

Os 3 artigos finalistas da 8.^a edição

Nestas páginas, publicam-se os resumos dos artigos selecionados pelo Júri do Prémio AIDFM-CETERA. Os primeiros autores serão premiados com 3000 euros, assim distribuído: 1.º - 1750 €, 2.º - 750 €, 3.º - 500 €. Aquele que tiver sido considerado o melhor artigo publicado em 2024 na área cardiovascular será conhecido durante o XV Congresso Novas Fronteiras.

Um modelo não genético de malformações arteriovenosas que possibilita a investigação dos mecanismos celulares envolvidos na sua formação e resolução



ANDREIA PENA

ESTUDANTE DE DOUTORAMENTO, INSTITUTO DE MEDICINA MOLECULAR JOÃO LOBO ANTUNES, FMUL; CATÓLICA BIOMEDICAL RESEARCH CENTRE, UNIVERSIDADE CATÓLICA PORTUGUESA

As malformações arteriovenosas (MAV) são condições patológicas da rede vascular caracterizadas pela formação de conexões diretas entre artérias e veias, contornando a rede capilar. Estes vasos patológicos são caracterizados por terem um elevado fluxo sanguíneo e apresentam um risco significativo de rutura, resultando em complicações como hemorragias graves. A formação das MAV pode ser atribuída a anomalias genéticas, de origem esporádica ou familiar. Atualmente, as opções de tratamento estão limitadas

a intervenções cirúrgicas invasivas.

O nosso estudo “*A non-genetic model of vascular shunts informs on the cellular mechanisms of formation and resolution of arteriovenous malformations*”, publicado na revista *Cardiovascular Research*, descreve um modelo inovador para o estudo das MAV. Neste trabalho, que contou com a estreita colaboração de três investigadores, Andreia Pena, Daniela Ramalho e Marie Ouarné, detalhamos como no modelo de retinopatia induzida por oxigénio (OIR) é possível induzir a formação consistente e estereotipada de MAV em retinas de ratinhos neonatais. Surpreendentemente, estas MAV não são induzidas por modificações genéticas, mas sim por alterações do microambiente das células endoteliais. Mas, em oposição às MAV induzidas por alterações genéticas, estes vasos são transitórios.

Através da combinação de microscopia, modelos genéticos e tratamento farmacológicos, os resultados deste estudo demonstram que as MAV se iniciam através de um aumento no volume das células endoteliais venosas (células venosas hipertróficas), sem alterações na proliferação ou migração celular. Demonstramos que a inibição da via mTOR previne o aumento patológico do volume celular e reduz significativamente a formação de MAV. Foi também identificado que a sinalização da via ALK1 regula autonomamente o volume das células endoteliais, estabelecendo uma ligação mecânica entre as MAV de origem genética e não-genética.

Para além destes resultados surpreendentes sobre o processo inicial de formação de MAV, o nosso modelo também é útil para investigar os mecanismos de resolução destas malformações vasculares. Durante a fase de resolução das MAV, observou-se que alterações no padrão de polarização e migração das células endoteliais desempenham um papel crucial no mecanismo de resolução destas MAV transientes. A descoberta de uma fase de resolução neste modelo pode abrir caminho para o desenvolvimento de terapias não invasivas, focadas na promoção dos me-

canismos biológicos envolvidos na regressão das MAV de origem genética.

Este trabalho contribuiu significativamente para a área da biologia vascular, elucidando mecanismos essenciais na morfogénese vascular, tanto em condições normais de desenvolvimento quanto em situações patológicas. As descobertas apresentadas fortalecem o entendimento dos processos envolvidos na formação e resolução das MAV, apontando para novas abordagens terapêuticas no futuro.

COAUTORES E AFILIAÇÃO:

MARIE OUARNÉ^[1†], DANIELA RAMALHO^[1,2†], NADINE V. CONCHINHA^[1], TIAGO COSTA^[1], ROMAIN ENJALBERT^[3], ANA M. FIGUEIREDO^[1], MARTA PIMENTEL SARAIVA^[1], YULIA CARVALHO^[1], MIGUEL O. BERNABEU^[3,4], LENKA HENAO MISIKOVA^[1,2], S. PAUL OH^[5], AND CLÁUDIO A. FRANCO^[1,2]

