

# DEFI

## NEWS



# DEEFI

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

# Bem-vindo à edição de maio de 2018

## Welcome to the May 2018 edition



José Manuel Pereira  
Técnico de Radiologia  
Gabinete Coordenador  
da Investigação - DEFI

Nesta edição da DEFI NEWS, ficará a conhecer um pouco mais sobre as atividades científicas desenvolvidas na instituição.

Por definição, uma doença rara é uma patologia que afeta um pequeno número de pessoas à escala global. Apesar de raras, na sua maioria afetam consideravelmente a qualidade de vida dos indivíduos que dela padecem. A comissão europeia dedicou uma especial atenção a este tema criando as redes europeias de referência (ERN), com o objetivo de juntar as sinergias dos diversos centros europeus que se dedicam ao tratamento destas doenças, incrementar a qualidade dos cuidados, partilha de instalações e equipamentos e desenvolvimento da investigação. O CHP integra atualmente seis ERN. Nesta edição iniciamos a divulgação das mesmas.

Revelamos mais dois exemplos da investigação de excelência que é produzida pelos nossos profissionais. Dois trabalhos de investigação no âmbito de curso de doutoramento em áreas importantes da nossa atividade assistencial.

Temos novidades ao nível dos recursos disponibilizados pela biblioteca que vêm facilitar a tarefa de quem deles necessita.

Boas pesquisas!

In this edition of DEFI NEWS, you will learn more about the scientific activities developed at the institution.

By definition, a rare disease is a pathology that affects a small number of people on a global scale. Although rare, most of them considerably affect the quality of life of the individuals who suffer from it. The European Commission has given special attention to this issue by creating European reference networks (ERN), with the aim of bringing together the synergies of the various European centers dedicated to the treatment of these diseases, increasing the quality of care, sharing facilities and equipment and developing research. The CHP currently is a member of six ERN. In this edition, we begin to disclose them.

We reveal two more examples of excellence of research produced by our professionals. Two research projects within the PhD course in important areas of our care activity.

We have news at the level of resources made available by the library that facilitate the task of those who need them.

Good research!

# DOCTORAMENTOS PHD'S

## Prophylaxis, diagnosis and treatment of prosthetic joint infections



Ricardo Sousa  
Ortopedista

A infecção é provavelmente a complicação mais temível após a realização de uma artroplastia. É indiscutivelmente fonte de significativo impacto sobre o estado de saúde do doente, e sua qualidade de vida.

A profilaxia é desafiante pois a presença do implante reduz significativamente o número de bactérias necessário para causar infecção pois não existe nenhuma medida isolada completamente eficaz. O próprio doente como fonte de contaminação bacteriana endógena, foi o nosso foco de atenção. Estudamos o estado de portador de *S. aureus* bem como a bacteriúria assintomática pré-operatória. Embora tenhamos encontrado maiores taxas de infecção nestes doentes, não foi demonstrada qualquer vantagem do tratamento pré-operatório.

Distinguir entre falência séptica e asséptica é muitas vezes difícil. Não há nenhuma modalidade de diagnóstico 100% exata. Propusemo-nos refinar a capacidade diagnóstica da artrocentese e subsequente exame do líquido sinovial, estudando exaustivamente os biomarcadores nele existentes. Além da contagem diferencial de leucócitos, concentramo-nos em moléculas simples, generalizadamente disponíveis e baratas que poderiam facilmente fazer a transição para a prática clínica, como a proteína C-reativa sinovial e a Adenosina-deaminase e demonstramos que podem aumentar significativamente a nossa capacidade diagnóstica.

Tratar infecções periprotésicas é frequentemente pouco gratificante dado que os resultados têm sido tradicionalmente desfavoráveis. Procuramos validar uma abordagem racional e baseada na evidência, tratando os casos infetados estritamente de acordo com um protocolo pré-determinado que provou oferecer melhorias significativas nas taxas de sucesso do tratamento em relação à abordagem ad hoc.

Prosthetic joint infection is probably the most dreadful complication after total joint arthroplasty. It is indisputably a source of significant deleterious impact on a patient's health status and quality of life.

Prophylaxis is challenging because the implant greatly reduces the number of bacteria needed to cause infection and there is no single measure completely effective. The patient itself as a source of bacterial endogenous contamination was the focus of our attention. We studied patient's *S. aureus* carrier state as well as preoperative asymptomatic bacteriuria. Although we did find an increased rate of infection in this subgroup of patients we were unable to show an advantage of preoperative treatment.

