

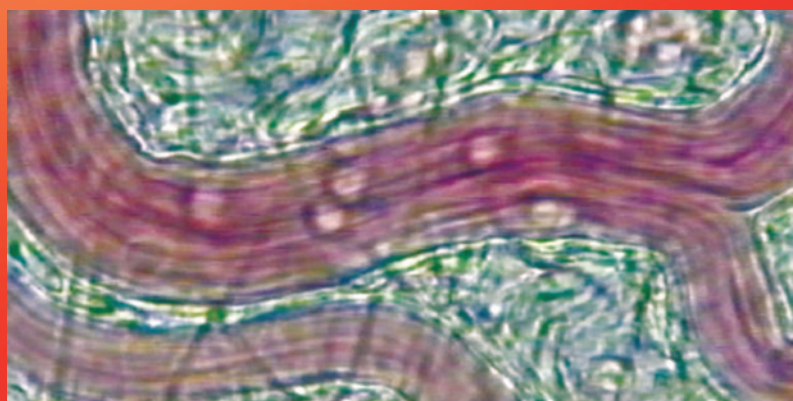


publicação semestral

Julho-Dezembro

vol. 33 n.º 2 2018

BSPHM



www.hemorreologia.com

Boletim da Sociedade Portuguesa de Hemorreologia e Microcirculação

Bulletin of the Portuguese Society of Hemorheology and Microcirculation

BOLETIM

Sociedade Portuguesa de Hemorreologia e Microcirculação

Bulletin of the Portuguese Society of Hemorheology and Microcirculation

Editor Principal/Editor-in-Chief: Carlota Saldanha **Editor Associado/Associated Editor:** Henrique Luz Rodrigues **Conselho Editorial Internacional/International Editorial Board:** PORTUGAL: José Pereira Albino, J. M. Braz Nogueira, Victor Oliveira, Luís Mendes Pedro, Fausto J. Pinto, João Martins e Silva | OUTROS PAÍSES: Jean-Frederic Brun (França), Greet Schmid-Schoenbein (Estados Unidos), Nadia Antonova (Bulgária), Yukihide Isogai (Japão). **Coordenador Editorial:** João Martins e Silva.

Vol. 33 n.º 2 Julho-Dezembro 2018

Sumário / Summary

NOTA DE ABERTURA / EDITORIAL

- Esperança média do tempo de vida 3
Carlota Saldanha

ARTIGO DE REVISÃO / REVIEW ARTICLE

- Quality in the clinical laboratory – from standards to audits 5
- Qualidade no laboratório clínico – dos padrões às auditorias
Maria Manuel Campos

ARTIGO DE OPINIÃO

- Hidratos ou Gordura, o que faz mal a saúde? 14
Paulo Luiz Farber

EDUCAÇÃO MÉDICA

- A Doença nos Génios da Música 17
Luís Dutschmann

NOTÍCIAS / NEWS AND INFORMATION

ATUALIZAÇÕES BIBLIOGRÁFICAS / ARCHIVES

- Two decades with omalizumab: what we still have to learn 28
Cristoforo Incorvaia, Marina Mauro, Elena Makri, Gualtiero Leo, Erminia Ridolo
- 2LARTH[®], a micro-immunotherapy medicine, exerts anti-inflammatory effects in vitro and reduces TNF- α and IL-1 β secretion 29
Ilaria Floris, Kurt Appel, Thorsten Rose, Beatrice Lejeune

Política Editorial: O “Boletim da Sociedade Portuguesa de Hemorreologia e Microcirculação” fica a deter o direito de propriedade sobre todo o material publicado e difundido (artigos ou vídeos), após concordância expressa, por escrito, dos respetivos autores. O material eventualmente recusado não será devolvido.

Publication Policy of Material Presented: The “Boletim da Sociedade Portuguesa de Hemorreologia e Microcirculação” has the copyright ownership of all published and diffused material (articles or videos) conveyed, upon expressed and signed agreement of their Authors. The material eventually rejected will not be returned.

