i>Anabela Mota-Pinto, Sofia do Vale Pereira, Paulo Castro Chaves, Amália Botelho</i>                          |            |
|           | <b>PARTE V – Oncologia</b>                                                                                     | <b>527</b> |
| <b>25</b> | <b>Fisiopatologia oncológica: mecanismos moleculares</b>                                                       | <b>529</b> |
|           | <i>Joana Apolónio, João Lobo, Mónica Teotónio Fernandes, Tito Teles Jesus, Joana Paredes, Ricardo Leão</i>     |            |
|           | <b>Índice remissivo</b>                                                                                        | <b>539</b> |

# Autores

## COORDENADORES/AUTORES

### **Adelino Leite-Moreira**

Professor Catedrático e Diretor do Departamento de Cirurgia e Fisiologia da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; Diretor do Serviço de Cirurgia Cardiotorácica do Hospital de São João da Unidade Local de Saúde de São João, EPE; Coordenador de Cirurgia Cardíaca nos Hospitais CUF Porto e CUF Coimbra; Coordenador da Linha Temática Cardiovascular do RISE-Health.

### **Anabela Mota-Pinto**

Professora Catedrática de Fisiopatologia na Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra; Diretora do Instituto de Patologia Geral da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra; Investigadora do Instituto de Investigação Clínica e Biomédica de Coimbra; Coordenadora do Grupo Biomarkers & Inflammation da Linha do Ambiente no Centro de Investigação em Meio Ambiente, Genética e Oncobiologia.

### **Nuno Neuparth**

Professor Catedrático de Fisiopatologia na NOVA Medical School - Faculdade de Ciências Médicas da Universidade NOVA de Lisboa; Assistente Hospitalar de Imunoalergologia na Unidade Local de Saúde de São José, EPE; Membro Integrado do Comprehensive Health Research Centre.

### **Pedro Carreiro-Martins**

Professor Associado com Agregação na NOVA Medical School – Faculdade de Ciências Médicas da Universidade NOVA de Lisboa; Assistente Hospitalar Graduado de Imunoalergologia na Unidade Local de Saúde de São José, EPE; Investigador no Comprehensive Health Research Centre.

### **Ricardo Leão**

Professor Auxiliar de Fisiopatologia na Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra; Panel Member of the Testicular Cancer Guidelines – European Association of Urology; ESMO-EURACAN Committee for Testicular Cancer Clinical Practice.

### **Roberto Roncon de Albuquerque**

Professor Associado Convidado do Departamento de Cirurgia e Fisiologia da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; Especialista em Medicina Interna e Medicina Intensiva na Unidade Local de Saúde de São João, EPE.

## AUTORES

### **Alberto Costa Silva**

Assistente Convocado na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; Interno de Urologia na Unidade Local de Saúde de São João, EPE.

### **Albino Jorge Oliveira-Maia**

Professor Auxiliar Convocado na NOVA Medical School – Faculdade de Ciências Médicas da Universidade NOVA de Lisboa; Diretor da Unidade e Laboratório de Neuropsiquiatria da Fundação Champalimaud.

### **Alysson Carvalho**

Professor no Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro; Médico Radiologista; Pesquisador no Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino; Investigador na Unidade de Investigação e Desenvolvimento Cardiovascular do Research and Development Center.

### **Amália Botelho**

Professora Auxiliar Aposentada na NOVA Medical School – Faculdade de Ciências Médicas da Universidade NOVA de Lisboa (NMS|FCM-UNL); Regente da Unidade Curricular do Doente Idoso na NMS|FCM-UNL entre 2014 e 2020.

### **Amândio Rocha Sousa**

Professor Catedrático na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; Diretor do Serviço de Oftalmologia da Unidade Local de Saúde de São João, EPE.

### **Ana Barbosa Fernandes**

Professora Auxiliar Convogada na NOVA Medical School – Faculdade de Ciências Médicas da Universidade NOVA de Lisboa; Investigadora na Fundação Champalimaud.

### **Ana Bela Sarmento Ribeiro**

Professora Catedrática na Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra; Consultora e Assistente Hospitalar Graduada de Hematologia Clínica na Unidade Local de Saúde de Coimbra, EPE; Diretora das Clínicas Universitárias de Hematologia e Oncologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

### **Ana Bento da Silva**

Estudante de Doutoramento no Departamento de Reumatologia do Leiden University Medical Center, Leiden, Países Baixos.

### **Ana Filipa Moleiro**

Assistente Convogada na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; Assistente Hospitalar de Oftalmologia na Unidade Local de Saúde de São João, EPE.

### **Ana Todo Bom**

Professora Catedrática e Regente da Unidade Curricular de Alergologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra; Assistente Hospitalar Graduada Sênior e Diretora do Serviço de Imunoalergologia da Unidade Local de Saúde de Coimbra, EPE.

## **André Caetano**

Professor Auxiliar Convidado na NOVA Medical School – Faculdade de Ciências Médicas da Universidade NOVA de Lisboa; Assistente Hospitalar de Neurologia no Hospital de Egas Moniz da Unidade Local de Saúde Lisboa Ocidental, EPE.

## **André Leite Moreira**

Professor Auxiliar na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; Assistente Hospitalar de Anestesiologia na Unidade Local de Saúde de São João, EPE.

## **André Lourenço**

Professor Associado na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; Assistente Hospitalar Graduado de Anestesiologia na Unidade Local de Saúde de São João, EPE.

## **Aníbal Ferreira**

Professor Associado Convidado na NOVA Medical School – Faculdade de Ciências Médicas da Universidade NOVA de Lisboa; Assistente Hospitalar Graduado Sênior de Nefrologia no Hospital de Curry Cabral da Unidade Local de Saúde de São José, EPE.

## **António Bugalho**

Professor Auxiliar Convidado na NOVA Medical School – Faculdade de Ciências Médicas da Universidade NOVA de Lisboa; Médico Pneumologista no Hospital CUF Tejo; Investigador no Comprehensive Health Research Centre.

## **António Rendas**

Professor Emérito na NOVA Medical School – Faculdade de Ciências Médicas da Universidade NOVA de Lisboa.

## **Beatriz Alves**

Assistente Convidada na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; Interna de Formação Geral na Unidade Local de Saúde da Cova da Beira, EPE.

## **Carla Barros Lima**

Médica Especialista em Hematologia Clínica na Medicentro – Clínica de Especialidades, Mindelo, Cabo Verde.

## **Carla Santos-Araújo**

Professora Auxiliar Convidada na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; Diretora do Departamento de Nefrologia e Centros Internacionais de Excelência – Diavrum/M42.

## **Carlos Martins da Silva**

Professor Catedrático Convidado na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; Assistente Hospitalar Graduado Sênior de Urologia na Unidade Local de Saúde de São João, EPE.

## **Carlos Rabaça**

Professor na Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra; Assistente Hospitalar Graduado Sênior de Urologia e Diretor do Serviço de Urologia do Instituto Português de Oncologia de Coimbra Francisco Gentil, EPE.

## **Carlos Robalo Cordeiro**

Diretor da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra; Diretor do Serviço de Pneumologia da Unidade Local de Saúde de Coimbra, EPE.

## **Carmen Brás Silva**

Professora Auxiliar na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; Diretora do Mestrado em Nutrição Clínica da Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto.

## **Carolina Moreno**

Professora Auxiliar Convidada na Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra; Assistente Hospitalar Graduada de Endocrinologia nos Hospitais da Universidade de Coimbra da Unidade Local de Saúde de Coimbra, EPE.

## **Catarina Limbert**

Professora Catedrática na NOVA Medical School – Faculdade de Ciências Médicas da Universidade NOVA de Lisboa; Assistente Hospitalar Graduada de Pediatria na Unidade de Endocrinologia Pediátrica do Hospital de Dona Estefânia da Unidade Local de Saúde de São José, EPE.

## **Daniel Moreira-Gonçalves**

Professor Auxiliar na Faculdade de Desporto da Universidade do Porto (FADEUP); Membro do Centro de Investigação em Atividade Física, Saúde e Lazer da FADEUP; Coordenador do Laboratório de Fisiologia do Desporto da FADEUP.

## **Duarte Vieira e Brito**

Professor Convidado na Escola de Medicina da Universidade do Minho.

## **Francisca Sá**

Assistente Convidada na NOVA Medical School – Faculdade de Ciências Médicas da Universidade NOVA de Lisboa; Assistente Hospitalar Graduada de Neurologia e Neurofisiologista no Hospital de Egas Moniz da Unidade Local de Saúde Lisboa Ocidental, EPE.

## **Francisco Cruz**

Professor Catedrático na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; Assistente Hospitalar Sênior de Urologia na Unidade Local de Saúde de São João, EPE.

## **Francisco Sampaio**

Professor Auxiliar Convidado na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; Cardiologista na Unidade Local de Saúde de Gaia/Espinho, EPE.

## **Francisco Santos Dias**

Assistente Convidado na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; Interno de Medicina Intensiva na Unidade Local de Saúde de São João, EPE.

## **Francisco Vasques-Nóvoa**

Assistente Convidado na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; Assistente Hospitalar na Unidade Local de Saúde de São João, EPE.

## **Frederico Regateiro**

Professor Auxiliar Convidado na Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra; Assistente Hospitalar de Imunoalergologia na Unidade Local de Saúde de Coimbra, EPE; Investigador Integrado no Centro de Inovação em Biomedicina e Biotecnologia da Universidade de Coimbra; Investigador Colaborador no Centro de Investigação em Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior e no RISE-Health.

