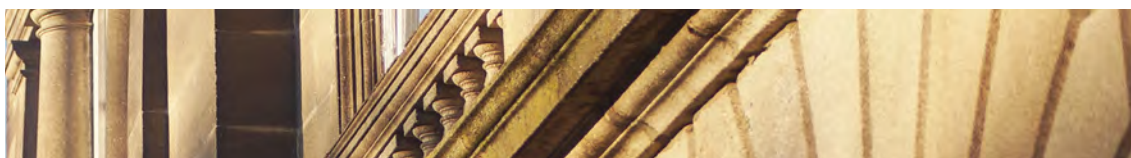




DEEFI

NEWSLETTER VERSÃO INTEGRAL EM PORTUGUÊS E INGLÊS
NEWSLETTER FULL VERSION IN PORTUGUESE AND ENGLISH



Na edição de dezembro de 2017 da newsletter do Departamento de Ensino, Formação e Investigação/DEFI apresentamos a participação dos investigadores do Centro Hospitalar do Porto (CHP) em projetos reconhecidos a nível internacional e iniciamos a divulgação de trabalhos de doutoramento recentemente concluídos pelos nossos profissionais.

Destacamos dois ensaios clínicos de iniciativa do investigador, um deles concretizado através da ECRIN (European Clinical Research Infrastructures Network), uma organização pública, sem fins lucrativos, que liga parceiros científicos em toda a Europa. Estes ensaios são um componente valioso do sistema de saúde, pois ajudam a determinar a segurança e a eficácia de medicamentos e dispositivos médicos sem fins comerciais.

O DEFI tem ainda o gosto de comunicar que brevemente serão abertas as candidaturas para financiamento a atribuir a um ensaio clínico académico. Esperamos ideias e participação como garantia de um Hospital dinâmico e orientado para o futuro. Conheça o CHP e envolva-se na investigação!

In the December 2017 edition of the newsletter of the Department of Education, Training and Research/DEFI we present the participation of researchers from the Centro Hospitalar do Porto (CHP) in some internationally recognized projects. We also started the diffusion of the doctoral theses recently concluded by our professionals.

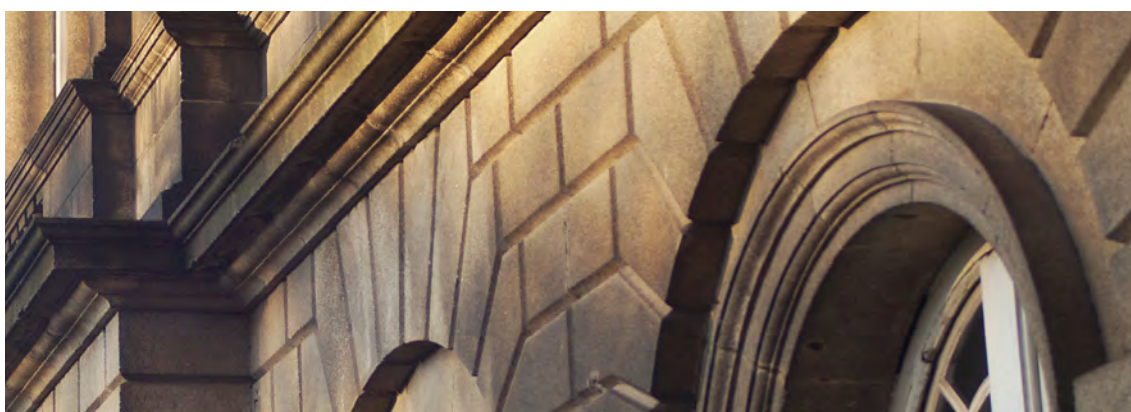
We highlight two investigator initiated clinical trials, one of which implemented through ECRIN (European Clinical Research Infrastructures Network), a public non-profit organization that links scientific partners across Europe to facilitate multinational research. These trials are a valuable component of the healthcare system as they help to determine the safety and efficacy of drugs and medical devices without any commercial purpose.

DEFI has also the pleasure to announce that applications for funding an investigator initiated clinical trial will shortly be opened. We look forward to your ideas and contribution, as the guarantee of a dynamic and future-oriented Hospital.

Meet CHP and get involved in research!



Luísa Lobato
Nefrologista
Diretora do DEFI



ENSAIOS CLÍNICOS DA INICIATIVA DO INVESTIGADOR

INVESTIGATOR INITIATED CLINICAL TRIALS

Pedro Amorim, anestesiolista do CHP e investigador principal do ensaio “*Can Adequacy of Anesthesia Depth and Quality of Recovery be Influenced by the Level of Neuromuscular Blockade?*” completou com sucesso um ensaio clínico académico da dinâmica Equipa de Anestesiologia.

Consulte [ClinicalTrials.gov Identifier NCT02484651](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02484651).

Pedro Amorim, anesthesiologist of CHP and principal investigator of the clinical trial “*Can Adequacy of Anesthesia Depth and Quality of Recovery be Influenced by the Level of Neuromuscular Blockade?*” has successfully completed an academic clinical trial of the dynamic Anesthesiology Team.

See [ClinicalTrials.gov Identifier NCT02484651](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02484651).

