

# Os três finalistas da 5.<sup>a</sup> edição do Prémio AIDFM-CETERA

Ana Catarina Elias, interna de Medicina Interna, foi a grande vencedora da 5.<sup>a</sup> edição do Prémio AIDFM-CETERA. O anúncio foi feito durante a sessão de encerramento do XII Congresso Novas Fronteiras em Medicina Cardiovascular, que decorreu em fevereiro. Em 2.<sup>o</sup> lugar ficou o cardiologista Tiago Pereira da Silva e em 3.<sup>o</sup> o trabalho de Tiago Laundos dos Santos. Esta edição do Prémio ficou marcada por ter sido a que registou o maior número de candidaturas. Ao todo, foram submetidos a prémio 25 artigos, que englobavam 186 autores, de 3 universidades e 8 hospitais. Aqui se publicam os resumos dos trabalhos distinguidos.

## The ratio of furosemide dosage to urinary sodium concentration predicts mortality in patients with chronic stable heart failure



**ANA CATARINA ELIAS**  
INTERNA DO 3.<sup>o</sup> ANO DE MEDICINA INTERNA  
DO CHUSJ

O artigo "The ratio of furosemide dosage to urinary sodium concentration predicts mortality in patients with chronic stable heart failure" foi um trabalho realizado por vários elementos que integram a consulta de Medicina Interna – Insuficiência Cardíaca do Centro Hospitalar Universitário de São João (CHUSJ). O trabalho iniciou-se há bastante tempo com a colheita de dados e foi publicado em outubro de 2021, na revista *Polish Archives of Internal Medicine*.

O estudo partiu de duas premissas – por um lado, que a resistência a diuréticos traduz comprovadamente um mau prognóstico nos doentes com insuficiência cardíaca (IC), e, por outro lado, que essa resistência a diuréticos é um fenómeno muito difícil de traduzir em termos práticos, de modo a ser útil na prática clínica do quotidiano. Por esse motivo, houve um interesse recente naquilo que

se denomina de "métricas de resistência a diuréticos" – essas "métricas" não são mais do que indicadores indiretos desse fenómeno.

Foi estudada a população de doentes com IC seguida na consulta de Medicina Interna – Insuficiência Cardíaca do CHUSJ (um total de 283 doentes), ao longo de 5 anos. O marcador prognóstico avaliado foi a mortalidade aos 5 anos. Os resultados mostraram que os doentes medicados com elevada dose de diurético (> 80 mg/dia) e que concomitantemente apresentavam baixa excreção de sódio urinário (< 80 mEq/L) apresentavam um prognóstico francamente pior do que o grupo oposto – baixa dose de diurético (< 80 mg/dia), e elevada excreção de sódio (> 80 mEq/L) – (HR de 4.15; 95% IC, 2.31-7.45). Transformando os resultados referidos num rácio, os doentes com rácio de dose de furosemida para concentração de sódio urinário maior (cut-off de 0.8), ou seja, os doentes que necessitam de maior dose de diurético para excretar uma mesma quantidade de sódio, apresentam uma probabilidade de morrer três vezes superior ao final de 5 anos.

O rácio criado representa uma métrica de resistência a diuréticos e apresenta correlação com o prognóstico nos doentes com IC em fase estável. O nosso trabalho alinha-se com a literatura atual, que estabelece a resistência a diuréticos como marcador de mau prognóstico nos doentes com IC, e este tópico de investigação tem franca relevância quando se considera que até 30% dos doentes com IC apresentam algum grau de resistência a diuréticos e que este número é provavelmente subestimado pela dificuldade em definir adequadamente o fenómeno. Além disso, foi o primeiro estudo de que temos conhecimento a avaliar o impacto da excreção de sódio urinário nos doentes com IC em fase estável, pelo que trouxe novidade à IC nesse contexto.

Pensamos ter aberto a porta a mais um modo de estratificar os doentes com IC facilmente aplicável na prática – apenas com colheita de urina ocasional e conhecimento de dose diária de diurético – e o nosso estudo pode inclusivamente ter potencial para ajudar a determinar a dose ótima de diurético para cada doente, que é um desafio do nosso dia-a-dia.