## **Gonçalo Cotovio**

Professor Auxiliar Convidado na NOVA Medical School – Faculdade de Ciências Médicas da Universidade NOVA de Lisboa; Psiquiatra e Investigador da Unidade de Neuropsiquiatria na Fundação Champalimaud.

## **Hélder Soares**

Professor Auxiliar e Regente da Unidade Curricular de Fisiopatologia 2 na NOVA Medical School – Faculdade de Ciências Médicas da Universidade NOVA de Lisboa; Assistente Hospitalar Graduado de Cardiologia; Coordenador da Cardiologia Clínica do Hospital da Luz Lisboa; Investigador do Comprehensive Health Research Centre.

## **Inês Canha**

Assistente Convidada na NOVA Medical School – Faculdade de Ciências Médicas da Universidade NOVA de Lisboa; Assistente Hospitalar de Gastrenterologia na Unidade Local de Saúde de São José, EPE.

## **Jaime da Cunha Branco**

Professor Catedrático na NOVA Medical School – Faculdade de Ciências Médicas da Universidade NOVA de Lisboa; Diretor do Serviço de Reumatologia do Hospital de Egas Moniz da Unidade Local de Saúde de Lisboa Ocidental, EPE.

## **Jéssica de Lima Chaves**

Assistente Hospitalar de Gastrenterologia na Unidade Local de Saúde de Trás-os-Montes e Alto Douro, EPE.

## **Joana Apolónio**

Professora Auxiliar Convidada na Faculdade de Medicina e Ciências Biomédicas da Universidade do Algarve; Investigadora no Grupo Epigenetics in Human Disease, do Algarve Biomedical Center Research Institute da Universidade do Algarve.

## **Joana Azevedo**

Assistente Convidada na Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra; Assistente Hospitalar Graduada de Hematologia Clínica na Unidade Local de Saúde de Coimbra, EPE.

## **Joana Calvão da Silva**

Médica Dermatologista de Dermatovenereologia na Unidade Local de Saúde de Coimbra, EPE.

## **Joana de Oliveira Miranda**

Professora Auxiliar Convidada na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; Diretora do Serviço de Cardiologia Pediátrica no Centro Materno-Infantil do Norte Albino Aroso da Unidade Local de Saúde de Santo António, EPE.

## **Joana Paredes**

Professora Afiliada na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; Líder do Grupo Cancer Metastasis do i3S – Instituto de Investigação e Inovação em Saúde da Universidade do Porto.

## **João Lobo**

Professor Auxiliar Convidado no Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto; Assistente Hospitalar de Anatomia Patológica no Instituto Português de Oncologia (IPO) do Porto; Investigador Júnior do Grupo de Epigenética e Biologia do Cancro do Centro de Investigação do IPO do Porto.

## **João Pedro Ferreira**

Professor Agregado na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

## **João Sérgio Neves**

Professor Auxiliar Convidado na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; Assistente Hospitalar de Endocrinologia na Unidade Local de Saúde de São João, EPE.

## **Joaquim Alves da Silva**

Professor Auxiliar Convidado na NOVA Medical School – Faculdade de Ciências Médicas da Universidade NOVA de Lisboa; Investigador Principal do Grupo de Disfunção de Circuitos Neurais da Fundação Champalimaud.

## **José Cortez †**

Professor Convidado na NOVA Medical School – Faculdade de Ciências Médicas da Universidade NOVA de Lisboa.

## **Lèlita Santos**

Professora Associada com Agregação na Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra; Assistente Hospitalar Graduada Sênior de Medicina Interna na Unidade Local de Saúde de Coimbra, EPE.

## **Lino Gonçalves**

Professor Catedrático na Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra; Diretor do Serviço de Cardiologia da Unidade Local de Saúde de Coimbra, EPE.

## **Luís Abreu Novais**

Docente Afiliado na NOVA Medical School – Faculdade de Ciências Médicas da Universidade NOVA de Lisboa (NMS|FCM-UNL); Diretor do Laboratório de Neurogastroenterologia e Motilidade Digestiva na NMS|FCM-UNL.

## **Luís Mendonça**

Assistente Convidado na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; Assistente Hospitalar de Nefrologia na Unidade Local de Saúde de São João, EPE.

## **Luís Miguel Cardoso**

Assistente Hospitalar de Endocrinologia na Unidade Local de Saúde de Coimbra, EPE; Investigador no i3S – Instituto de Investigação e Inovação em Saúde da Universidade do Porto.

## **Luís Rodrigues**

Assistente Convidado na Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra; Assistente Hospitalar de Nefrologia na Unidade Local de Saúde de Coimbra, EPE.

## **Madalena von Hafe**

Assistente Convidada na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; Médica Pediatra na Unidade Local de Saúde de São João, EPE.

## **Manuel de Sousa Almeida**

Professor Auxiliar Convidado na NOVA Medical School – Faculdade de Ciências Médicas da Universidade NOVA de Lisboa; Assistente Hospitalar Graduado Sênior de Cardiologia na Unidade Local de Saúde de Lisboa Ocidental, EPE.

## **Marcelo Mendonça**

Professor Auxiliar Convidado na NOVA Medical School – Faculdade de Ciências Médicas da Universidade NOVA de Lisboa; Médico Neurologista e Investigador Pós-Doutoral na Fundação Champalimaud.

## **Margarida Gonçalves**

Professora Auxiliar na Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra; Diretora do Serviço de Dermatologia do Hospital da Universidade de Coimbra da Unidade Local de Saúde de Coimbra, EPE; Secretária-geral da European Academy of Dermatology and Venereology.

## **Margarida Ribeiro**

Assistente Convidada na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; Assistente Hospitalar de Oftalmologia na Unidade Local de Saúde do Alto Ave, EPE.

## **Maria Helena Lourenço**

Assistente Hospitalar de Reumatologia na Unidade Local de Saúde de Entre Douro e Vouga, EPE.

## **Marina Dias-Neto**

Professora Auxiliar Convidada na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; Assistente Hospitalar de Angiologia e Cirurgia Vascular na Unidade Local de Saúde de São João, EPE.

## **Mário Jorge Silva**

Assistente Convidado na NOVA Medical School – Faculdade de Ciências Médicas da Universidade NOVA de Lisboa; Médico Especialista em Gastrenterologia e Subespecialista em Hepatologia na Unidade Local de Saúde de São José, EPE.

## **Mário Santos**

Professor Associado Convidado no Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto; Assistente Hospitalar Graduado na Unidade de Doença Vascular Pulmonar da Unidade Local de Saúde de Santo António, EPE.

## **Marta Borges Canha**

Assistente Convidada na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; Médica Especialista em Endocrinologia e Nutrição na Unidade Local de Saúde de São João, EPE.

## **Marta Fonseca**

Professora Auxiliar Convidada na NOVA Medical School - Faculdade de Ciências Médicas da Universidade NOVA de Lisboa; Especialista em Medicina Geral e Familiar no Hospital CUF Tejo.

## **Marta Pimenta**

Assistente Hospitalar de Anestesiologia na Unidade Local de Saúde de São José, EPE.

## **Miguel Bigotte Vieira**

Assistente Convidado na NOVA Medical School – Faculdade de Ciências Médicas da Universidade NOVA de Lisboa; Médico Nefrologista no Hospital de Curry Cabral na Unidade Local de Saúde de São José, EPE.

## **Miguel Ramalho Gonçalves**

Professor Associado na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; Médico Fisioterapeuta na Unidade Local de Saúde de São João, EPE; Investigador na Unidade de Investigação e Desenvolvimento Cardiovascular no Research and Development Center da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

## **Miguel Viana-Baptista**

Professor Auxiliar Convidado e Regente da Unidade Curricular de Neurologia na NOVA Medical School – Faculdade de Ciências Médicas da Universidade NOVA de Lisboa; Diretor do Serviço de Neurologia do Hospital de Egas Moniz da Unidade Local de Saúde de Lisboa Ocidental, EPE.

## **Mónica Teotónio Fernandes**

Professora Adjunta Convidada na Escola Superior de Saúde da Universidade do Algarve; Investigadora Principal no Algarve Biomedical Center Research Institute da Universidade do Algarve.

## **Nuno Matias Pereira**

Diretor do Serviço de Anestesiologia da Unidade Local de Saúde do Litoral Alentejano, EPE.

## **Patrícia Rosado-Pinto**

Professora Auxiliar Convidada Aposentada na NOVA Medical School - Faculdade de Ciências Médicas da Universidade NOVA de Lisboa.

## **Paulo Castro Chaves**

Professor Associado Convidado na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; Assistente Hospitalar Graduado de Medicina Interna na Unidade Local de Saúde de São João, EPE.

## **Pedro de Araújo Gonçalves**

Professor Associado com Agregação e Regente da Unidade Curricular do Coração e Pulmão na NOVA Medical School – Faculdade de Ciências Médicas da Universidade NOVA de Lisboa; Coordenador do Centro de Cardiologia de Intervenção no Hospital da Luz Lisboa.

## **Pedro Gonçalves-Teixeira**

Assistente Convidado na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; Coordenador do Hospital de Dia de Cardiologia, da Consulta de Insuficiência Cardíaca Avançada e da Consulta de Cardio-Oncologia, e Médico na Unidade de Cuidados Intensivos Coronários da Unidade Local de Saúde de Gaia/Espinho, EPE.