ECRIN apoia ensaio clínico da iniciativa do investigador no CHP

Escale - a multicentre randomised, controlled trial to evaluate the efficacy and cost-effectiveness of silver alloy-coated urinary catheters versus conventional catheters in spinal cord injured patients



Maria João Andrade
Fisiatra
Unidade de Lesões
Medulares

Sabendo que as pessoas com lesão medular que estão algaliadas continuamente têm maior risco de infeções do trato urinário (ITU's) foi testada a eficácia de algalias de silicone revestidas por uma liga de prata antisséptica em primeiro lugar para determinar a incidência de ITU's em pacientes com lesão medular relativamente a algalias standard e em segundo lugar para avaliar as bacteriemias com origem no trato urinário e seus efeitos adversos.

Background: Patients with spinal cord injury (SCI) that carry indwelling urinary catheters have an increased risk of urinary tract infection (UTIs). Antiseptic Silver Alloy-Coated Silicone Urinary Catheters seems to be a promising intervention to reduce UTIs; however, actual evidence cannot be extrapolated to spinal cord injured patients. We assessed the efficacy of this intervention compared with standard urinary catheters in SCI patients to prevent UTIs.

Methods: International, open, randomised, multicentre, and parallel clinical trial in patients with spinal cord injury. Patients were randomised (1:1) to silver alloy-coated or standard catheters at 14 centres across the world. The primary end point was incidence of UTIs. Secondary end points included bacteraemia from urinary tract, asymptomatic tract infection, and adverse events. Data were compared using Chi-squared test and, also calculating the absolute risk difference (DR) with the 95% confidence Interval (95%CI). A regression analysis including different risk factors of UTI was performed. This study was registered, number NCT01803919.

Findings: 489 patients were included, aged 55 in the experimental group and 57 in the control group ($p=0.870$); 72% were men; 43% were hospitalized patients and 57% were outpatients ($p=1$). The most frequent cause of SCI was traumatic (73.75%) and the localization was principally cervical spine (42.74%). Most of them had an A score on ASIA scale (62.37%). Eighteen (7.41%) patients of the experimental group and 19 (7.72%) of the control group had a UTI (DR -0.00 (95%CI -0.05, 0.04)). The multiple regression analysis did not change the results.

Interpretation: The results of this study do not support the routine use of silver alloy-coated catheters in SCI patients requiring long catheterization. However, UTI associated to long-term urinary catheter use remain a challenge and further investigations are still needed.

INVESTIGAÇÃO TRANSLACIONAL

TRANSLATIONAL RESEARCH

A doença de Alzheimer: dos modelos animais ao homem

Investigação em biomarcadores de doenças neurodegenerativas: doentes e modelos animais

As alterações neuropatológicas e estruturais nos cérebros dos doentes com patologia neurodegenerativa ocorrem anos ou mesmo décadas antes dos primeiros sintomas surgirem. A Doença de Alzheimer (DA), uma doença caracterizada pelos depósitos de amiloide, é um desses exemplos, em que sabemos que a patologia cerebral se inicia muito antes dos sintomas clínicos – estágio pré-clínico.

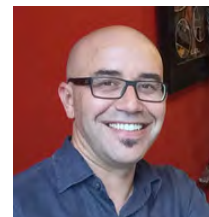
Tem havido um grande esforço de investigação direcionado para a identificação de indivíduos nesse estágio "pré-clínico", de forma a compreender a história natural da doença e a identificar indivíduos em risco de desenvolverem a doença e, portanto, potenciais candidatos para tratamentos modificadores da doença. O problema é que esses mesmos indivíduos não apresentam sintomas e, por isso, o diagnóstico depende de biomarcadores imagiológicos e bioquímicos. No entanto, pouco se sabe sobre a dinâmica longitudinal dos biomarcadores bioquímicos, particularmente nos estádios iniciais que podem progredir durante décadas.

Por este motivo, nos últimos anos, Luis Maia e os seus colaboradores nacionais e internacionais, utilizaram modelos animais para esclarecer o problema pré-clínico. A opção por animais de laboratório foi tomada pelo facto destes terem uma vida útil curta (2-2,5 anos) e porque os ratinhos transgénicos para a DA serem modelos excelentes para a patologia amilóide da DA.

Esses modelos, até recentemente, não haviam sido utilizados para estudo de biomarcadores no sangue ou no líquido céfalo raquídeo (LCR). Esta abordagem tem extrema relevância para a clínica pois permitiriam estudar os mesmos biomarcadores no sangue e plasma de doentes. Assim, na investigação com ratos transgénicos, LM e colaboradores descobriram que os biomarcadores clássicos da DA (amilóide-beta e Tau) também estão presentes naqueles animais. Verificaram que a amilóide-beta do LCR, que se correlaciona com a patologia amilóide cerebral, e a proteína Tau do LCR, que está associada à disfunção neuronal, já estavam alteradas em estádios muito precoces de DA.