Foi com grande contentamento que vimos o nosso trabalho ser premiado pela AIDFM-CETERA como Best

Scientific Article Award 2021. Em nome de todos os autores e dos elementos da consulta fica um agradecimento pelo reconhecimento e a garantia de que continuaremos a nossa investigação neste campo de conhecimento que nos é tão querido.

## The proinflammatory soluble CD40 ligand is associated with the systemic extent of stable atherosclerosis



**TIAGO PEREIRA-DA-SILVA**  
CARDIOLOGISTA DO CHULC

O estudo "The proinflammatory soluble CD40 ligand is associated with the systemic extent of stable atherosclerosis" envolveu um esforço multi-institucional, que incluiu o Serviço de Cardiologia do Hospital de Santa Marta

(CHULC), a NOVA Medical School | Faculdade de Ciências Médicas da Universidade NOVA de Lisboa, o Instituto de Medicina Molecular João Lobo Antunes e o Departamento de Engenharia e Ciências Nucleares, Instituto Superior Técnico da Universidade de Lisboa e o estudo a a "e de u rojeito mais amplo, que visa avaliar os mecanismos subjacentes à expressão da aterosclerose num território isolado (uniterritorial) ou em múltiplos territórios em simultâneo (multiterritorial ou polivascular).

A doença multiterritorial é particularmente relevante para a prática clínica por ser frequente e por se associar a um elevado risco de mortalidade e a substancial morbilidade. No entanto, os mecanismos que regulam a extensão sistémica da aterosclerose a um ou mais territórios não são ainda bem conhecidos. Considerando o papel que a inflamação tem na aterogénese, em particular o ligando solúvel do CD40 (sCD40L), avaliamos se os níveis de sCD40L estão associados à presença de aterosclerose uniterritorial ou multiterritorial e à gravidade da aterosclerose em diferentes territórios.

Recrutámos prospectivamente 5 grupos de participantes: controlo (sem aterosclerose), com aterosclerose uniterritorial (coronária), com aterosclerose coronária e dos membros inferiores, com aterosclerose coronária e carotídea e com aterosclerose coronária, dos membros inferiores e carotídea. Os níveis de sCD40L diferiram entre os grupos, tendo sido mais altos na presença de aterosclerose simultânea coronária e dos membros inferiores; a aterosclerose multiterritorial envolvendo estes dois territórios foi um preditor independente dos níveis de sCD40L. Por outro lado, os níveis de sCD40L correlacionaram-se de forma positiva com o número de lesões obstrutivas dos membros inferiores, enquanto a revascularização arterial prévia dos membros inferiores se associou a níveis mais baixos de sCD40L.

Estes resultados fornecem pistas relativamente aos mecanismos associados à expressão da aterosclerose multiterritorial, em particular o nível de ativação inflamatória relacionada com o sCD40L. Por outro lado, o sCD40L poderá ser um marcador que permita estratificar de forma não invasiva a carga de aterosclerose sistémica.

O prémio atribuído pela AIDFM-CETERA foi uma honra para todo o grupo de trabalho e um estímulo para dar continuidade a esta linha de investigação, que envolve diferentes instituições.

## Consistent long-term therapeutic efficacy of human umbilical cord matrix-derived mesenchymal stromal cells after myocardial infarction despite individual differences and transient engraftment



**TIAGO L. LAUNDOS E DIANA S. NASCIMENTO**

INST. CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR (ICBAS),  
INST. INVESTIGAÇÃO E INOVAÇÃO EM SAÚDE (I3S) E  
INST. NACIONAL DE ENGENHARIA BIOMÉDICA (INEB)

As doenças cardiovasculares são a principal causa de morte no mundo, sendo responsáveis por mais de 30% da mortalidade global. Nas últimas décadas, o rápido diagnóstico e a aplicação generalizada da terapia de reperfusão em pacientes com enfarte agudo de miocárdio (EAM) têm contribuído para uma redução na mortalidade hospitalar. No entanto, uma significativa proporção destes doentes evolui para insuficiência cardíaca com disfunção ventricular, a qual está associada a uma mortalidade elevada a médio-longo prazo. Para estes doentes, a única alternativa são os dispositivos de assistência ventricular e o transplante cardíaco, para o qual a necessidade ultrapassa largamente a disponibilidade de órgãos.