## **Pedro Pimentel Nunes**

Professor Catedrático Convidado na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; Diretor e Médico Gastroenterologista da Unilabs Portugal.

## **Pedro Póvoa**

Professor Catedrático na NOVA Medical School – Faculdade de Ciências Médicas da Universidade NOVA de Lisboa; Professor Adjunto na Research Unit of Clinical Epidemiology, Department of Clinical Research do Odense University Hospital, Dinamarca; Assistente Graduado Sênior de Medicina Intensiva no Hospital de São Francisco Xavier da Unidade Local de Saúde de Lisboa Ocidental, EPE; Investigador no Comprehensive Health Research Centre, Lisboa; Pesquisador no D'Or Institute for Research and Education (IDOR), Rio de Janeiro, Brasil.

## **Ricardo Castro Ferreira**

Professor Auxiliar na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; Cirurgião Vascular no Hospital Lusíadas Porto.

## **Ricardo Fontes-Carvalho**

Professor Catedrático Convidado na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; Diretor do Serviço de Cardiologia da Unidade Local de Saúde de Gaia/Espinho, EPE.

## **Ricardo Ladeiras-Lopes**

Professor Auxiliar Convidado na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; Médico Cardiologista no Hospital da Luz.

## **Ricardo Vieira**

Professor Associado com Agregação de Dermatologia na Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

## **Rita Pinto Proença**

Assistente Hospitalar de Oftalmologia na Unidade Local de Saúde de São José, EPE; Doutoranda na Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa.

## **Rodrigo Vilarés Morgado**

Assistente Convidado na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; Assistente Hospitalar de Oftalmologia na Unidade Local de Saúde de São João, EPE.

## **Rui Alves**

Professor Associado com Agregação na Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra; Assistente Hospitalar Graduado Sênior de Nefrologia na Unidade Local de Saúde de Coimbra, EPE.

## **Rui Gradiz**

Professor Auxiliar Convidado na Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

## **Sandra Falcão**

Professora Auxiliar Convidada na NOVA Medical School – Faculdade de Ciências Médicas da Universidade NOVA de Lisboa; Diretora do Serviço de Reumatologia do Hospital Beatriz Ângelo da Unidade Local de Saúde de Loures/Odivelas, EPE.

## **Sara Todo-Bom Costa**

Assistente Hospitalar de Pediatria na Unidade Local de Saúde de Santa Maria, EPE; Doutoranda na Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa.

## **Sílvia Marta Oliveira**

Assistente Convidada na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; Assistente Hospitalar Graduada de Cardiologia na Unidade Local de Saúde de Matosinhos, EPE.

## **Sofia do Vale Pereira**

Assistente Convidada na Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra; Especialista em Medicina Geral e Familiar; Mestre em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

## **Susana Sousa**

Assistente Convidada na NOVA Medical School – Faculdade de Ciências Médicas da Universidade NOVA de Lisboa; Médica Pneumologista no Hospital CUF Tejo e Hospital CUF Descobertas; Investigadora no Comprehensive Health Research Centre.

## **Tiago Rodrigues**

Coordenador Clínico de Urologia do Hospital Cruz Vermelha; Fundador GUPURO.

## **Tito Teles Jesus**

Investigador no i3S – Instituto de Investigação e Inovação em Saúde da Universidade do Porto.

# Nota introdutória

O livro *Fisiopatologia – Bases da medicina clínica* nasceu da colaboração entre as Faculdades de Medicina da Universidade de Coimbra, da Universidade NOVA de Lisboa e da Universidade do Porto, instituições que compartilham um compromisso unificado com a excelência académica e a formação de profissionais de saúde.

É, assim, o resultado do esforço conjunto de médicos dedicados ao ensino e à compreensão das bases da fisiopatologia.

Foi elaborado para proporcionar aos alunos de medicina uma abordagem clara e abrangente da fisiopatologia. Os capítulos foram estruturados de forma lógica e sequencial, permitindo uma progressão gradual desde os conceitos fundamentais até aos de maior complexidade. Procurou-se também que cada capítulo fosse, sempre que possível, enriquecido com ilustrações claras, exemplos clínicos relevantes e estudos de caso que auxiliem na aplicação prática do conhecimento.

Os autores são especialistas de renome nas respetivas áreas, aliando o conhecimento clínico ao comprometimento com o ensino de qualidade. A fisiopatologia é o alicerce sobre o qual a medicina se constrói. É o estudo das alterações funcionais que ocorrem nos sistemas do organismo humano, quando confrontado com patologias e disfunções, incluindo também a sistematização das causas das doenças. Compreender os processos subjacentes às manifestações clínicas é essencial para o diagnóstico preciso, para o desenvolvimento de um plano de tratamento e para a investigação que está na base dos progressos médicos.

Foi nosso objetivo que esta obra não se limitasse a um livro de recolha de informação, mas que promovesse também uma compreensão profunda dos mecanismos subjacentes das doenças, estimulando o pensamento crítico e facilitando a consolidação do conhecimento. Esta é uma disciplina de “ponte” entre as ciências básicas e as clínicas que é essencial para estruturar o raciocínio clínico.

Esperamos que este livro seja uma ferramenta valiosa na formação de uma nova geração de profissionais de saúde, comprometidos com a excelência clínica e científica; e que neles inspire uma paixão duradoura pelo entendimento das complexidades do corpo humano em estados de saúde e de doença.

Adelino Leite-Moreira

Anabela Mota-Pinto

Nuno Neuparth

Pedro Carreiro-Martins

Ricardo Leão

Roberto Roncon de Albuquerque

(Coordenadores)

# PARTE I

## Papel da Fisiopatologia na Formação Médica

---

# 1

## Contributo da Fisiopatologia na Estruturação do Raciocínio Clínico

Roberto Roncon de Albuquerque, Adelino Leite-Moreira, Ricardo Leão,  
Anabela Mota-Pinto, Pedro Carreiro-Martins, Nuno Neuparth

O raciocínio clínico é um processo cognitivo complexo subjacente à realização da atividade médica. Requer uma correta compreensão dos mecanismos de doença em termos de processos, químicos, biológicos e patológicos, de forma a identificar os sinais e sintomas-chave que permitam uma hierarquização de hipóteses explicativas e a tomada de decisões clínicas. O raciocínio clínico é um elemento central das competências médicas.

Neste capítulo, será descrito o papel da fisiopatologia nos vários passos do raciocínio clínico e a importância da integração dos princípios da fisiopatologia na prática clínica diária.

## 1. RACIOCÍNIO CLÍNICO, *GUIDELINES* E FISIOPATOLOGIA

A prática clínica em medicina exige o desenvolvimento de competências teóricas e práticas que permitem o contacto com o doente, a realização da anamnese, a realização do exame físico, o estabelecimento de um diagnóstico provisório, a escolha dos métodos complementares de diagnóstico e a sua interpretação, bem como a definição de um plano terapêutico e plano de seguimento. Em todos estes passos, a compreensão dos mecanismos subjacentes às doenças e a forma como estes interagem com a normal fisiologia humana é essencial. A fisiopatologia, como área do saber que descreve o impacto do estado de doença na normal fisiologia humana, tem um papel basilar na estruturação do raciocínio clínico. Ao integrar conhecimentos da fisiologia, da anatomia, da bioquímica, da biopatologia e das várias áreas médicas (neurologia, cardiologia, endocrinologia, nefrologia, etc.), a fisiopatologia estabelece-se como um elemento basilar do raciocínio clínico.

Com o desenvolvimento das metodologias de investigação, da estatística e da epidemiologia, a prática de “medicina baseada na evidência” tornou-se o padrão da atividade clínica na maior parte das áreas médicas. As *guidelines*, ou orientações clínicas, como elementos-chave da medicina baseada na evidência têm um papel central na prática da medicina

contemporânea. Em parte, devido ao crescimento em número e qualidade das orientações clínicas, os currículos médicos pré-graduados e pós-graduados foram, em muitos casos, adaptados para diminuir a ênfase na fisiopatologia e aumentarem a ênfase no ensino das *guidelines* mais contemporâneas.

Apesar dos méritos da disseminação de *guidelines* na elevação do padrão de qualidade da prática clínica e na garantia de uma medicina segura e de excelência, o conhecimento das *guidelines* não substitui a necessidade de desenvolver competências fisiopatológicas. Em primeiro lugar, a fisiopatologia, ao privilegiar a compreensão e o raciocínio à simples memorização, permite melhorar a assimilação e memorização dos conhecimentos médicos; ou seja, mesmo a memorização e aplicação prática das melhores *guidelines* é melhorada pela compreensão da fisiopatologia das doenças sobre as quais estas se focam. Em segundo lugar, o ensino médico exclusivamente baseado em *guidelines* é limitado no tempo. De acordo com a melhor evidência disponível, as *guidelines* são continuamente revistas e atualizadas, fazendo com que informação atualmente válida possa ser incompleta ou mesmo incorreta a curto/médio prazo. Por outro lado, a compreensão da fisiopatologia permite ao clínico obter uma plasticidade e flexibilidade de conhecimento que lhe permite compreender de que forma os novos ensaios clínicos e estudos epidemiológicos se integram nos mecanismos de doença já previamente estabelecidos. Por fim, a medicina baseada em *guidelines*, quando praticada de forma “cega”, pode levar a que doentes com apresentações similares, mas com mecanismos fisiopatológicos subjacentes diferentes, sejam abordados da mesma forma com resultados clínicos díspares. Não raramente, manifestações de doenças similares necessitam de abordagens diferentes de acordo com os mecanismos fisiopatológicos subjacentes. O objetivo do desenvolvimento de *guidelines* deve ser recomendar a melhor prática de acordo com o contexto clínico específico do doente, e não substituir o raciocínio clínico.