Estes achados constituíram um avanço muito promissor para utilizar esses e outros biomarcadores na monitorização da progressão da doença ou mesmo da resposta do tratamento. Por esse motivo, usando plataformas de deteção de biomarcadores muito sensíveis, testámos um novo biomarcador associado à lesão dos axónios. Os investigadores verificaram que ele era detetável no sangue dos ratos e se associava à gravidade da doença. Usando os novos tratamentos para a DA nos animais, este biomarcador mostrou uma tendência a normalizar no sangue ao longo do tratamento da patologia, o que representa uma ótima notícia para os doentes. Usando amostras de doentes com diferentes doenças neurodegenerativas foram encontrados resultados semelhantes, estando agora o grupo de investigadores no processo de os testar numa grande coorte de doentes com DA familiar em tratamento com os novos medicamentos (anticorpos anti-amilóide-beta e inibidores BACE/beta-secretase).

Globalmente, estes são os primeiros passos para estratificar pessoas em risco para a DA significativamente mais cedo, abrindo novas perspectivas para estratégias de tratamento preventivo.



Luís Maia
Neurologista
Investigador do CHP
e do i3S



Alzheimer's disease: from animal models to man

Neurodegenerative Disease Biomarker Research: from the human to the mouse and back again

Abnormalities in the brains of neurodegenerative diseases occur years to decades before the first symptoms of the disease emerge. Alzheimer's Disease (AD) is one of such examples where it is now thought that the brain pathology in patients start long before the first clinical symptoms.

A strong research effort has been directed to Identifying individuals at such "preclinical AD" stage to understand how disease progresses and to identify potential candidates for disease modifying treatments. The problem is that these individuals have no symptoms so diagnosis relies on biochemical and imaging biomarkers. However, little is known about the longitudinal biomarker dynamics, particularly in the earliest stages that can take decades.

For that reason, over the last few years, Luis Maia together with his national and international collaborators have been using animal models to clarify this (pre)-clinical problem. This choice was taken because these laboratory animals have a much shorter lifespan (2- 2.5 years) and because transgenic AD mice are excellent models for AD amyloid pathology. Still, these models have until recently remained largely unexplored in the study of blood and CSF biomarkers, which could then be translated to the human cases. LM and collaborators used transgenic mice and found that the classic biomarkers of AD are also present in the mice. CSF Amyloid-beta, that correlates with the brain amyloid pathology and CSF Tau that is associated with neuronal dysfunction were already altered in very early AD stages.

Such findings hold great promise to be used to monitor disease progression or even treatment response. Remarkably, when we tested another biomarker that is associated with damage to the axons we observed, using very sensitive assays, that it could be detected in the blood of mice and that it was indicative of disease severity.

Using the new treatments for AD in the animals, this biomarker showed a tendency to normalize in the blood as pathology was being treated, which are great news for human patients. In fact, we found similar results in patients with different neurodegenerative diseases and we are now in the process of testing them in a large cohort of familial AD patients being treated with the new medications (Antibodies and BACE Inhibitors).

Overall, these are the first steps towards stratifying subjects at risk for AD significantly earlier, opening new perspectives for preventive treatment strategies.

Luís Maia, médico do Serviço de Neurologia, Departamento de Neurociências

LINHA DE INVESTIGAÇÃO CHP

CHP RESEARCH LINE

Equipa multidisciplinar 3IDD – Perturbação do Desenvolvimento Intelectual

A Unidade de Genética Molecular¹ do Centro de Genética Médica Doutor Jacinto do Magalhães do Centro Hospitalar do Porto (CGMJM-CHP, E.P.E.) é o laboratório de referência Nacional para o estudo molecular de diversas patologias. Desde o início dos anos 90, realiza o diagnóstico molecular da Síndrome de X-frágil (*Fragile-X Syndrome*, FXS; MIM #300624): a causa monogénica mais comum implicada na perturbação do desenvolvimento intelectual.

Neste âmbito, foram já analisadas mais de onze mil amostras de ADN, o que permitiu identificar e caracterizar mais de três centenas de famílias com esta síndrome. Os doentes com FXS possuem uma mutação completa, $CGG_{>200}$, no gene *FMR1* (MIM *309550), o que, em conjunto com a metilação do gene, impede a transcrição do mesmo. O diagnóstico da Síndrome do X-frágil, tal como o de outras doenças hereditárias, envolve a investigação de familiares em risco. Para além do rastreio de portadores e eventual diagnóstico pré-natal, é possível a identificação de indivíduos em risco para as recentemente identificadas “patologias associadas ao gene *FMR1*”. Estas “FraXopatias” incluem, mas não estão limitadas a estas, a Síndrome de ataxia/tremor associado ao X-frágil (*Fragile-X Tremor/Ataxia Syndrome*, FXTAS; MIM #300623) e a falência ovárica precoce (*Premature Ovarian Failure*, POF1; MIM #311360). A participação ativa no Programa de Controlo de Qualidade Externo da *European Molecular Genetics Quality Network* (EMQN) proporcionou a colaboração na primeira versão das Normas de Boas Prática para o diagnóstico molecular da FXS e mais recentemente na publicação intitulada *EMQN best practice guidelines for the molecular genetic testing and reporting of fragile X syndrome and other fragile X-associated disorders*, *Eur J Hum Genet.* 2015 Apr;23(4):417-25 de Valerie Biancalana e colaboradores.