Sociedade Portuguesa de Hemorreologia e Microcirculação

Presidente Honorário: Prof. Doutor João Alcindo Martins e Silva

ÓRGÃOS SOCIAIS DA SPHM / BOARDS (2017-2019)

Direção / Executive Committee	Assembleia Geral / General Assembly	Conselho Fiscal / Finance and Audit Committee
<i>Presidente</i> Prof. ^a Doutora Maria Carlota Saldanha Lopes	<i>Presidente</i> Prof. Doutor J. M. Braz Nogueira	<i>Presidente</i> Dr. Carlos Manuel dos Santos Moreira
<i>Vice-Presidente</i> Dr. José António Pereira Albino	<i>1.º Secretário</i> Prof. Doutor Luís Mendes Pedro	<i>1.º Vogal</i> Dr. ^a Maria Helena Baptista Manso Ribeiro
<i>Secretário-Geral</i> Prof. Doutor Flávio Reis	<i>2.º Secretário</i> Prof. Doutor Henrique Sobral do Rosário	<i>2.º Vogal</i> Dr. Paulo Farber
<i>Tesoureira</i> Dr. ^a Ana Santos Silva Herdade	<i>1.º Secretário Suplente</i> Dr. ^a Sandra Maria Maurício Hilário Pires	Comissão de Delegados / Committee of Delegates
<i>Secretários-Adjuntos</i> Prof. ^a Doutora Alice Santos Silva Dr. Mário Manuel M. G. Marques Dr. Luís Sargento	<i>2.º Secretário Suplente</i> Dr. Paulo Ferreira da Silva	<i>Delegado da Região Norte</i> – Dr. Manuel Campos <i>Delegado da Região Centro</i> – Dr. João Morais <i>Delegado da Região Sul e Regiões Autónomas</i> – Dr. Mário Marques

MEMBROS CONSULTIVOS, HONORÁRIOS E CORRESPONDENTES / / CONSULTIVE, HONORARY AND CORRESPONDENT MEMBERSHIP

Conselho Científico / / Scientific Council

Axel Pries (Alemanha)
David Lominadze (Estados Unidos)
Friedrich Jung (Alemanha)
Gregório Caimi (Itália)
J. Braz Nogueira (Portugal)
J. Fernandes e Fernandes (Portugal)
Jean Frederic Brun (França)
Jerard Nash (Reino Unido)
João Morais (Portugal)
José M. Ferro (Portugal)
Nadia Antonova (Bulgária)
Sayon Roy (Estados Unidos)

Individualidades / / Distinguished Members

A. Diniz da Gama (Portugal)
A. M. Ehrly (Alemanha)
Carlos Ribeiro (Portugal)
Fernando Lacerda Nobre (Portugal)
Helbert J. Meiselman (Estados Unidos)
Helena Saldanha Oliveira (Portugal)
J. Esperança Pina (Portugal)
J.M.G. Toscano Rico (Portugal)
Jean François Stoltz (França)
Joaquim Silva Carvalho (Portugal)
John A. Dormandy (Grã-Bretanha)
John Edward Tooke (Grã-Bretanha)

Luís Providência (Portugal)
Luís Teixeira Diniz (Portugal)
M. Freitas e Costa (Portugal)
Manuel Carrageta (Portugal)
Mário Andreia (Portugal)
Michel Boisseau (França)
Políbio Serra e Silva (Portugal)
Rafael Ferreira (Portugal)
Ricardo Seabra Gomes (Portugal)
Sandro Forconi (Itália)
Sayon Roy (Estados Unidos)
Yukihide Isogai (Japão)

FILIAÇÃO INTERNACIONAL

EUROPEAN SOCIETY FOR CLINICAL HEMORHEOLOGY
EUROPEAN SOCIETY FOR MICROCIRCULATION

Referência da capa: Vénula pós-capilar (diâmetro aproximado: 30 mm) de rede microvascular em mesentério de rato (*Rattus norvegicus*), observada por microscopia intravital de transiluminação. No interior do vaso sanguíneo visualizam-se leucócitos a interagir com a parede vascular. Imagem obtida por Henrique Sobral do Rosário (Instituto de Biopatologia Química – Prof.^a Doutora Carlota Saldanha, Faculdade de Medicina de Lisboa; Unidade de Biopatologia Vascular, Instituto de Medicina Molecular)

Esta publicação **NÃO É SUBSIDIADA EM 2018 POR:**

FACT: Fundação para a Ciência e Tecnologia (Ministério da Educação e Ciência – Portugal),
ao abrigo do: **Apoio do Programa Operacional Ciência, Tecnologia, Inovação do Quadro Comunitário de Apoio III.**