A melhor prática médica exige a obtenção de competências de raciocínio clínico. Estas competências dependem em grande parte da

# 8.1 ALTERAÇÕES DA MOTILIDADE DIGESTIVA E MÉTODOS DE AVALIAÇÃO FUNCIONAL

Inês Canha, Luís Abreu Novais

A motilidade digestiva é assegurada por um conjunto de contrações musculares coordenadas, cuja eficácia depende das **células musculares lisas intestinais**, das **células intersticiais de Cajal** (células especializadas que atuam como *pacemaker* das células musculares lisas) e do **plexo nervoso mioentérico (PNM) ou de Auerbach**. Este último compreende neurónios excitatórios que promovem a contração e inibitórios que, via peptídeo intestinal vasoativo (VIP) e óxido nítrico (NO), são necessários para o relaxamento dos esfíncteres. A sua atividade é controlada pelo sistema nervoso simpático (SNS) e parassimpático (SNP) e por estímulos hormonais.

As perturbações da motilidade digestiva resultam da inadequada contração das células musculares lisas ou de alterações do seu controlo neuronal e hormonal.

## 1. FISIOPATOLOGIA DA MOTILIDADE ESOFÁGICA

### 1.1 Fisiologia da deglutição

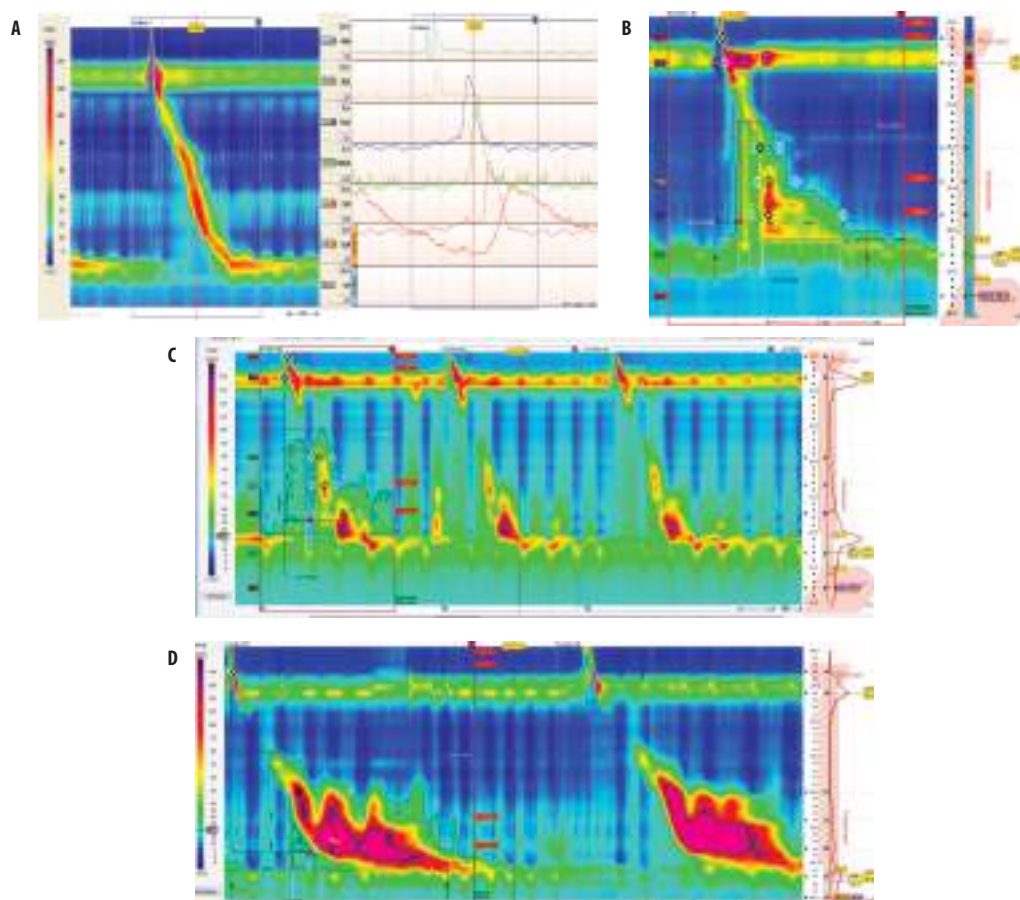
O processo de deglutição inicia-se por uma **fase voluntária oral** (propulsão do bolo alimentar da boca para a orofaringe), seguindo-se duas **fases involuntárias**, a **orofaríngea** e a **esofágica**. A orofaringe e o terço superior do esófago, constituídos por músculo estriado, são controlados pela estimulação vagal central, originada no núcleo ambíguo (tronco encefálico), enquanto os dois terços inferiores do esófago são constituídos por músculo liso disposto em fibras musculares circulares e

longitudinais e têm uma coordenação central pelo núcleo motor dorsal (nervo vago) e periférica através do PNM.

O corpo esofágico, o esfíncter esofágico superior (EES) e o esfíncter esofágico inferior (EEI) agem de forma coordenada para que se dê a deglutição. Quando esta se inicia, o EES relaxa, seguindo-se o início dos movimentos peristálticos do corpo esofágico. Aproximadamente 0,5 a 1,4 segundos após o pico de pressão hipofaríngea, o EEI relaxa. As ondas peristálticas esofágicas condicionam o movimento do bolo alimentar para o estômago, dando origem a uma onda de contração ao longo do esófago com cerca de 8 a 10 segundos (**peristalse primária**). Caso persista o bolo alimentar no esófago, a distensão provocada pelo mesmo origina outro tipo de ondas (**peristalse secundária**).

### 1.2 Avaliação funcional do esófago

A **manometria esofágica** é um método de avaliação da motilidade do esófago que consiste no posicionamento de um cateter intraluminal com sensores de pressão no seu interior, onde o EES e EEI surgem como zonas de alta pressão que relaxam com a deglutição e o corpo do esófago exhibe contrações peristálticas. Com os avanços tecnológicos, a **manometria esofágica de alta resolução** (MEAR) (Figura 8.1.1A) tornou-se o método *gold standard* no diagnóstico de distúrbios da motilidade esofágica, definidos pela classificação de Chicago (última versão: 4.0). A MEAR permite a avaliação do relaxamento do EEI através da pressão média integrada de relaxamento (IRP), da motilidade esofágica através do integral de contração distal (DCI), que inclui a amplitude, duração e extensão da onda



**Figura 8.1.1** – Manometria esofágica de alta resolução. (A) Traçado normal: o movimento de deglutição inicia uma contração peristáltica progressiva e o EEI relaxa completamente a uma IRP normal ( $\leq 15$  mmHg); (B) Acalásia tipo I: IRP acima do limite superior do normal com 100% de falência de peristalse; (C) Espasmo esofágico distal: LD inferior a 4,5 segundos com IRP normal; (D) Esôfago hipercontrátil: DCI superior a 8000 mmHg-s-cm com IRP normal. (Imagens gentilmente cedidas pelo Laboratório de Neurogastroenterologia e Motilidade Digestiva – LNMD, NOVA Medical School – FCM, Universidade NOVA de Lisboa)

### 1.3.2 Espasmo esofágico distal

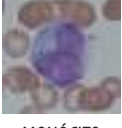
O **espasmo esofágico distal** caracteriza-se pela existência de contrações espásticas ou prematuras no esôfago distal em  $\geq 20\%$  das deglutições (com LD menor do que 4,5 segundos e DCI superior a 450 mmHg), com relaxamento normal do EEI (Figura 8.1.1C).

A sua etiopatogenia, embora pouco compreendida, resulta do predomínio das vias excitatórias colinérgicas em relação às vias inibitórias do NO, que atuam sobre o PNM. Em condições fisiológicas, os estímulos inibitórios

predominam na região distal do esôfago, de forma a criar um maior período de latência que permita que a onda peristáltica progrida distalmente. Em situações patológicas, verifica-se um predomínio da ação das vias excitatórias colinérgicas que provocam uma diminuição deste intervalo, com consequentes contrações prematuras espontâneas no esôfago distal.

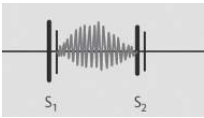
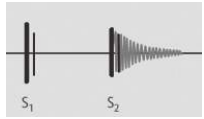
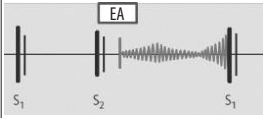
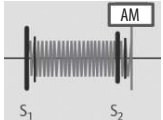
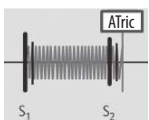
Os doentes apresentam tipicamente disfagia episódica para alimentos sólidos e líquidos e dor torácica.