[1] INSTITUTO DE MEDICINA MOLECULAR JOÃO LOBO ANTUNES, FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE DE LISBOA, LISBON 1649-028, PORTUGAL; [2] CATÓLICA BIOMEDICAL RESEARCH CENTRE, UNIVERSIDADE CATÓLICA PORTUGUESA, CATÓLICA MEDICAL SCHOOL, LISBON 1649-023, PORTUGAL; [3] CENTRE FOR MEDICAL INFORMATICS, USHER INSTITUTE, THE UNIVERSITY OF EDINBURGH, EDINBURGH EH16 4UX, UK; [4] THE BAYES CENTRE, THE UNIVERSITY OF EDINBURGH, EDINBURGH EH8 9BT, UK; AND [5] BARROW ANEURYSM & AVM RESEARCH CENTER, DEPARTMENT OF TRANSLATIONAL NEUROSCIENCE, BARROW NEUROLOGICAL INSTITUTE, PHOENIX, AZ 85013, USA
 [†] CO-FIRST AUTHORS

3DVascNet: um *software* automático para a análise de redes vasculares de ratinhos em 3D



HEMAXI NAROTAMO
ESTUDANTE DE DOUTORAMENTO EM ENGENHARIA BIOMÉDICA, INST. DE SISTEMAS E ROBÓTICA, LARSYS, INST. SUPERIOR TÉCNICO, INST. DE MEDICINA MOLECULAR JOÃO LOBO ANTUNES, CATÓLICA BIOMEDICAL RESEARCH CENTRE

Os vasos sanguíneos fornecem oxigénio e nutrientes aos tecidos do organismo e a sua disfunção contribui para doenças como retinopatias e cancro. Compreender a angiogénese, o processo de criação de novos vasos sanguíneos a partir dos preexistentes, é essencial para identificar componentes-chave das doenças vasculares e para criar novas terapias.

Os mecanismos da angiogénese e o seu impacto nas doenças têm sido estudados com vários modelos experimentais. Um dos mais usados é a retina do ratinho, pois, a formação e a remodelação da sua vasculatura estão bem caracterizadas e apresentam um padrão uniforme. Adicionalmente, os mecanismos da angiogénese são conservados entre os diferentes tecidos, pelo que os resultados obtidos em estudos da retina são frequentemente aplicáveis às redes vasculares de outros órgãos.

A investigação dos mecanismos da angiogénese implica a quantificação de várias características vasculares, como a densidade dos vasos, o tamanho dos segmentos e o fluxo sanguíneo. No entanto, estudos anteriores baseiam-se em análises 2D que não têm em conta a estrutura 3D da vasculatura. Além disso, a segmentação e quanti-

ficação dos vasos foram realizadas manualmente e/ou semi-automáticamente, tarefas que exigem um enorme esforço e que só podem ser realizadas por especialistas.

Devido a estas limitações e para compreender melhor os mecanismos da angiogénese fisiológica e patológica, é necessário desenvolver métodos automáticos para processar imagens 3D da vasculatura retiniana dos ratinhos.

Para ultrapassar estas limitações, nós desenvolvemos o 3DVascNet, um método automático para segmentar e quantificar os vasos sanguíneos em imagens 3D de microscopia de retinas de ratinhos.

O 3DVascNet segmenta os vasos usando o modelo de inteligência artificial CycleGAN e calcula vários parâmetros vasculares, incluindo a densidade dos vasos, o comprimento e o raio dos segmentos, e a densidade dos pontos de ramificação. O 3DVascNet segmenta eficientemente redes vasculares 3D, atingindo um coeficiente de Dice superior a 90%, o que indica uma elevada sobreposição entre máscaras manuais 2D e projeções 2D das máscaras 3D geradas pelo 3DVascNet. Adicionalmente, os parâmetros vasculares do 3DVascNet detetam fenótipos semelhantes aos observados através da análise manual realizada por especialistas.

Este trabalho contribui com uma nova abordagem, baseada em inteligência artificial, para a análise de imagens da vasculatura retiniana em 3D. O método desenvolvido permite realizar uma análise 3D de forma automática, sendo assim mais escalável do que os métodos manuais e semiautomáticos utilizados no passado. Além disso, as imagens são processadas em 3D, portanto, o nosso método tem em consideração a verdadeira geometria da vasculatura.

O código do 3DVascNet está publicamente disponível (<https://github.com/HemaxiN/3DVascNet>). Deste modo, este método pode ser estendido para a análise de outras redes vasculares 3D por outros utilizadores. Adicionalmente, focando-nos nas necessidades dos biólogos vasculares, a nossa ferramenta 3DVascNet é disponibilizada como uma interface gráfica gratuita e fácil de usar, sendo adequada para investigadores sem experiência em programação. Embora o 3DVascNet apresente resultados promissores, é necessária a presença de um humano no processo de análise para verificar a qualidade dos resultados. No entanto, mesmo com esta intervenção humana, a tarefa de análise de imagens é significativamente mais rápida, em comparação com a análise manual de imagens que costumava ser feita de raiz por biólogos vasculares.