Distinguishing between septic and aseptic failure is often difficult. There is no 100% accurate diagnostic modality. Definitive diagnosis relies on the combined interpretation of several different parameters. We proposed to further refine the diagnostic accuracy of preoperative joint aspiration by more exhaustively studying synovial fluid biomarkers. In addition to leukocyte count and differential, we focused on simple, readily available and inexpensive molecules that could easily make the transition into clinical practice such as synovial C-reactive protein and Adenosine Deaminase and found they could greatly enhance our preoperative diagnostic accuracy.

Treating prosthetic joint infections is often unrewarding as the results have been traditionally unfavorable. We sought to validate a rational and evidence-based approach by treating infected cases strictly according to a predetermined protocol. This proved to offer significantly better results compared to an ad hoc approach.

O Prof. Doutor Ricardo Sousa é Assistente de Ortopedia no Serviço de Ortopedia do CHP e Assistente Convidado de Ortofisiatria no ICBAS, UP. Doutorou-se em Ciências Médicas no ICBAS, UP, sob a orientação do Prof. Doutor António Oliveira.

Prof. Ricardo Sousa is Assistant of Orthopedics at the Department of Orthopedics of CHP and Assistant Professor of Orthopedics at ICBAS, UP. He obtained the PhD in Medical Sciences at ICBAS, UP, under the supervision of Prof. António Oliveira.

.....

# Neuroinflammation in the progression of young and late onset Alzheimer's disease: a multimodal analysis



Ricardo Taipa  
Neurologista

A doença de Alzheimer (DA) é uma doença crónica neurodegenerativa e a causa mais frequente de demência. Múltiplas linhas de investigação continuam a suportar o conceito da agregação de amiloide beta como o evento inicial e essencial para a patologia da DA. Contudo, o que causa exatamente a DA continua por se perceber, principalmente na forma mais comum da doença - a esporádica ou de início tardio (> 65 anos).

A inflamação associada à neurodegeneração tem sido implicada na patogénese da DA. Por outro lado, o próprio envelhecimento está associado a alterações no sistema neuroimune. O nosso grupo tenta perceber o papel da idade na interação entre neuroinflamação e patofisiologia da DA. Isto permitirá interpretar melhor os biomarcadores associados à doença assim como decidir melhor as futuras abordagens terapêuticas. Os trabalhos foram divididos em estudos patológicos post mortem e estudos clínicos, envolvendo diferentes laboratórios e grupos de investigação (CHP, incluindo Serviços de Neurologia e Neurorradiologia, Unidade de Neuropsicologia, Serviço de Imunologia e Banco Português de Cérebros da Unidade de Neuropatologia; Instituto de Investigação em Ciências da Vida e Saúde da Universidade do Minho, Manchester Brain Bank). O estudo patológico de amostras de cérebro de doentes com DA, mostrou que os marcadores de neuroinflamação têm características próprias na DA (1) e que a neuroinflamação é mais marcada na substância branca cerebral nos doentes mais jovens (2). No estudo clínico prospectivo (que continua) estabelecido no CHP, analisou-se inicialmente o perfil de citocinas (pequenas proteínas que têm um papel determinante na indução e manutenção da neuroinflamação) do líquido cefalorraquidiano e a sua relação com as características clínicas. Verificamos que os níveis de citocinas pro- e anti-inflamatórias estavam aumentados nos doentes com DA e que se correlacionavam com melhor prognóstico clínico (3). Verificamos ainda que

algumas citocinas se correlacionavam com a idade. Estes dados reforçam o papel da idade como modelador na inflamação associada à DA e que a inflamação neste contexto não é exclusivamente prejudicial ou benéfica. Esperamos que o estudo deste equilíbrio em diferentes idades permita uma melhor compreensão da eficácia de tratamentos, nomeadamente relacionados com terapêuticas imunológicas, em futuros ensaios clínicos.

.....

Alzheimer's disease (AD) is a chronic neurodegenerative disorder and is the most common cause of dementia. Multiple lines of research still support A $\beta$  aggregation as the critical step that initiates AD pathology. However, what exactly causes AD still to be determined, particularly in the sporadic or late-onset AD (> 65 years).