**Tabela 9.1 – Componentes celulares do sangue, principais características e funções.**

|                                                                                                          | Adulto*                                                                                    | Características morfológicas                                                                                    | Principais funções                                                                                                                                                                                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br><b>PLAQUETAS</b>    | $280 \pm 130 \times 10^9/L$                                                                | $\odot$ 1,5-3 $\mu m$<br>Fragmentos celulares citoplasmáticos, granulares                                       | Função na hemostase; liberação de fatores envolvidos na cicatrização e reparação tecidual                                                                                                                       |
| <br><b>ERITRÓCITOS</b>  | $\sigma$ $5,0 \pm 0,5 \times 10^{12}/L$<br>ou<br>$\text{♀}$ $4,3 \pm 0,5 \times 10^{12}/L$ | $\odot$ 6-8 $\mu m$<br>Disco bicôncavo, halo central mais pálido, ausência de núcleo                            | Transporte de $O_2$                                                                                                                                                                                             |
| <br><b>NEUTRÓFILO</b>   | $2,0 - 7,0 \times 10^9/L$<br>(40 – 80%)                                                    | $\odot$ 12-14 $\mu m$<br>Citoplasma granular, núcleo com dois a cinco lóbulos                                   | Imunidade inata, inflamação, quimiotaxia, fagocitose, liberação de citocinas (resposta inflamatória e antimicrobiana), NET                                                                                      |
| <br><b>LINFÓCITO</b>    | $1,0 - 3,0 \times 10^9/L$<br>(20 – 40%)                                                    | $\odot$ 6-9 $\mu m$<br>Células pequenas, citoplasma escasso<br><br>$\odot$ 10–14 $\mu m$<br>Linfócitos ativados | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Linfócitos B: imunidade humoral, produção de Ac (plasmócitos)</li> <li>• Linfócitos T: imunidade celular</li> <li>• Linfócitos NK: células linfoides inatas</li> </ul> |
| <br><b>MONÓCITO</b>    | $0,2 - 1,0 \times 10^9/L$<br>(2 – 10%)                                                     | $\odot$ ~ <20 $\mu m$<br>Núcleo excêntrico reniforme, citoplasma abundante, finamente granular e vacuolado      | Imunidade inata; fagocitose, apresentação antigênica, produção de citocinas; migração para tecidos (macrófagos)                                                                                                 |
| <br><b>EOSINÓFILO</b> | $0,02 - 0,5 \times 10^9/L$<br>(1 – 6%)                                                     | $\odot$ 12-17 $\mu m$<br>Núcleo bilobado, grânulos citoplasmáticos eosinofílicos (alaranjados)                  | Função imune, alergia, produção de histaminase, resposta a parasitas                                                                                                                                            |
| <br><b>BASÓFILO</b>   | $0,02 - 0,1 \times 10^9/L$<br>(<1 – 2%)                                                    | $\odot$ 14-16 $\mu m$<br>Núcleo bilobado, grânulos citoplasmáticos azuis escuros, grosseiros                    | Resposta inflamatória, alergia, secreção de histamina, serotonina, heparina, entre outros                                                                                                                       |

(Coloração May-Grünwald-Giemsa, ampliação inicial 10x50); \* valor absoluto ( $\pm 2$  SD) (valor percentual);  $\odot$  diâmetro;  $\sigma$  homem;  $\text{♀}$  mulher; Ac – anticorpos; NET – *neutrophil extracellular traps*; NK – *natural killer*; SD – desvio-padrão.

Tabela 10.2.1 – Características dos sopros associados às formas mais frequentes de valvulopatia.

| Doença valvular          | Sopro                         |                                                                                    |                   |                            |                                              |                                              |
|--------------------------|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|----------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------|
|                          | Localização no ciclo cardíaco | Contorno acústico                                                                  | Foco predominante | Irradiação                 | Resposta a manobras que aumentam a pré-carga | Resposta a manobras que aumentam a pós-carga |
| Estenose aórtica         | Mesossistólico                |   | Aórtico           | Carotídea +++<br>Axilar +  | ↑                                            | ↓↑                                           |
| Insuficiência aórtica    | Diastólico                    |   | BEE/BED           | N.A.                       | ↓↑                                           | ↑                                            |
| Estenose mitral          | Diastólico                    |   | Ápex              | N.A.                       | ↑                                            | ↓↑                                           |
| Insuficiência mitral     | Holossistólico                |   | Ápex              | Axilar +++<br>Focos base + | ↓↑                                           | ↑                                            |
| Insuficiência tricúspide | Holossistólico                |  | BEE inferior      | Rebordo costal direito     | ↓↑                                           | ↑                                            |

AM – abertura da válvula mitral; Atric – abertura da válvula tricúspide; BED – bordo esternal direito; BEE – bordo esternal esquerdo; EA – estalido de abertura mitral.

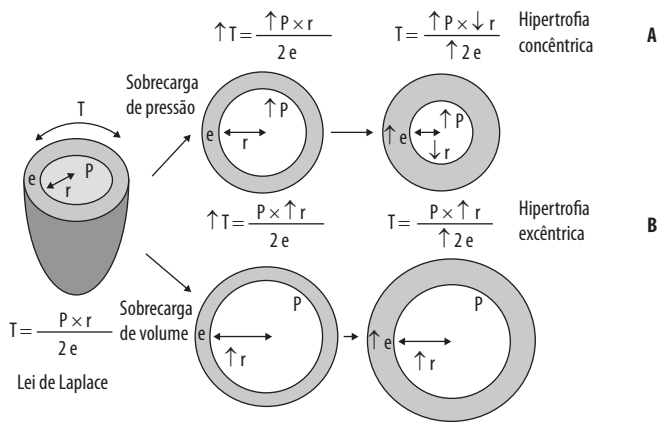
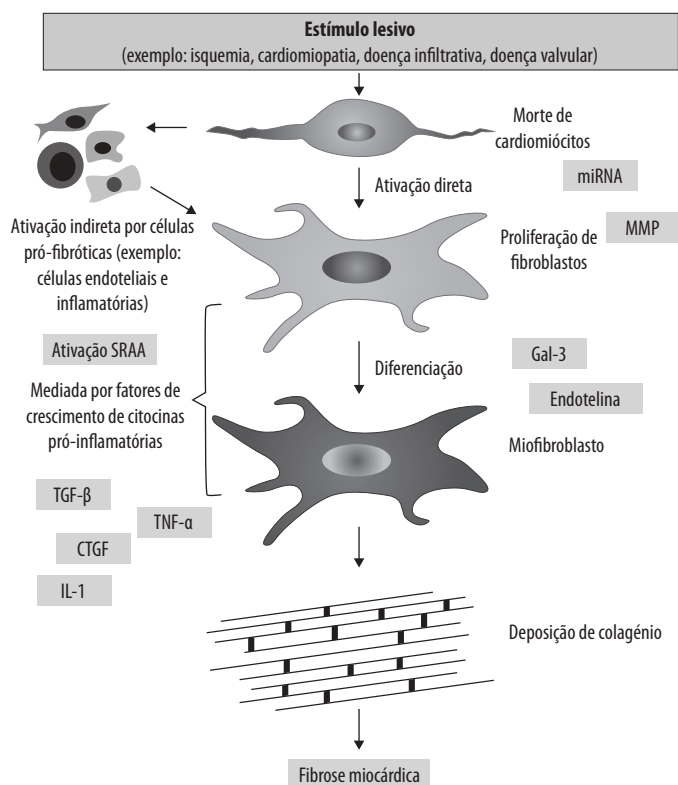


Figura 10.2.1 – De acordo com a lei de Laplace, a tensão de parede miocárdica (T) é diretamente proporcional à pressão intracavitária (P) e ao raio da câmara ventricular (r), e inversamente proporcional à espessura da parede (e). Em condições caracterizadas por stress hemodinâmico crônico, quer com sobrecarga de pressão quer com sobrecarga de volume, o VE adapta-se com fenômenos de hipertrofia concêntrica e excêntrica, respetivamente. Estas alterações visam a normalização da tensão de parede, e, portanto, da pós-carga ventricular esquerda. (Adaptado de Nadruz, 2015)

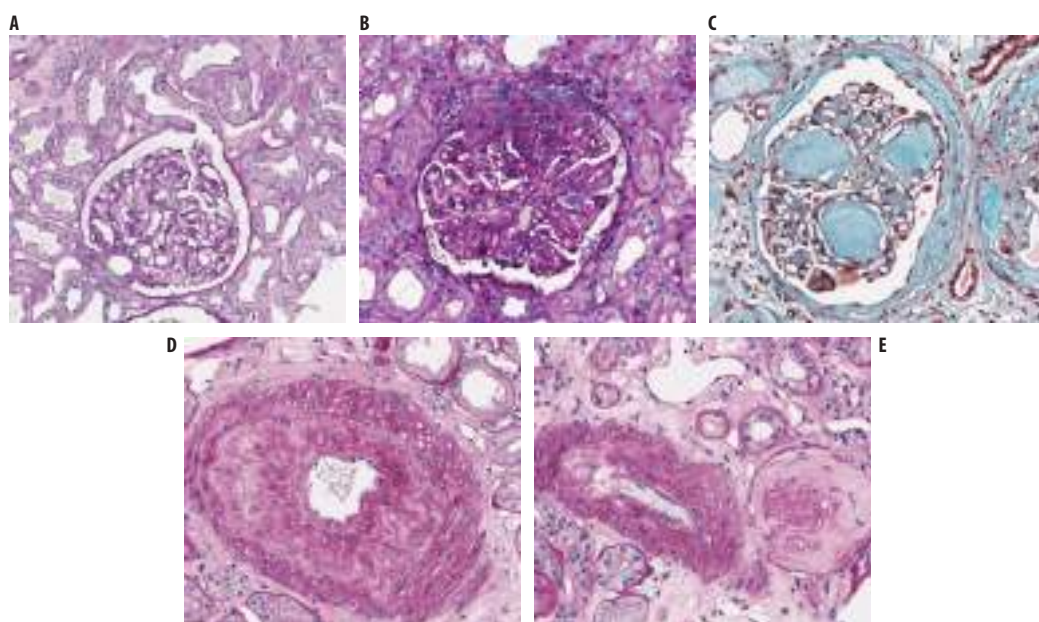


**Figura 10.3.7** – A resposta fibrótica na IC envolve uma interação complexa entre células pró-fibróticas circulantes, fatores de crescimento, hormonas e citocinas pró-inflamatórias. A apoptose de cardiomiócitos pode resultar de um insulto cardíaco primário (por exemplo, isquemia) ou no contexto de doença sistémica (por exemplo, HTA) e tem como consequência a proliferação local de fibroblastos. A sua ativação pode ser direta, por intermédio de proteínas de sinalização celular, microRNA e metaloproteínas da matriz (MMP); ou indireta, por meio de mediadores pró-fibróticos circulantes, como células endoteliais, epiteliais e inflamatórias. Os fibroblastos cardíacos diferenciam-se em miofibroblastos sob o estímulo do fator de crescimento do tecido conjuntivo (CTGF), fator de crescimento tecidual- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), galectina-3 (Gal-3), endotelina e interleucina-11 (IL-11). A via final comum da resposta fibrótica ao nível cardíaco envolve a deposição de colágeno (dos miofibroblastos) na MEC. (Adaptado de Webber et al., 2020)