Nos últimos 20 anos, a medicina cardiovascular assistiu à emergência de estudos pré-clínicos e clínicos que investigam o potencial das terapias celulares para preservar a função ventricular e mitigar a remodelagem cardíaca após EAM. Estes estudos, de uma forma geral, mostraram que esta é uma estratégia segura para os pacientes. No entanto, não existe ainda evidência consistente quanto à sua contribuição para um benefício funcional consistente em ensaios clínicos.

Mecanicamente, os efeitos biológicos da terapia baseada em estamais não estão associados à formação de novos cardiomiócitos como inicialmente assumido, pelo contrário, são mediados pela produção de fatores secretados, os quais promovem mecanismos de sobrevivência celular, modulação do processo inflamatório, estimulação da angiogénese, diminuindo a formação de tecido fibrótico.

Neste contexto, as células mesenquimais estamais (MSC) são particularmente interessantes devido à sua capacidade imunomodulatória e de produção de um secretoma rico em fatores pró-regenerativos. Adicionalmente, as MSC podem ser facilmente obtidas de vários tecidos humanos, sendo o cordão umbilical a fonte mais abundante, e cultivadas e expandidas em laboratório, tornando-as atraentes como um produto celular alogénico (estas células exibem mecanismos que permitem a evasão ao sistema imune do paciente transplantado).

A sua utilização é particularmente vantajosa num cenário de EAM, em que o tratamento de urgência é essencial, sendo que uma preparação celular pode estar imediatamente disponível para administração no local de tratamento, sem necessidade de exames ascópicos para verificação de compatibilidade.

Apesar do reconhecido potencial terapêutico das células MSC, pouco se sabe relativamente à sua sobrevivência no miocárdio isquémico, assim como quais os fatores mais relevantes para o seu efeito biológico, ou de que forma a produção destes fatores pode ser afetada pela variabilidade entre doadores, manipulação celular e protocolos de pré-condicionamento.

O trabalho desenvolvido por uma equipa do I3S - Instituto de Investigação e Inovação em Saúde) e do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar testou o efeito terapêutico MSC do tecido de dois cordões umbilicais distintos no contexto do EAM, utilizando um modelo animal de murgo. Adicionalmente, e precepuando a sua futura aplicação clínica, as MSC utilizadas foram derivadas, utilizando Boas Práticas de Fabrico (GMP, Good Manufacturing Practice) para produtos médicos.

Apesar de o produto celular administrado após EAM permanecer nos corações tratados por menos de uma semana, o seu efeito terapêutico foi evidente a longo termo. Ao fim de 12 semanas, os animais tratados com MSC mostraram melhorias na função cardíaca e menor remodelação adversa, comparativamente com um grupo tratado com placebo.

Curiosamente, os produtos derivados de cada um dos doadores de cordão mostraram diferenças na potência terapêutica. A análise de biomarcadores na resposta dos corações tratados após enfarte mostrou que a preparação celular mais tratadora resultou de maiores níveis de proteção cardíaca através da cascata bioquímica Akt-mTOR-GSK3β. De relevo, a avaliação dos dois produtos celulares *in vitro*, combinando ensaios funcionais com transcriciômica, não permitiu a discriminação do cordão mais eficiente. Estes resultados mostram a necessidade de se investir em estratégias de avaliação destes produtos celulares para selecionar os doadores com melhor potencial e maximizar os resultados de uma futura terapia.

Este estudo comprovou que os efeitos terapêuticos da administração de células MSC no contexto de enfarte do miocárdio são consistentes e preservados a longo-termo. Assim, e dado o fácil acesso à produção destes produtos celulares e a sua alta compatibilidade com qualquer paciente, este produto terapêutico posiciona-se como um dos mais promissores para terapia celular no contexto do EAM, apresentando-se como um seguro e eficiente adjuvante terapêutico para a corrente prática clínica.