O 3DVascNet irá melhorar significativamente a capacidade de estudar redes vasculares 3D em larga escala, tanto em condições normais como patológicas. No futuro, iremos utilizar o 3DVascNet para extrair automaticamente vários parâmetros morfológicos, associados aos vasos sanguíneos, a partir de imagens de retinas de ratinhos em diferentes fases de desenvolvimento, correspondentes a condições normais e patológicas. Deste modo, tentaremos compreender melhor as vias de sinalização e os mecanismos moleculares e celulares associados à angiogénese. Esta análise será essencial para compreender os mecanismos de doenças como as retinopatias e o cancro, onde o crescimento anómalo dos vasos desempenha um papel fundamental. Consideramos que o 3DVascNet será importante para identificar biomarcadores de doenças vasculares, melhorar diagnósticos e propor novas terapias. Assim, o 3DVascNet será uma ferramenta valiosa para a investigação biomédica e a prática clínica.

A ferramenta 3DVascNet foi desenvolvida para ajudar os biólogos e não para os substituir, permitindo-lhes dedicar mais tempo à biologia, em vez de se ocuparem com análises manuais e demoradas de imagens.

Referência:

- Narotamo, Hemaxi, Margarida Silveira and Cláudio A. Franco. "3DVascNet: An Automated Software for Segmentation and Quantification of Mouse Vascular Networks in 3D." *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* (2024).

COAUTORES:

MARGARIDA SILVEIRA⁽¹⁾, CLÁUDIO AREIAS FRANCO⁽²⁾⁽³⁾

(1) CARDIOVASCULAR R&D CENTRE-UNIC@RISE, DEPARTAMENTO DE CIRURGIA E FISILOGIA DA FMUP, SERVIÇO DE ENDOCRINOLOGIA, DIABETES E METABOLISMO DA ULS DE SÃO JOÃO. (2) CARDIOVASCULAR R&D CENTRE-UNIC@RISE, DEPARTAMENTO DE CIRURGIA E FISILOGIA DA FMUP, SERVIÇO DE MEDICINA INTERNA DA ULS DE SÃO JOÃO. (3) DUKE CLINICAL RESEARCH INSTITUTE, DUKE UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE, DURHAM, NORTH CAROLINA, USA. D'INVESTIGATIONS CLINIQUES PLURITHÉMATIQUE 14-33, AND INSERM U1116, CHRU NANCY, NANCY, F-CRIN INI-CRCT (CARDIOVASCULAR AND RENAL CLINICAL TRIALISTS), NANCY, FRANCE.

Mortalidade intra-hospitalar da embolia pulmonar de alto risco: um estudo de coorte populacional nacional em Portugal de 2010 a 2018



RITA CALÉ THEOTÓNIO
CARDIOLOGISTA ASSISTENTE DO H. GARCIA DE ORTA, ULSAS. PHD STUDENT CENTRO ACADÉMICO MÉDICO DE LISBOA (CAML), FMUL

A embolia pulmonar (EP) é a terceira causa mais comum de morte por doença cardiovascular após o enfarte agudo do miocárdio e do acidente vascular cerebral. A elevada mortalidade da embolia pulmonar aguda é devida à falência do ventrículo direito, que ocorre como consequência do aumento súbito das resistências vasculares pulmonares. O mecanismo fisiopatológico para este aumento súbito das resistências vasculares pulmonares é a obstrução mecânica da árvore arterial pulmonar pelo trombo e a vasoconstrição pulmonar mediada pela hipoxia e pela libertação de mediadores de vasoconstrição pulmonar.

Assim, nas formas mais graves de EP, a mortalidade a curto prazo pode exceder os 30%. E embora a trombólise sistémica permaneça a estratégia de primeira linha nos doentes com EP complicada de instabilidade hemodinâmica, as taxas descritas de utilização de reperfusão com trombólise são baixas.

Em Portugal, os dados epidemiológicos sobre a incidência da EP e o seu impacto prognóstico são limitados. O único estudo publicado em 2016, conduzido por Gouveia M. et al., estimou uma incidência de 35 casos por 100.000 habitantes/

ano. No entanto, a incidência específica da EP de alto risco, a taxa de utilização de terapias de reperfusão e a mortalidade intra-hospitalar deste subgrupo de doentes de elevado risco permaneciam desconhecidas.

No âmbito do programa doutoral do Centro Académico Médico de Lisboa (CAML) da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, foi desenvolvido um projeto de investigação com a colaboração de investigadores de múltiplas instituições, entre as quais a Evigrade-IQVIA company, Centro de Estudos de Medicina Baseada na Evidência (CEMBE) e Centro Cardiovascular da Universidade de Lisboa, com vista a atualizar e aprofundar os dados epidemiológicos da EP em Portugal.