#### 4.4 Patogenia da insuficiência cardíaca de fração de ejeção preservada

A insuficiência cardíaca de fração de ejeção preservada é uma entidade heterogênea, englobando cerca de 50% dos casos de IC. Esta entidade apresenta-se sobretudo em populações mais idosas, sendo mais frequente no sexo feminino, e em doentes com múltiplas comorbilidades. Simplificando a sua complexa fisiopatologia, pode dizer-se que se trata de uma doença sistémica multifatorial. Na sua patogénese encontram-se fatores metabólicos

(obesidade, diabetes *mellitus*), HTA, fibrilhação auricular, alterações cardíacas morfofuncionais relacionadas com inflamação, stress oxidativo, alterações degenerativas, disfunção endotelial e microvascular, desacoplamento ventrículo-arterial, alterações periféricas ao nível do consumo de  $O_2$ , incompetência cronotrópica, entre tantos outros (Figura 10.3.8). Todos estes fatores, isoladamente ou em combinação, irão promover elevação das pressões de enchimento e disfunção diastólica, com as consequentes manifestações clínicas de IC.



**Figura 12.4.2** – Patologia de diferentes mecanismos na doença renal crónica. (A) Glomérulo normal; (B) Glomérulo com lesão crescêntica numa doente com nefrite lúpica; (C) Glomeruloesclerose nodular num doente com nefropatia diabética; (D) Arteriosclerose severa num doente com hipertensão arterial; (E) Arteriosclerose severa, fibrose intersticial, atrofia tubular e um glomérulo com glomeruloesclerose global. (A, B, D, E com coloração ácido periódico-Schiff, ampliação de 200x; (C) com coloração tricrómio de Masson, ampliação de 200x). (Imagens gentilmente cedidas pelo arquivo anatomopatológico do Serviço de Nefrologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra)

## 2.2 Atrofia tubular e fibrose intersticial

Do ponto de vista morfológico, o compartimento do túbulo intersticial do rim ocupa mais de 90% do volume renal normal. Na DRC, foi demonstrado que existe uma estreita correlação entre o declínio da TFG, a proteinúria e a progressão de fibrose intersticial/atrofia tubular. Mesmo nas doenças que começam por atingir o glomérulo, com o avanço do tempo observa-se o envolvimento progressivo do compartimento tubular e intersticial. As células do epitélio tubular, quando em contacto com as proteínas filtradas, como a albumina e complemento, ou após reabsorção, aumentam a expressão de moléculas de adesão e são estimuladas a produzir moléculas inflamatórias com potencial pró-fibrótico. Estas moléculas são sobretudo espécies reativas de oxigénio e quimocinas, que, por sua vez, atraem células inflamatórias para o interstício (células T, monócitos e macrófagos). Estas células,

através de sinalização parácrina, interagem com as células periadventícias dos capilares peritubulares, os fibroblastos do interstício e as próprias células do epitélio tubular, induzindo-as à transformação em miofibroblastos, células caracterizadas por neoexpressar o fenótipo da  $\alpha$ -actina no citoesqueleto. Estas células, de morfologia contráctil, têm a capacidade de sintetizar componentes da MEC (isto é, colagénio). Com o avanço da doença e a expansão do fenómeno fibrótico das células epiteliais, estas perdem a capacidade regenerativa e sofrem apoptose. Como referido, ao nível do interstício a rede de microcirculação peritubular desempenha uma função extremamente importante neste órgão de grande atividade metabólica e elevado consumo de oxigénio. Numa fase ainda inicial da doença, esta microcirculação torna-se permeável às proteínas do plasma, cuja passagem para o interstício desencadeia uma resposta inflamatória que envolve e destrói os capilares (síndrome de fuga capilar

A ejaculação e a detumescência resultam da estimulação do sistema nervoso simpático (SNS).

A fisiopatologia da DE é normalmente multifatorial. No entanto, pode classificar-se em vasculogénica (em resultado de hábitos tabágicos, obesidade, doenças cardiovasculares como hipertensão arterial – HTA e coronariopatia, DM, cirurgia pélvica), neurogénica (consequência de AVC, doenças degenerativas – EM, doença de Parkinson, polineuropatia, DM), anatómica (em doentes com hipospádias; fimose, cancro do pénis, doença de Peyronie), hormonal (em doentes com diabetes, síndrome metabólica, hipertiroidismo, hipogonadismo), psicogénica ou induzida por drogas (anti-hipertensores, antiandrogénios, antidepressivos e antipsicóticos, cocaína, heroína, marijuana, esteroides anabolizantes).

## 4.2 Fatores de risco para disfunção erétil

A DE está associada a múltiplos fatores de risco, de onde se destacam: a idade, a DM, a dislipidemia, a HTA, a doença cardiovascular, a obesidade, a síndrome metabólica, a falta de exercício físico e o tabaco. A fibrilhação auricular, hipertiroidismo, défice de vitamina D, hiperuricemia, depressão, insuficiência renal crónica e doença pulmonar obstrutiva crónica são também fatores de risco para DE.

O diagnóstico baseia-se numa história clínica detalhada (antecedentes patológicos, histórica sexual e psicossocial), no exame físico cuidadoso (focado nos sistemas geniturinário, endócrino, vascular e neurológico) e nos resultados dos exames laboratoriais solicitados. Na avaliação destes doentes, é fundamental ter em consideração todos os fatores de risco (vasculares, neurogénicos, hormonais). A avaliação laboratorial deve ser orientada para o doente e respetivos fatores de risco (por exemplo: glicemia em jejum; hemoglobina glicada – HbA1C, perfil lipídico), bem como para a avaliação hormonal (testosterona, antígeno específico da próstata – PSA, prolactina, hormona luteínica). Outros estudos podem também ser usados no diagnóstico: avaliação da tumescência e rigidez noturna (RigiScan®) e estudos vasculares (injeção intracavernosa de droga vasoativa; eco-Doppler peniano, cavernosografia e cavernosometria).

## 5. FISIOPATOLOGIA ONCOLÓGICA UROLÓGICA

### 5.1 Cancro do rim

O cancro do rim representa cerca de 3% de todos os cancros, com cerca de 431 288 novos diagnósticos em todo o mundo e 1191 em Portugal, em 2020. No mesmo ano, estima-se que tenham morrido em todo o mundo 179 369 indivíduos e 524 em Portugal.

O cancro do rim compreende uma variedade de distintos subtipos com alterações histológicas e moleculares. Dentro destes, destaca-se o carcinoma de células renais (CCR) – um adenocarcinoma que representa aproximadamente 90% das neoplasias renais (Figura 15.3). O CCR divide-se essencialmente em três grandes subtipos: células claras, papilar (tipo I e tipo II) e cromóforo. É mais prevalente em homens com um rácio 1,5 e surge com maior prevalência em indivíduos mais velhos.



**Figura 15.3** – Macroscopia de carcinoma de células renais em rim com cálculos urinários. (Imagem gentilmente cedida pelo Doutor João Lobo, Serviço de Anatomia Patológica do IPO Porto)

Estes períodos de despolarização prolongados mantêm o potencial de membrana acima do limiar de geração de potenciais de ação mediados pelos canais de sódio, justificando esta hiperexcitabilidade. Ao PDS, segue-se uma hiperpolarização prolongada que determina o término dos potenciais de ação. Mas se a excitabilidade se tornar excessiva, ou os mecanismos inibitórios falharem, a hiperpolarização pode não ser eficaz, mantendo o potencial de membrana acima do limiar. As descargas podem prolongar-se, ativando neurónios vizinhos e recrutando um grupo suficiente de neurónios para gerar uma crise.