As perturbações do desenvolvimento intelectual (Intellectual disability [ID]/ Intellectual developmental disorder [IDD]), vulgo atraso mental, tem uma prevalência mundial de cerca de 2%, constituindo um ónus quer para as famílias quer para o sistema de saúde. O cromossoma X está frequentemente envolvido nas situações de atraso global do desenvolvimento / perturbação do desenvolvimento intelectual, o que explica, até certo ponto, a menor prevalência de ID nas mulheres em comparação com os indivíduos do sexo masculino. A FXS explica somente 20% dos casos de ID ligados ao X (XLID) e, apesar da crescente e recente evolução das técnicas massivas de sequenciação, muitas famílias continuam sem diagnóstico.

Num artigo publicado em 2013² damos conta da validação de um painel para o estudo genético do ID ligado ao cromossoma X (3XLID), que envolve os *loci* FRAXA e FRAXE e gene *ARX* (dup24). Este rastreio, de baixo custo, está indicado na investigação etiológica da Síndrome de X-frágil, do défice intelectual não-sindrómico (FRAXE-MR; MIM #309548), e do défice intelectual ligado ao gene *ARX* (MIM #300419). O gene *ARX* está implicado na perturbação do desenvolvimento intelectual / atraso global do desenvolvimento psicomotor (ADPM), associado, ou não, a outras manifestações como por exemplo, epilepsia, distonia, alterações do comportamento, ou ainda malformações cerebrais ou genitais. Com um único ensaio é possível identificar o número de repetições trinucleotídicas nos genes *FMR1* e *AFF2* (MIM *300806), bem como variantes no exão 2 do gene *ARX* (MIM *300382). A aplicação deste painel tem um impacto essencial nos casos que apresentam ADPM sem qualquer outra manifestação clínica, pois na ausência de características fenotípicas para direcionar



Paula Jorge
Geneticista Laboratorial



o estudo molecular, o diagnóstico destes doentes pode resultar numa “odisseia” de análises extremamente dispendiosa. Assim, numa investigação conjunta com um grupo australiano³ propomos que a análise molecular do gene *ARX* (em particular a pesquisa de deleções e duplicações no exão 2) seja incluída no diagnóstico de primeira linha de indivíduos com ADPM ou ID, na ausência de outras características evocadoras de uma patologia específica.

Recentemente foi implementado o estudo do gene *MID1* envolvido nas formas de Síndrome de Opitz G/BBB ligadas ao cromossoma X (MIM #300000). Esta Síndrome é caracterizada por uma extrema variabilidade intra- e inter-familiar e está associada a ID. No entanto, a investigação dos 4 doentes entretanto caracterizados molecularmente e uma detalhada correlação genótipo-fenótipo dos casos descritos na literatura⁴ permitiu concluir que a maioria destes doentes não tem déficits cognitivos ou de aprendizagem, apresentando desenvolvimento psicomotor e nível de QI normais. Loques de IQ e desenvolvimento psico-motor normais.

Apesar de as metodologias de sequenciação massiva em paralelo ou de “de nova geração” (*Next Generation Sequencing*, NGS) contribuírem de modo inequívoco para a descoberta de novos genes, são técnicas extremamente laboriosas, sendo ainda muito moroso provar que um gene em particular, quando mutado, é a causa do ID. Importa assim pensar em estratégias para ultrapassar estas dificuldades, numa partilha de contributos e recorrendo à complementaridade de conhecimentos e saberes. Foi com este objetivo que foi criada a equipa multidisciplinar *3IDD – Perturbação do Desenvolvimento Intelectual*. Esta equipa é composta por médicos na sua maioria pediatras, alguns especialistas em neurodesenvolvimento, neuropediatras e geneticistas, técnicos superiores de saúde especialistas de genética, uma psicóloga clínica e dois alunos de doutoramento.

Após o estabelecimento de um acordo de cooperação científica entre o CHP, E.P.E. e o *Laboratory of Cerebral Metabolism do National Institute of Mental Health*, uma das primeiras atividades desta equipa foi recrutar doentes com Síndrome de X-frágil, do sexo masculino, com idades compreendidas entre os 18 e os 24 anos, para participar num estudo de investigação do *National Institutes of Health* (NIH) intitulado “Ressonância magnética crânio-encefálica: o que pode revelar sobre o X-frágil?”. Nos indivíduos com FXS não há produção de FMRP, a proteína codificada pelo gene *FMR1*. Pensa-se que esta proteína controla, no cérebro, a formação de outras proteínas que são imprescindíveis por exemplo para a memória. Esta investigação, liderada pela Dr.^a Carolyn Beebe Smith Ph.D., tem como principal objetivo determinar a taxa de síntese proteica cerebral e identificar as áreas do cérebro mais afetadas pela FXS, para aplicar no desenvolvimento de novas terapêuticas (<http://patientinfo.nimh.nih.gov>).

Enquanto equipa dedicada à investigação clínica e de translação que pretende fornecer cuidados altamente especializados a 3IDD tem nos seus planos, a curto prazo, a integração no Fragile-X Clinical & Research Consortium (FXCRC), com a colaboração da Associação Portuguesa da Síndrome de X-frágil (<http://www.apsxf.org/>).