Neuroinflammation has been linked to AD pathogenesis. Aging is also associated with dysregulation of the neuroimmune system. We try to understand the age dependent relationship between neuroinflammation and the underlying biology of AD. This will help to interpret disease biomarkers and to promote the best treatment for different clinical AD phenotypes. The work was divided in post mortem pathological and clinical studies, involving different laboratories and research groups (Centro Hospitalar do Porto, including the Neurology Department, Neurorradiology Department, Neuropsychology Unit, Immunology Department and the Portuguese Brain Bank of the Neuropathology Unit; the Life and Health Sciences Research Institute of University of Minho and the Manchester Brain Bank). The study of inflammatory markers in brain tissue of different Brain Banks donators showed that AD have specifically neuroinflammatory patterns (1) and neuroinflammation is more prominent in the white matter in the early onset group (2). In the prospective clinical cohort study (ongoing) established in the CHP, the initial approach focused on the study of cytokines (small proteins with a key role in the induction and maintenance of neuroinflammation) in the CSF and their correlation with clinical characteristics. We found that pro- and anti-inflammatory cytokines are increased in CSF Alzheimer's disease patients and correlate with better clinical outcome (3). Additionally,

some cytokines correlate with age. These studies reinforce the importance of aging as a modulator factor in sporadic AD associated inflammation and highlight the idea that inflammation in this context is not exclusively detrimental or beneficial. We think that the study of this delicate balance in the different ages will be important to understand treatment efficacy, namely immunotherapeutic approaches, in clinical trials.

- (1) Patterns of Microglial Cell Activation in Alzheimer Disease and Frontotemporal Lobar Degeneration. Taipa R, Brochado P, Robinson A, Reis I, Costa P, Mann DM, Melo Pires M, Sousa N. *Neurodegener Dis.* 2017;17(4-5):145-154.
- (2) Inflammatory pathology markers (activated microglia and reactive astrocytes) in early and late onset Alzheimer disease: a post mortem study. Taipa R, Ferreira V, Brochado P, Robinson A, Reis I, Marques F, Mann DM, Melo-Pires M, Sousa N. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2017 (Epub Head of Print)
- (3) Pro- and anti-inflammatory cytokines are increased in CSF of mild to moderate Alzheimer's disease patients and correlate negatively with cognitive decline. Taipa R, , das Neves SP, Sousa AL, Fernandes J, Pinto C, Correia AP, Santos E, Pinto PS, Carneiro P, Santos D, Costa P, Alonso I, Marques F, Cavaco S, Sousa N. (manuscript under submission)

O Prof. Doutor Ricardo Taipa é Assistente de Neurologia e Neuropatologia e trabalha na Unidade de Neuropatologia, CHP. É Assistente Convidado de Neuroanatomia do ICBAS, UP e doutorou-se no Instituto de Investigação em Ciências da Vida e da Saúde da Universidade do Minho sob a orientação do Prof. Doutor Nuno Sousa e do Prof. Doutor Manuel Melo Pires.

Prof. Ricardo Taipa is Assistant Neurologist and Neuropathologist at Neuropathology Unit, CHP. He is Assistant Professor of Neuroanatomy at ICBAS, UP and he obtained the PhD at the Life and Health Sciences Research Institute, University of Minho, under the supervision of Prof. Nuno Sousa and Prof. Manuel Melo Pires.

# REDES EUROPEIAS DE REFERÊNCIA

## EUROPEAN REFERENCE NETWORK

### Doenças Hereditárias do Metabolismo - MetabERN

#### Hereditary Metabolic Disorders - MetabERN



Esmeralda Martins  
Pediatra

As Doenças Hereditárias do Metabolismo (DHM) constituem um grupo vasto e complexo de patologias, com uma relevância crescente na medicina atual. Estão descritas mais de 900 doenças que são individualmente raras, isto é, por terem prevalência inferior a 1/2000, e estão com frequência associadas a risco de vida e/ou invalidez crónica.

A Rede Europeia de Doenças Hereditárias do Metabolismo (MetabERN), onde o Centro de Referência Nacional na área das Doenças Hereditárias do Metabolismo do Centro Hospitalar do Porto (CHP) está incluído, é constituída por 69 Prestadores de Cuidados de Saúde Certificados, endossados pelos Ministérios da Saúde de 18 países da Comunidade Europeia.

Centrada nas pessoas afetadas com DHM, a MetabERN tem por missão divulgar conhecimentos e boas práticas de forma a melhorar a prevenção, o diagnóstico, o atendimento e acesso ao tratamento neste grupo numeroso e complexo de doenças raras. Ao promover o diálogo e a partilha de experiência interdisciplinar e interinstitucional pretende uniformizar as diretrizes de cuidados e práticas, melhorar todos os aspetos da cadeia de assistência e permitir a possibilidade de cuidados altamente especializados. Neste contexto, a investigação e inovação em ciência médica e tecnologias de saúde, a transferência de conhecimento e a educação especializada de profissionais e pacientes são também fundamentais.