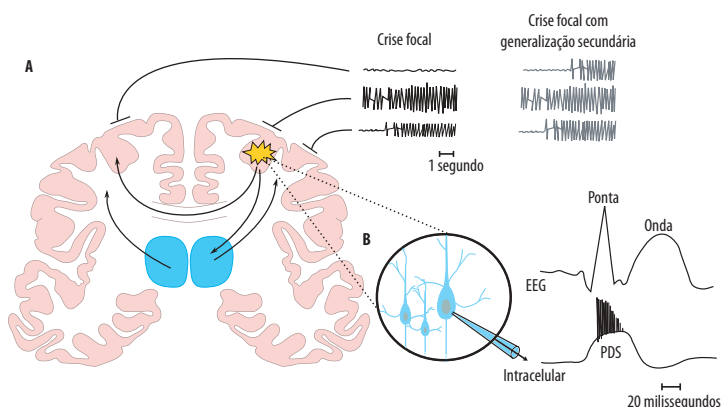
Vários mecanismos podem contribuir para esta excitabilidade e para a geração de crises. Por um lado, existem mecanismos em que há diminuição da inibição, por defeito da inibição mediada pelos recetores GABA<sub>A</sub> e GABA<sub>B</sub> ou por defeito na ativação dos neurónios GABA. Por exemplo, mutações que induzem redução ou ausência da expressão de subunidades dos recetores GABA<sub>A</sub>, como na síndrome de Angelman. Por outro lado, existem mecanismos de aumento da ativação, por resposta prolongada aos recetores NMDA, mantendo a entrada de Ca<sup>2+</sup> e permitindo a manutenção dos PDS, ou por aumento da sincronização neuronal secundária a fenómenos não sinápticos

(efáticos), que permitem recrutar áreas vizinhas. Outro mecanismo de aumento da ativação, e que foi descrito para a epilepsia temporal com esclerose do hipocampo – uma das formas mais frequentes de **epilepsia focal** –, é a ativação colateral recorrente. Este fenómeno decorre do crescimento axonal anormal de neurónios específicos, desencadeado pela degeneração dos neurónios que condicionaram a esclerose do hipocampo. Este crescimento anormal gera conexões excitatórias aberrantes para a própria célula e células vizinhas, condicionando autoestimulação e ativação colateral recorrente, aumentando a hiperexcitabilidade e a sincronização.

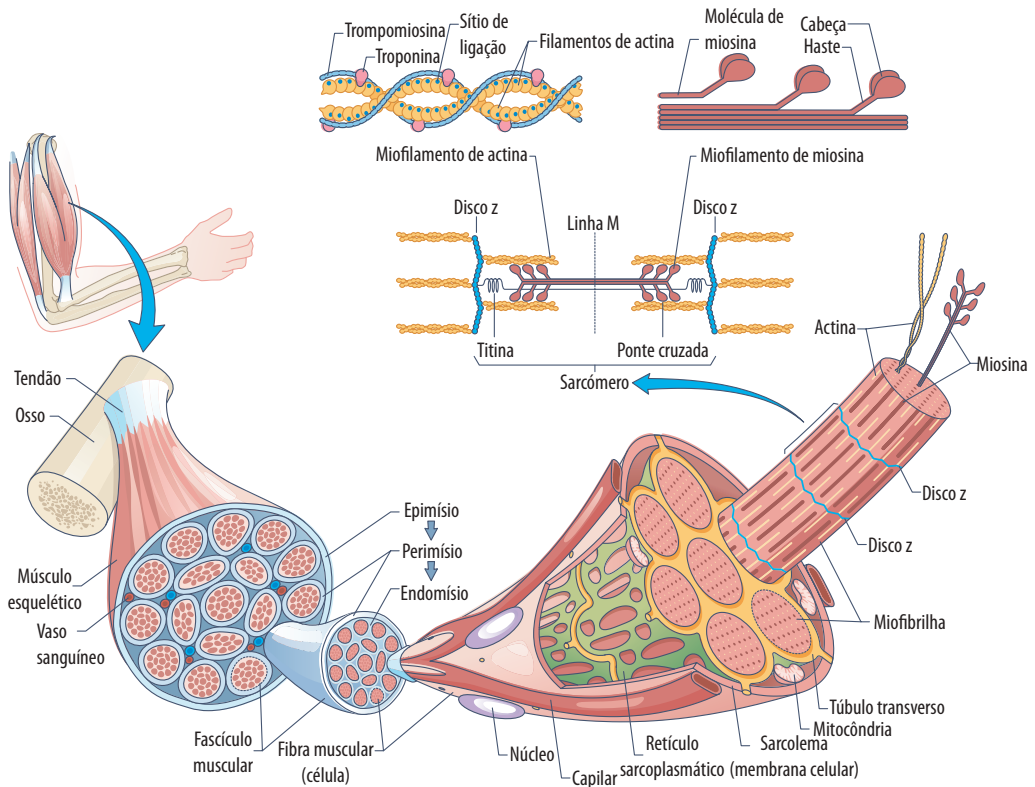
## 1.5 Crises epiléticas generalizadas

A **epilepsia de ausências** é o exemplo de **epilepsia generalizada** mais bem estudada e que permitiu demonstrar a ligação e modulação talamocortical na geração de crises. Este circuito inclui os neurónios piramidais neocorticais, os neurónios talâmicos de retransmissão e os neurónios do núcleo reticular do tálamo (NRT).

Em modelos animais, foi possível demonstrar que neurónios do NRT inibem os neurónios de retransmissão, regulando a ativação de canais cálcio do tipo T. Estes canais de cálcio têm três



**Figura 16.1** – Períodos de despolarização prolongados estão na origem das crises focais, que podem posteriormente generalizar-se. (A) Crises de início focal, que começam em redes locais, lateralizadas a um hemisfério. Contudo, este tipo de crises podem posteriormente generalizar-se, através da propagação da atividade pelo corpo caloso ou envolvendo estruturas subcorticais como o tálamo (a azul); (B) Num foco epiléptico, no período interictal (isto é, entre crises), ocorrem surtos de alta frequência de potenciais de ação associados a períodos muito longos de despolarização da membrana celular, denominados de PDS, aos quais correspondem no EEG a ponta-onda lenta.



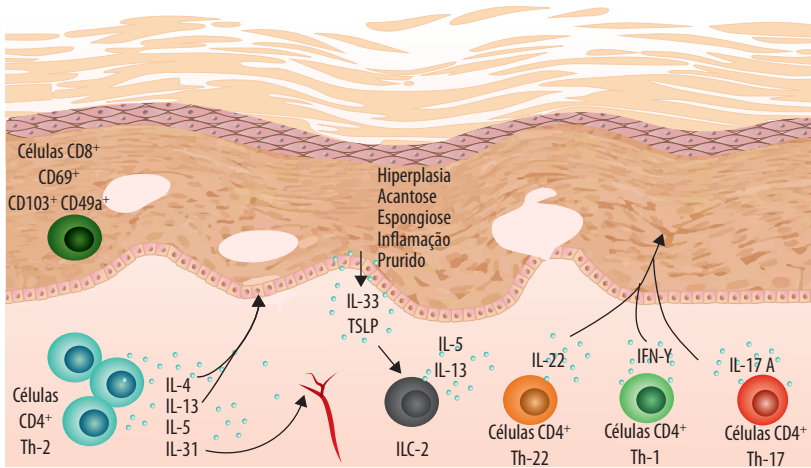
**Figura 17.2** – A figura detalha a organização hierárquica do tecido muscular, desde a estrutura macroscópica até os componentes microscópicos, destacando a importância de cada nível para a função muscular. Um músculo esquelético, como o bíceps braquial representado na figura, é composto por vários feixes musculares, designados de fascículos, que se encontram envoltos por uma camada de tecido conjuntivo designada de epimísio. Cada fascículo, envolto pelo perimísio, é constituído por fibras musculares, que por sua vez se encontram envolvidas no endomísio. Todas as fibras musculares consistem em miofibrilhas, constituídas por miofilamentos individuais de actina e miosina, organizadas em unidades contráteis, os sarcômeros. (Fonte: ver final do capítulo)

complexo *major* de histocompatibilidade (MHC) classe I, responsáveis pela apresentação de antígenos endógenos ao sistema imune, sendo esta uma característica diferenciadora das células musculares. Até à data, é ainda desconhecida a razão de tal acontecimento.

A unidade funcional das fibras musculares é a **miofibrilha**, composta maioritariamente (85%) por proteínas de actina e miosina, mas também por proteínas estruturais ou reguladoras, como a tropomiosina, troponina, desmina e titina, estando revestida por uma membrana, o sarcolema. À unidade contráctil das miofibrilhas atribui-se a designação de **sarcômero**, responsável pelo impulsionar da força e movimento rápido e extremamente coordenado,

característico das formas de vida mais complexas. A sua estrutura é composta maioritariamente por filamentos de actina e miosina, paralelos entre si e ao eixo da fibra muscular, e, nas extremidades, identificam-se os discos Z que separam sarcômeros adjacentes.

O ME encontra-se sob controlo voluntário, dependendo de um estímulo nervoso recebido pelas placas motoras terminais das fibras musculares para o desencadear da sua atividade contráctil e, deste modo, do movimento. O processo de contração muscular é dependente de iões de cálcio e da atividade da miosina adenosina trifosfatase, associada à molécula de miosina, que pode assumir diferentes isoformas com diferentes propriedades contrácteis.