Um agradecimento especial pelos incentivos à manutenção da linha de investigação das *perturbações do desenvolvimento intelectual* à Dr.^a M.^a João Nabais Sá e à Dr.^a Catarina Prior.

¹ - Tem como responsável desde a sua criação, no final dos anos 80, a Doutora Rosário Santos.

² - Jorge P, Oliveira B, Marques I, Santos R. Development and validation of a multiplex-PCR assay for X-linked intellectual disability. *BMC Med Genet.* 2013 Aug 5;14:80.

³ - Marques I, Sá MJ, Soares G, Mota Mdo C, Pinheiro C, Aguiar L, Amado M, Soares C, Calado A, Dias P, Sousa AB, Fortuna AM, Santos R, Howell KB, Ryan MM, Leventer RJ, Sachdev R, Catford R, Friend K, Mattiske TR, Shoubridge C, Jorge P. Unraveling the pathogenesis of ARX polyalanine tract variants using a clinical and molecular interfacing approach. *Mol Genet Genomic Med.* 2015 May;3(3):203-14.

⁴ - Maia N, Sá MJ, Tkachenko N, Soares G, Marques I, Rodrigues B, Fortuna AM, Santos R, de Brouwer, APM, Jorge P. Two novel pathogenic MID1 variants and genotype-phenotype correlation reanalysis in Xlinked Opitz G/BBB Syndrome. *Mol Syndromol.* 2017 in press.

Paula Jorge, ErCLG, Ph.D.

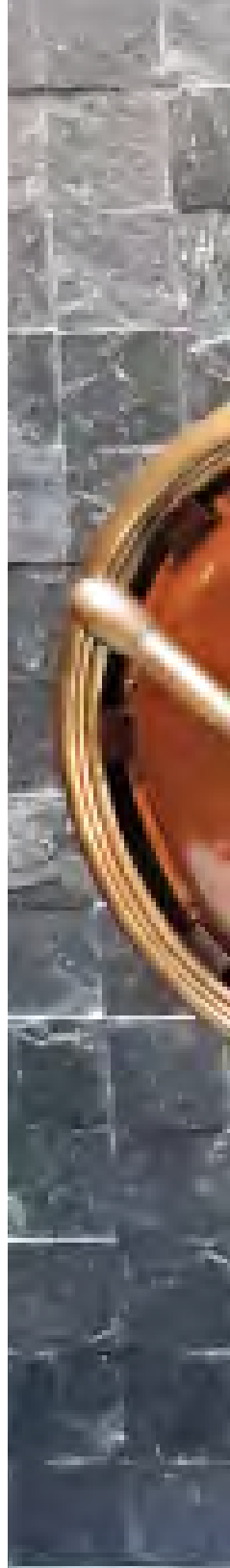
Clinical Laboratory Geneticist

Centro de Genética Médica Dr. Jacinto de Magalhães – Centro Hospitalar do Porto,
E.P.E., (CGMJM/CHP, E.P.E.) Praça Pedro Nunes, 88; 4099-028 Porto, PORTUGAL

Unit for Multidisciplinary Research in Biomedicine, Abel Salazar Institute of Biomedical
Sciences, University of Porto UMIB/ICBAS/UP.

Phone : +351 226 070 331 | +351 91 92 80 199 | Fax : +351 226 070 399

E-mail: paula.jorge@chporto.min-saude.pt; jorgpaula@gmail.com



DOUTORAMENTOS 2017

PHD'S 2017

MR imaging biomarkers in diffuse liver diseases: quantification of fat, water and iron deposits



Manuela França
Radiologista
Diretora do Serviço de
Radiologia

A deposição de gordura (esteatose) e de ferro no parênquima hepático é um achado comum nas doenças hepáticas difusas de diversas etiologias, estando frequentemente associada a diferentes graus de atividade inflamatória e ao desenvolvimento de fibrose e cirrose. A biópsia hepática é o exame-padrão usado na avaliação da presença de esteatose, sobrecarga de ferro, inflamação e fibrose no parênquima hepático. No entanto, não só é uma técnica invasiva e desconfortável para os pacientes, como também é afectada por viés de amostragem e sujeita a grande variabilidade inter- e intra- observador. Consequentemente, foram desenvolvidos biomarcadores de imagem para ultrapassar estas limitações da biópsia hepática. O objectivo principal da minha Tese foi validar um protocolo de Ressonância Magnética (RM) para detectar e quantificar esteatose hepática, deposição de ferro, inflamação e fibrose no fígado, em pacientes com doenças hepáticas difusas. Como objetivos adicionais, os exames de RM abdominal foram usados para quantificar depósitos de ferro noutros tecidos para além do fígado, como o pâncreas, baço e medula óssea dos corpos vertebrais, em pacientes com doenças hepáticas crónicas. Para além disso, num grupo de pacientes com hemocromatose hereditária, foi investigada a relação entre as medidas de ferro nos diferentes tecidos, quantificadas por RM (valores $R2^*$), e as reservas corporais de ferro (total body iron stores, TBIS), quantificadas por flebotomias, avaliando ainda a utilidade das medidas de $R2^*$ para prever e monitorizar as reservas corporais de ferro nestes pacientes.