Pela sua complexidade e elevado número de patologias, a MetabERN é composta de 7 sub-redes, cada uma cobrindo um grupo diferente de doenças metabólicas:

1. Aminoácidos e ácidos orgânicos
2. Citopatias mitocondriais
3. Metabolismo hidratos de carbono e oxidação de ácidos gordos

4. Doenças lisossomais de sobrecarga
5. Doenças dos Peroxissomas
6. Defeitos congénitos da glicosilação
7. Distúrbios dos Neurotransmissores

O CHP tem atividade preferencial nos subgrupos 1, 4 e 6, mas também colabora em programas transversais comuns a todas as sub-redes.

Esmeralda Martins e Dulce Quelhas, são as representantes do Centro de Referência em Doenças Hereditárias do Metabolismo do CHP na MetabERN.

.....

Inborn Errors of Metabolism (IEM) comprises a vast and complex group of pathologies, with increasing relevance in current medicine. More than 900 diseases are described that are individually rare, that is, as they have a prevalence of less than 1/2000, and are often associated with life-threatening and / or chronic disability.

The European Reference Network for Hereditary Metabolic Diseases (MetabERN), where the National Reference Center for Metabolic Diseases of the Centro Hospitalar do Porto (CHP) is included, gathers 69 Certified Healthcare Providers, endorsed by the Ministries of Health of 18 countries of the European Community.

Focused on patients affected by IEM, MetabERN's mission is to disseminate knowledge and good practices with the main goal to improve prevention, diagnosis and access to treatment in this large and complex group of rare diseases. By promoting dialogue and sharing of interdisciplinary and inter institutional experience, it aims to standardize care and practice guidelines, improve all aspects of the care chain, and allow the possibility of highly specialized care. In this context, research and innovation in medical science and health technologies, knowledge transfer and specialized education of patient professionals are also key.

Due to its complexity and high number of pathologies, MetabERN is composed of 7 sub nets, each covering a different group of metabolic diseases:

1. Amino acids and organic acids
2. Mitochondrial disorders
3. Carbohydrate Metabolism and Fatty Acid Oxidation
4. Lysosomal storage diseases
5. Peroxisome Diseases
6. Congenital glycosylation disorders
7. Neurotransmitter Disorders

CHP has a preferential activity in subgroups 1, 4 and 6, but also collaborates on cross-cutting Work-packages common to all sub nets.

Esmeralda Martins and Dulce Quelhas, as team members of National Reference Center for Metabolic Diseases, are CHP representatives in MetabERN.

A Prof.<sup>a</sup> Doutora Esmeralda Martins é Assistente Graduada de Pediatria no Serviço de Pediatria do Centro Materno-Infantil do Norte Dr. Albino Aroso, CHP. É Professora Auxiliar Convidada de Pediatria do ICBAS, UP e desenvolve a sua atividade de investigação em doenças hereditárias do metabolismo na Unidade Multidisciplinar de Investigação Biomédica, ICBAS-CHP.

Prof. Esmeralda Martins is Consultant of Pediatrics in the Department of Pediatrics of the Centro Materno-Infantil do Norte Dr. Albino Aroso, CHP. She is Assistant Professor of Pediatrics at ICBAS, UP and develops her research activity on hereditary metabolic diseases at the Unit for Multidisciplinary Research in Biomedicine, ICBAS-CHP.



# BIBLIOTECA CHP

## CHP LIBRARY

### O Serviço de Descoberta The Discovery Service



Deolinda Mota  
Bibliotecária

Em 2018 foi introduzida inovação na Biblioteca Digital do CHP - o Serviço de Descoberta.

Integrada no DEFI, a Biblioteca do CHP tem procurado evoluir na disponibilidade dos recursos remotos e redução de periódicos em suporte físico, possibilitando ampla difusão do investimento nesta área. O CHP assina uma ferramenta designada de Serviço de Descoberta, que permite a gestão do acesso e a pesquisa integrada em inúmeras fontes de informação fidedignas de ciências de saúde.

Com este recurso melhoramos muito a possibilidade de informar a comunidade do CHP sobre os serviços prestados e os recursos bibliográficos disponíveis.

Considerando que a plataforma foi personalizada de acordo com as áreas de interesse do hospital e de encontro às necessidades dos utilizadores da Biblioteca, investiu-se para que internamente o Serviço de Descoberta se encontrasse acessível em todo o CHP via Portal Interno.