É um estudo de coorte retrospectivo que analisou a mortalidade intra-hospitalar da EP em Portugal entre 2010 e 2018, utilizando dados da Administração Central do Sistema de Saúde (ACSS). Foram incluídos doentes adultos internados com EP aguda nos hospitais do Serviço Nacional de Saúde (SNS), identificados através de códigos da Classificação Internacional de Doenças (ICD-9-CM e ICD-10-CM). A EP de alto risco foi definida pela presença de choque cardiogénico ou paragem cardiopulmonar. A utilização e o impacto da reperfusão, incluindo trombólise sistémica e embolectomia pulmonar, foram avaliados ao longo do tempo.

Na edição online de Fevereiro de 2024 publicamos na revista *Pulmonology* (DOI: 10.1016/j.pulmoe.2023.11.002), os resultados deste estudo.

Entre 2010 e 2018, registaram-se 40.311 internamentos por EP em hospitais do SNS em Portugal, com uma incidência média anual de 45 por 100.000 habitantes. A incidência aumentou significativamente de 41 para 46 casos por 100.000 habitantes ao longo do período estudado. A mortalidade intra-hospitalar da EP de todas as categorias de risco tem vindo a diminuir ao longo dos anos, situando-se nos 17% em 2018. Dos casos analisados, 2,7% (1104 episódios) foram classificados como EP de alto risco. A mortalidade intra-hospitalar nestes doentes foi marcadamente elevada, embora tenha diminuído de 74%, em 2010, para 64%, em 2018. No entanto, este não é um problema exclusivo de Portugal, uma vez que dados de outros registos internacionais confirmam tanto a elevada mortalidade nesta população como a subutilização da trombólise sistémica neste contexto clínico.

Apesar da indicação para reperfusão em doentes com EP de alto risco, os dados revelaram taxas consistentemente baixas de utilização de

trombólise sistémica ao longo de todo o período analisado. A utilização de trombólise sistémica foi de 17% em 2010 e permaneceu abaixo dos 25% em 2018. O uso de embolectomia pulmonar cirúrgica foi quase inexistente, e não houve registo de trombólise dirigida por cateter, que poderia ser uma alternativa para doentes com contraindicações à trombólise sistémica. Estes dados são clinicamente relevantes e preocupantes porque sugerem que muitos doentes com EP em choque cardiogénico ou com paragem cardiopulmonar não receberam terapias de reperfusão adequadas, o que pode ter contribuído para a elevada mortalidade.

Este é o primeiro estudo nacional de grande escala a sugerir uma correlação entre a utilização da reperfusão e um menor risco de mortalidade intra-hospitalar. Na análise multivariada, ajustada para idade, género e comorbilidades, a reperfusão esteve associada a uma redução de 48% no risco de morte intra-hospitalar em doentes com EP de alto risco, comparativamente àqueles que não receberam este tratamento. A subutilização da trombólise sistémica pode estar relacionada com o receio de hemorragia intracraniana, cuja incidência fora de ensaios clínicos varia entre 3% e 5%. Na nossa análise, esse evento ocorreu em 2,4% dos doentes tratados.

O tempo médio de hospitalização para EP de alto risco foi 17 dias, o que indica um impacto significativo nos recursos hospitalares.

Em resumo, esta análise atualizou os dados epidemiológicos da EP em Portugal, cuja incidência aumentou nos anos reportados (2010-2018). Embora a EP de alto risco seja pouco frequente, os resultados deste estudo mostram que continua a apresentar uma elevada mortalidade em Portugal, com taxas de reperfusão reduzidas e pouca adesão a terapias avançadas. A associação entre reperfusão e menor mortalidade reforça a necessidade de otimizar a abordagem terapêutica. Os autores do estudo alertam para a necessidade de reforçar a adoção de terapias de reperfusão, investir em técnicas avançadas alternativas à trombólise sistémica e estabelecer equipas multidisciplinares especializadas, a fim de reduzir a mortalidade e melhorar os desfechos clínicos destes doentes críticos.

COAUTORES:

R. ASCENÇÃO, C. C. BULHOSAD, H. PEREIRA, B. M. BORGES, D. J. COSTAD, D. CALDEIRAB, D. E. F. G

(1) HOSPITAL DE SANTA CRUZ, ULS DE LISBOA OCIDENTAL. (2) UNIVERSIDADE CATÓLICA PORTUGUESA. (3) KING'S COLLEGE LONDON (4) NOVA MEDICAL SCHOOL.