A investigação desenvolvida concluiu que as medidas de esteatose (PDFF) e de ferro (valores $R2^*$) obtidas com uma sequência de RM multi-eco de gradiente chemical shift encoded, permitem a quantificação simultânea de gordura (fração de gordura, PDFF) e depósitos de ferro (valores $R2^*$) no parênquima hepático, em diversas doenças hepáticas difusas, com elevada acuidade diagnóstica e independentemente da presença concomitante de inflamação ou fibrose hepática. Esta sequência de RM é adquirida em apenas uma única apneia respiratória e pode ser implementada nos protocolos de rotina de RM abdominal. Estas medidas (PDFF e $R2^*$) podem assim ser usadas como biomarcadores de imagem, permitindo a avaliação não invasiva de esteatose e sobrecarga de ferro no parênquima hepático.

Para avaliação das alterações necro-inflamatórias e da fibrose hepática, utilizou-se uma sequência de difusão (DWI) com um modelo de "intra-voxel incoherent motion" (IVIM). Embora alguns parâmetros do modelo IVIM estivessem significativamente correlacionados com a fibrose hepática, estas medidas não demonstraram acuidade diagnóstica suficiente para estadiar a fibrose ou a atividade necro-inflamatória nas doenças hepáticas difusas. Este trabalho concluiu que as medidas de DWI/ IVIM não devem ser usadas como biomarcadores de fibrose ou inflamação hepática.

A investigação das medições de $R2^*$ no fígado, pâncreas, baço e medula óssea sugeriu que, nas doenças hepáticas difusas, a distribuição de ferro nos diferentes tecidos assemelha-se ao padrão de acumulação preferencial de ferro no sistema

mononuclear fagocitário.

Na coorte de pacientes com hemocromatose hereditária, os resultados sugeriram que as reservas corporais de ferro podem ser estimadas a partir dos valores de $R2^*$ do fígado e pâncreas determinados por RM. A confirmarem-se estes resultados, esta nova variável, designada FELIPA (um acrónimo para FERro no PÂncreas e no Fígado), poderá ser uma ferramenta promissora para estimar a gravidade da sobrecarga de ferro nos doentes com hemocromatose hereditária ao diagnóstico, ajudando a prever a duração do tratamento intensivo com flebotomias. Para além disso, as medidas de $R2^*$ do fígado também foram utilizadas para validar os valores de corte da ferritina sérica que são empiricamente usados na monitorização do tratamento de manutenção dos pacientes com hemocromatose hereditária. O valor de ferritina sérica de 160 ng/ml foi o valor de corte com maior precisão para excluir uma re- acumulação significativa de ferro hepático nos pacientes com hemocromatose hereditária em tratamento de manutenção.

Hepatic fat (steatosis) and iron deposits are commonly present in diffuse liver diseases from diverse etiologies, being frequently associated with different grades of liver inflammation and with development of fibrosis and cirrhosis. Liver core biopsy is the reference standard to evaluate steatosis, iron overload, inflammation and fibrosis. However, it is not only invasive and uncomfortable to the patients, as it also suffers from sampling bias and large inter- and intra-observer variability. Consequently, imaging biomarkers have been developed to overcome these limitations. The objective of my Thesis was to validate a Magnetic Resonance (MR) imaging protocol in patients with diffuse liver diseases, to detect and quantify liver steatosis, siderosis, inflammation and fibrosis. As additional objectives, we used MR imaging to evaluate iron accumulation in other abdominal organs besides the liver, such as the pancreas, spleen and vertebra bone marrow, in patients with chronic diffuse liver diseases. Furthermore, in patients with hereditary hemochromatosis, we investigated the relationship between the different tissue $R2^*$ measurements and total body iron stores (TBIS), measured by quantitative phlebotomies, and the usefulness of $R2^*$ measurements for predicting and monitoring iron overload in hereditary hemochromatosis.

We demonstrated that a multi-echo chemical shift encoded MR sequence enables simultaneous measurement of liver fat and iron deposits, in a wide spectrum of diffuse liver diseases. Proton density fat fraction (PDFF) and iron related $R2^*$ values allowed to discriminate, with high accuracy, among the different grades of liver steatosis and siderosis, respectively, regardless concomitant inflammation or fibrosis. This MR sequence is acquired within a single breath-hold and can be implemented in the routine MR evaluation of the liver. These MR measurements can thus be used for the non-invasive assessment of liver steatosis and iron accumulation.

A diffusion weighted imaging (DWI) protocol with an intra-voxel incoherent motion (IVIM) model was used to evaluate liver inflammation and fibrosis. Although some DWI - IVIM parameters were significantly correlated with hepatic fibrosis, they were not accurate enough to stage fibrosis or even the necro-inflammatory activity. Therefore, our results do not support the use of DWI - IVIM parameters as imaging biomarkers for staging of hepatic inflammation and fibrosis.

The investigation of $R2^*$ measurements in the liver, pancreas, spleen and



bone marrow suggested that iron tissue distribution in chronic diffuse liver disorders conveys the general pattern of preferential mononuclear phagocytic system accumulation.