O serviço também se designa por “Biblioteca Digital” e estamos a diligenciar a possibilidade do acesso remoto através do meuPortal.

Quais os principais objetivos que nortearam esta construção?

- Tornar a pesquisa e a recuperação de informação mais eficaz e eficiente;
- Prestar um serviço de excelência para respostas com rapidez e credibilidade, para suporte à prática e decisão clínicas e investigação.

Que sugestões demos à equipa de suporte internacional e como implementamos as nossas propostas?

- Ligação a mais fontes de informação relevantes e exclusão de outras sem afinidade com as ciências da saúde;
- Adaptação da interface de pesquisa predefinida,

tornando-a mais amigável e intuitiva, de modo a agilizar todo o processo de pesquisa e recuperação de informação;

- Criação de um formulário “em linha”, para que, no momento da pesquisa e obtenção de resultados sem acesso ao texto integral, o mesmo se apresente já pré preenchido com os vários metadados: DOI, PMID, Título, Publicação, Autor, etc., e formatado para pedidos diretos à Biblioteca.

Como resultado do trabalho desenvolvido, obteve-se uma interface única e consistente com um ponto de acesso integrado.

Sem que o utilizador se esforce, a inovação permite intuitivamente a realização de pesquisas (simples e avançada) em conteúdos pré definidos, de recursos subscritos e em livre acesso na Web.

O Serviço Descoberta atende às necessidades dos utilizadores menos familiarizados com as técnicas de pesquisa e às dos utilizadores mais experientes que já dominam outras plataformas.

.....

Innovation in the Digital Library of CHP was introduced during 2018 - the Discovery Service.

Integrated in DEFI, the CHP Library searches the development of remote resources, trying to reduce periodicals in physical support and allowing wide diffusion of the investment in this area.

The CHP signs a tool designated by Discovery Service, which enables access management and integrated research in numerous reliable health science information sources. With this feature, we greatly improved the possibility of informing the CHP community about the services provided and the bibliographic resources available.

Considering that the platform was customized according to the areas of interest of the hospital and meeting the needs of the users of the Library, the Discovery Service is internally accessible throughout the CHP via the Internal Portal. The service is also called “Digital Library” and we are working on the possibility of remote access through meuPortal.

What were the main objectives that guided this construction/action/project?

- Make research and information retrieval more effective and efficient;
- Provide a service of excellence for answers with greater speed and credibility, to support clinical practice and decision making and research.

What suggestions have we given to the international support team and how do we implement our proposals?

- Link to more relevant sources of information and exclusion of others without affinity with the health sciences;
- Adapting the predefined search interface, making it more user-friendly and intuitive, in order to streamline the entire information retrieval and retrieval process;
- Creation of an online form, so that, at the moment of searching and obtaining results without access to the full text, it is already pre-filled with the various metadata: DOI, PMID, Title, Publication, Author, etc. ., and formatted for direct requests to the Library.

As a result of the work developed, a unique and consistent interface with an integrated access point was obtained. Without the user striving, innovation intuitively enables simple (and advanced) searches on pre-defined content, subscribed resources and free access on the Web. The Discovery Service meets the needs of users less familiar with search techniques as well as the more experienced users who already dominate other platforms.

A Dr.<sup>a</sup> Deolinda Mota é a Bibliotecária Responsável pela Biblioteca do CHP. Após a sua especialização em Ciências Documentais na Faculdade de Letras da UP, tem desenvolvido trabalho específico na área da biblioteconomia.

Dr. Deolinda Mota is the Librarian responsible for the CHP Library. After her specialization in Documentary Sciences at the Faculty of Arts of the UP, she has developed specific work in the area of library economy.

# FACTOS FACTS

245

Artigos Indexados na Pubmed/Medline em 2017  
2017 Indexed papers in Pubmed/Medline

703,72

Fator de Impacto Total em 2017  
2017 Total Impact Factor

27%

Artigos publicados em revistas do primeiro quartil  
Papers published in journals of first-quartile

14,3%

Artigos publicados em revistas com Factor de Impacto superior a 5  
Papers published in Journals with Impact Factor higher than 5

## NOTÍCIAS NEWS

O CHP, através do seu investigador Luís Maia, integra o projeto europeu KEEP CONTROL, liderando o sub-projeto *"How does peripheral neuropathy affect gait and balance in PD?"*

The CHP, through its researcher Luís Maia, integrates the european project KEEP CONTROL, leading the subproject *"How does peripheral neuropathy affect gait and balance in PD?"*

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

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>