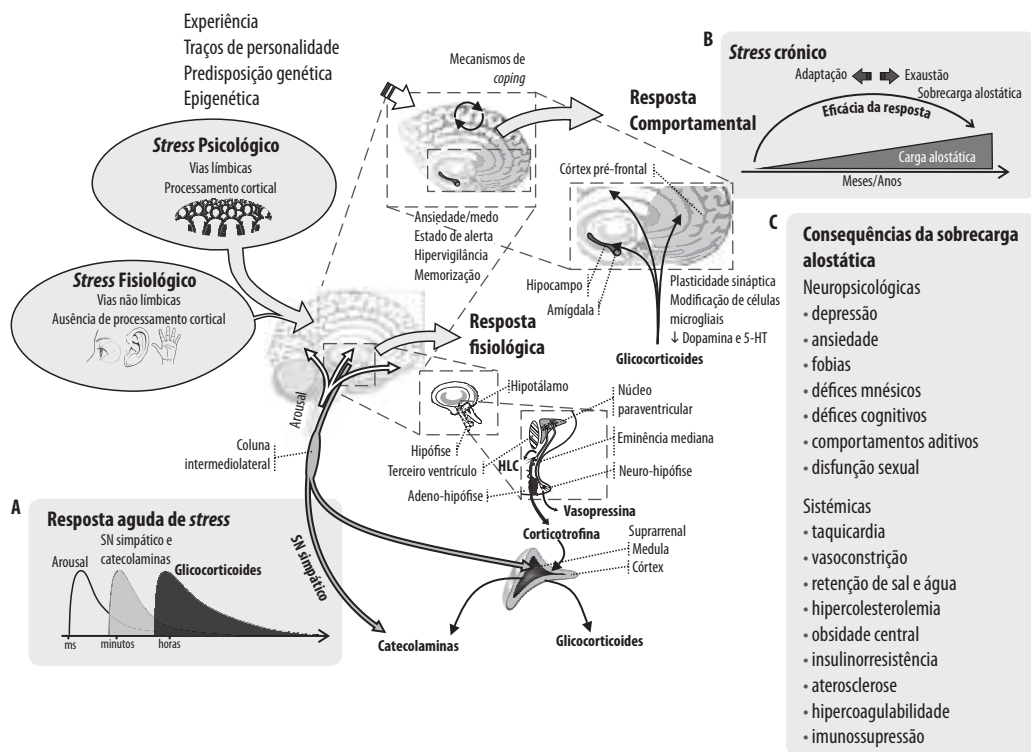
**Figura 19.3** – Inflamação na dermatite atópica. Envolvimento das células Th-2, produtoras de IL-4, IL-13, IL-5 e IL-31, responsáveis pela inflamação dermoepidérmica, pela disrupção da barreira epidérmica e pela estimulação das terminações nervosas, causando prurido. Os queratinócitos produzem “alarminas” (IL-33) e TSLP, que ativam as ILC e promovem o desvio da resposta Th-2. Contributo ainda de outras células T, nomeadamente das células Th-22 (responsáveis pela hiperplasia epidérmica) e das células Th-1 e Th-17, sobretudo em fases mais crônicas da dermatite atópica. (Adaptado de Krohn et al., 2021)

IL – interleucina; ILC – células linfoides inatas; TSLP – linfopoietina estromal tímica.

O **prurido**, frequente em patologia cutânea, é um dos sintomas **major** da **dermatite atópica**, mas pode ocorrer também noutras situações de xerose cutânea, como na **pele senil**, em que o estrato córneo se torna mais fino, aplanado e com menor capacidade de reparação; em doenças alérgicas, como a **urticária** e a **dermatite de contacto alérgica (DCA)**; em doenças metabólicas, como a diabetes *mellitus* (DM), a colestase hepática ou a insuficiência renal; em infeções e infestações, como a **sarcoptose** (vulgarmente conhecida por sarna); e mesmo em doenças autoimunes, como a **dermatomiosite**. A IL-31, uma citocina produzida sobretudo pelas células Th-2, é o principal mediador do prurido nestas dermatoses. Esta citocina, um verdadeiro comunicador neuroimunológico, tem um efeito pró-inflamatório nas células epiteliais, mas atua sobretudo nas terminações nervosas sensitivas onde fosforila e dimeriza as duas subunidades do seu recetor (IL-31RA e *oncostatin M receptor*  $\beta$  – OSMR $\beta$ ) e transmite a sensação de prurido ao sistema nervoso central (SNC), que comanda a reação de coçar. Simultaneamente, a IL-31 promove o crescimento das terminações nervosas sensitivas da pele que atingem camadas mais superficiais da epiderme, aumentando a sua acessibilidade aos estímulos pruritogénicos.

## 2.2 Dermatite atópica

A patogénese da dermatite atópica é complexa, estando associada a um componente hereditário – foram identificadas alterações genéticas da barreira epidérmica, como as mutações da filagrina (uma das principais proteínas responsável pela formação de NMF nos queratinócitos e corneócitos) ou do sistema imunitário, como um desvio da resposta imunitária para Th-2 e produção de IgE. Não é, contudo, desprezível o contributo dos fatores ambientais (baixa humidade, irritantes químicos, poluição, alérgenos ambientais, como ácaros, pólenes ou fâneros, plantas, alimentos e disbiose). Nestes indivíduos com alterações primárias ou secundárias da resposta imune, estabelece-se um círculo vicioso de disfunção da barreira epidérmica e inflamação crónica com envolvimento de linfócitos Th-2, Th-1, Th-17 e Th-22, prurido intolerável e coceira, perda da integridade cutânea, maior penetração de irritantes e alérgenos, maior colonização por *Staphylococcus aureus* e maior inflamação (eczema), que culmina numa dermatose crónica liquenificada altamente invalidante quando o círculo não é interrompido atempadamente.



**Figura 21.1** – Visão integrada dos mecanismos fisiopatológicos associados ao stress. Esquema integrativo que ilustra os mecanismos de resposta ao stress, a sequência de ativação na resposta aguda (A), a transição para a patologia no stress crônico (B) e as principais consequências da sobrecarga alostática (C).

5-HT – 5-hidroxitriptamina ou serotonina; SN – sistema nervoso.

As respostas comportamentais centrais constituem a redução dos limiares sensoriais e cognitivos, conduzindo a um estado geral de alerta do SNC e à supressão dos comportamentos associados à reprodução e alimentação. No cerne desta resposta, está o *locus coeruleus* (LC), principal local de produção de noradrenalina e ativador do SNC, e a ativação de vias monoaminérgicas da **formação reticular**, com modificação dos padrões eletroencefalográficos evidenciando maior preponderância de ondas de alta frequência e baixa amplitude, típicas do estado de vigília, e aumento imediato do metabolismo e atividade cerebrais. Os mecanismos moleculares e genéticos envolvidos ainda estão em investigação. Sob o ponto de vista psicológico e emocional, invariavelmente, o stress faz-se acompanhar de medo e ansiedade, correspondendo o medo ao alarme psicológico perante percepção de ameaça e a ansiedade à antecipação desta.

## 2.3 Resposta de stress

Os trabalhos originais de Cannon e Selye para estímulos stressantes *major* no reino animal, assim como os mecanismos de arousal, sugerem uma resposta estereotipada. No entanto, esta visão tem-se revelado extremamente redutora no contexto do ser humano. As investigações mais recentes identificaram múltiplas vias e mecanismos diversificados de resposta no SN, e diversos estímulos stressantes de várias magnitudes revelaram facetas específicas para cada estímulo, com assinaturas distintas no que toca ao padrão de libertação de hormonas e neuropeptídeos.

O **hipotálamo**, como centro orquestrador neuro-endócrino das vias de stress, coordena a maior parte da resposta endócrina e do sistema nervoso autónomo (SNA) através de um conjunto de servomecanismos homeostáticos mediante

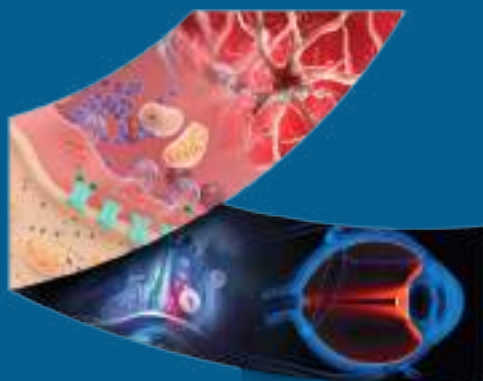
# FISIOPATOLOGIA

## Bases da Medicina Clínica

A fisiopatologia é o alicerce sobre o qual a medicina se constrói. É fundamental para a estruturação do raciocínio clínico, proporcionando bases teóricas e práticas para a compreensão das alterações funcionais que ocorrem nos sistemas do organismo humano, quando confrontado com patologias e disfunções, incluindo também a sistematização das causas das doenças. Permite, assim, desenvolver aptidões de análise, crítica e síntese, necessárias para uma prática clínica baseada em evidência. Por este motivo, é crucial que a fisiopatologia tenha um papel central na formação médica, garantindo que os estudantes estejam devidamente preparados para enfrentar os desafios clínicos.

Este livro, com a colaboração de Professores de prestigiadas escolas médicas portuguesas, especialistas de renome das respetivas áreas, é uma ferramenta consolidada e cuidadosamente desenvolvida, com o objetivo de promover a excelência académica e contribuir para a formação de profissionais de saúde.

Foi elaborado para proporcionar aos alunos de medicina uma abordagem clara e abrangente da fisiopatologia, com uma organização lógica e sequencial, permitindo uma progressão gradual desde os conceitos fundamentais até aos de maior complexidade. Os conteúdos estão, sempre que possível, enriquecidos com **+ de 90 quadros e tabelas, + de 130 figuras e cerca de 20 ilustrações**, inúmeros exemplos clínicos relevantes e estudos de caso, com o objetivo de auxiliar na aplicação prática do conhecimento.



ISBN 978-989-752-935-1



9 789897 529351

www.lidel.pt