In the cohort of patients with hereditary hemochromatosis, our results suggested that total body iron stores can be estimated by liver and pancreas R2* measurements. If validated, this new variable, designated as FELIPA (an acronym for FErrum in LLiver and Pancreas), appears to be a promising tool to estimate, at diagnosis, the severity of iron burden in hereditary hemochromatosis patients and the expected duration of intensive treatment. Liver R2* measurements were also used to validate serum ferritin cut-offs that are empirically employed to monitor patients with hereditary hemochromatosis during maintenance treatment. Serum ferritin cut-off of 160 ng/ml showed a high accuracy to exclude significant iron re-accumulation in these patients.

Manuela França, Diretora do Serviço de Radiologia

Qualidade da Informação no Processo de Tomada de Decisão em Grupo



Maria Manuel Salazar
Diretora do Serviço de Sistemas
de Informação

Resumo

O Processo Clínico Eletrónico é uma mais valia num ambiente hospitalar, e a implementação da interoperabilidade é crucial para garantir a disponibilização de informação com qualidade a partir do Processo Clínico Eletrónico e garantir a comunicação entre sistemas heterogéneos. No trabalho que apresentamos foi definido um modelo computacional para formalizar o processo de tomada de decisão em grupo, em termos de cenários múltiplos e utilizando agentes inteligentes. Foi avaliada a maturidade do Processo Eletrónico como ponto de partida para melhorar a sua qualidade, assim como potenciar e viabilizar o processo de tomada de decisão em grupo.

No processo de tomada de decisão em grupo, a argumentação tem um papel muito importante. As decisões são tomadas considerando diversos pontos de vista e de perícia dos diferentes participantes, de forma a decidir o caminho que o grupo deve seguir. No entanto, o conhecimento e a crença são normalmente incompletos, contraditórios e sensíveis ao erro, sendo desejável o uso de ferramentas formais para abordar o problema de usar informação incerta e não precisa no raciocínio. Por outro lado, os modelos e o raciocínio baseados, na qualidade têm sido objeto de estudo atualizado na área científica da Inteligência Artificial, em particular devido à necessidade de oferecer ajuda nos processos de tomada de decisão. Neste doutoramento, o problema foi tratado através do uso de uma linguagem de programação em lógica estendida, em que a qualidade da informação é obtida

a partir de programas lógicos ou teorias. Foi definido um modelo computacional para formalizar o processo de tomada de decisão em grupo em termos de cenários múltiplos, também definidos como programas em lógica ou teorias, em que o cenário mais apropriado é aquele em que a qualidade da informação é maior.

O Processo Clínico Eletrónico (PCE) é, sem dúvida, uma mais valia num ambiente hospitalar, tornando-se indispensável nos hospitais onde está implementado, trazendo benefícios tanto para os profissionais de saúde como para os pacientes. Posto isto, e sendo de extrema importância assegurar que este sistema esteja atualizado, apresente as melhores funcionalidades e seja de fácil utilização, de modo a auxiliar o trabalho dos profissionais.

Neste trabalho foi feita uma avaliação do PCE implementado no Centro Hospitalar do Porto (CHP). No contexto do PCE do CHP, foram desenvolvidas avaliações de usabilidade ao sistema através de questionários e do método heuristic walkthrough., Recorreu-se igualmente a um modelo de avaliação de registos médicos eletrónicos, o Electronic Medical Record Adoption Model (EMRAM) para analisar o nível do corrente PCE. Além de tornar possível a averiguação do atual estado do PCE implementado no CHP, foi igualmente possível obter uma visão do que ainda se pode progredir. Posteriormente, foi efetivada uma análise SWOT com o intuito de adquirir informação mais precisa nos aspetos a alterar no PCE. Com base neste estudo, o CHP passa a ter conhecimento do estado atual do PCE implementado, das suas fragilidades, bem como das potencialidades que podem vir a ser exploradas.


Questões de investigação

Neste trabalho foram seguidas as metodologias de investigação “Ação-Investigação” e “estudo de casos”. Procurou-se responder às seguintes questões de investigação. A utilização do PCE garante uma melhor qualidade de informação, permitindo uma melhor qualidade de diagnóstico e conduzindo a uma redução do número de erros médicos? Em ambiente real, é possível avaliar o desempenho, a segurança e a usabilidade do PCE? Pode o PCE ter um papel crucial na tomada de decisão no tratamento de doentes? Como implementar, em ambiente real, a interoperabilidade na saúde?

Resultados

Foram apresentadas as seguintes respostas. A consciência do nível de maturidade do sistema PCE é vital. A avaliação da maturidade do PCE mostrou ser uma excelente ferramenta, que forneceu informações úteis para melhorar a qualidade do PCE. Na escala do HIMSS, composta por 7 escalas, o PCE do CHP foi colocado na escala 6. Os resultados permitiram identificar uma série de pontos fortes e pontos fracos.





Endereçou-se o problema de avaliar a qualidade de informação e o grau de confiança associados ao PCE. A interoperabilidade é essencial para a resolução de problemas de decisão em grupo. Vários dos interesses de investigação na tecnologia de agentes inteligentes são de grande utilidade e interesse para serem aplicados nesta área. Avaliar a qualidade da informação associada ao PCE também é crucial para o processo de tomada de decisão em grupo. O uso de Sistemas Multiagente (SMA) em problemas de interoperabilidade constitui uma oportunidade de pesquisa significativa para melhorar a comunicação entre sistemas heterogéneos e mostrou ser um facilitador. O HL7 foi identificado como o padrão mais comum para a interoperabilidade entre sistemas de informação na saúde.

Conclusões e Trabalho Futuro

Para viabilizar e potenciar a decisão em grupo, é necessário ter um PCE como fonte de informação. A informação está dispersa num vasto ecossistema de aplicações. Para isso torna-se importante avaliar a sua maturidade, assim como potenciar a intervenção de melhoria, com recurso à interoperabilidade e à avaliação da qualidade da informação que disponibiliza. O uso da norma HL7 e dos Sistemas Multiagente (SMA) em problemas de interoperabilidade e de decisão em grupo mostrou ser facilitador. A avaliação da qualidade de informação associada ao PCE utilizando um modelo que soluciona o problema com base na prova formal foi crucial para o processo de tomada de decisão em grupo. A avaliação do PCE mostrou ser uma excelente ferramenta, que forneceu informações úteis para melhorar a qualidade do PCE, atendendo ao contexto clínico, crítico e complexo em que essa informação é produzida.

No futuro, pretende-se afinar o processo de avaliação da qualidade da informação e do grau de confiança associados ao PCE, assim como melhorar a maturidade do PCE para atingir o último patamar da escala do HIMSS. Um hospital avaliado na escala 7 deve demonstrar uma superior implementação e utilização de sistemas de informação na saúde, resultantes de uma verdadeira partilha, troca de informações e entrega imediata de dados do paciente para melhorar o desempenho dos processos, a qualidade dos cuidados e a segurança. Serão desenvolvidos sistemas inteligentes para viabilizar a participação de agentes inteligentes em reuniões de grupo dos serviços hospitalares.

Maria Manuel Salazar, Diretora do Serviço de Sistemas de Informação

FACTOS FACTS

99

ESTUDANTES INTERNACIONAIS /
INTERNATIONAL STUDENTS

7

CURSOS DEFI PARA A INVESTIGAÇÃO / DEFI COURSES FOR RESEARCH

- 1 BOAS PRÁTICAS CLÍNICAS / GOOD CLINICAL PRACTICES
- 3 SPSS /SPPS
- 2 BIBLIOTECA DIGITAL / DIGITAL LIBRARY
- 1 GESTÃO DE REFERÊNCIAS / REFERENCE MANAGEMENT

NOTÍCIAS NEWS

CHP - PRÉMIOS SOLLARI ALLEGRO 2017 / CHP - SOLLARI ALLEGRO AWARDS 2017

INVESTIGADORES / RESEARCHERS

1.º / 1st - LUÍS MAIA, MD, PhD, SERVIÇO DE NEUROLOGIA / DEPARTMENT OF NEUROLOGY

2.º / 2nd - RICARDO TAIPA, MD, UNIDADE DE NEUROLOGIA / UNIT OF NEUROPATHOLOGY

MENÇÃO HONROSA / HONORABLE MENTION - ERNESTINA SANTOS, MD, SERVIÇO DE NEUROLOGIA / DEPARTMENT OF NEUROLOGY

ENSINO, FORMAÇÃO E INVESTIGAÇÃO / EDUCATION, TRAINING AND RESEARCH

1.º / 1st - SERVIÇO DE OFTALMOLOGIA / DEPARTMENT OF OPHTHALMOLOGY

2.º / 2nd - CENTRO DE GENÉTICA MÉDICA / CENTER FOR MEDICAL GENETICS

NEWSLETTER DE INVESTIGAÇÃO / RESEARCH NEWSLETTER

GABINETE COORDENADOR DA INVESTIGAÇÃO / OFFICE OF RESEARCH COORDINATION

COORDENAÇÃO DA NEWSLETTER / NEWSLETTER COORDINATION: José Manuel Pereira

REGISTOS CIENTÍFICOS/ SCIENTIFIC RECORDS: Andrea Buschbeck

CAPA / COVER: Classic front of Hospital de Santo António

AUTOR DA FOTOGRAFIA DE CAPA / COVER PHOTOGRAPHY AUTHOR: José Amaral Bernardo, CHP

CONTEÚDO E DESIGN / DESIGN AND CONTENT: Andrea Buschbeck

DEFI

DIRETORA / DIRECTOR: Luísa Lobato

ADMINISTRADORA HOSPITALAR / ADMINISTRATION AND SENIOR FINANCIAL MANAGEMENT: Paula Guimarães

ENFERMEIRO SUPERVISOR / NURSING SUPERVISOR: António Manuel Silva



DEFI

DEPARTAMENTO DE ENSINO, FORMAÇÃO E INVESTIGAÇÃO
CENTRO HOSPITALAR DO PORTO

Visite o nosso website:

<http://www.chporto.min-saude.pt/ver.php?cod=0K0C>