O **Boletim (ISSN 2182-6005)** é publicado semestralmente pela Sociedade Portuguesa de Hemorreologia e Microcirculação. **Depósito Legal** 30 525/89. **Tiragem** 100 exemplares **Distribuição** sócios, sociedades científicas afins, entidades oficiais e privadas de âmbito médico e áreas de educação da ciência. Todos os direitos estão reservados. **Preço de cada número avulso:** 5 €, a que acresce 2,5 € para portes de correio. **Editor, Proprietário, Administração e Secretariado:** Sociedade Portuguesa de Hemorreologia e Microcirculação, a/c Instituto de Bioquímica, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa. **Endereço do Secretariado:** Apartado 4098, 1501-001 Lisboa, Portugal. **Telefone** 217 985 136; **Fax:** 217 999 447 **Execução Gráfica:** Publicações Ciência e Vida, Lda. **Telef.:** 214 787 850; **Fax:** 214 020 750. **E-mail:** pub@cienciaevida.pt

ESPERANÇA MÉDIA DO TEMPO DE VIDA

A leitura apressada do índice do presente Boletim poderá sugerir desconexão no conteúdo.

No entanto é aparente. Se não vejamos, estes contributos recordam-nos que as causas da morte, há alguns séculos atrás foram maioritariamente desconhecidas ou atribuídas a infeções (“Doença dos génios da música”), que com os avanços do conhecimento e da tecnologia aumentou a exigência na avaliação eficiente dos marcadores da doença (“Qualidade no laboratório clínico”), no controlo da nutrição (“Hidratos de carbono ou gordura, o que faz falta à saúde”) e no envelhecimento saudável (“Praça Vida”).

Em maio de 2018 a esperança de vida média, revelada pelo Instituto Nacional de Estatística com dados de 2017, foi de 80,78 anos (77,74 anos para os homens e 83,78 anos para as mulheres). Naturalmente ocorrem muitas questões, mas sem pretender ser exaustiva, dou alguns exemplos, como avaliar a proporção entre idosos doentes *versus* saudáveis, quais as causas que contribuíram (contribuem) para o aumento do tempo de vida, quais as iniciativas a implementar para que haja qualidade de vida, estarão os profissionais de saúde, a sociedade e o Estado habilitados para as idealizar e realizar? Não as vou desenvolver.

O mecanismo subjacente ao envelhecimento normal, sem patologia (s) associada (s) tem defensores da perspetiva evolutiva, fenómeno não adaptativo porque limita o potencial reprodutor, e da perspetiva estocástica resultante da acumulação ao acaso de mutações somáticas ou de modificações na composição das biomoléculas por oxidação. O aumento da idade conduz a alteração da composição das biomoléculas geradora de modificações estruturais e funcionais, tais como a diminuição da regulação génica e da capacidade bioenergética nomeadamente na mitocôndria onde se verifica decréscimo da atividade da citocromio c oxidase (ou complexo IV), da concentração da cardiolipina e aumento da produção de anião superóxido que em conjunto com outras espécies reativas de oxigénio induzem a ativação dos genes das proteínas pró- inflamatórias. As espécies reativas de oxigénio, ao atuarem com oxidantes, danificam as funções cognitivas (memória de curta duração, resolução de problemas, processamento de informação); diminuição da aprendizagem se a nível do córtex, e da função sensorial, como surdez e degeneração da mácula.

Como é que o organismo reverte causas oxidativas em propósitos úteis tais como formação de mensageiros celulares, estimulação da capacidade fagocitária e modulação do tónus vascular. O mesmo será dizer quais os mecanismos de proteção celular reguladores da reatividade dos radicais livres e consequentemente impeditivos de provocarem danos oxidativos. A tolerância ao “stress” agudo ou crónico induz mecanismos de translocação de fatores de transcrição de choque térmico os quais originam a citoproteção às alterações metabólicas, doenças neurodegenerativas e vasculares e ao envelhecimento.

A homeostasia, que podíamos associar erradamente às duas faces de uma moeda é, sim, um estado dinâmico, tipo estado estacionário que se estabelece, por exemplo, entre uma enzima e o seu substrato. Nesta perspetiva o organismo possui proteínas reguladoras da resposta ao choque térmico. São exemplos a hemoxigenase cuja expressão é induzida pelo monóxido de azoto (NO) e pelo estado “redox” tiol.

Como agente terapêutico temos a acetilcarnitina que contraria o envelhecimento porque restaura o equilíbrio dinâmico da razão de concentrações do glutatião nas formas reduzida e oxidada, e ainda levanta a inibição do complexo IV da cadeia de transporte de elétrons e translocação de prótons mitocondrial.

A bem conhecida teoria da restrição calórica (RC), atribuída a Osborne em 1917, associada à prática regular de exercício muscular são reconhecidas como ativadoras da sinalização das proteínas de choque térmico. No entanto não há evidência científica que a RC só por si atrase o processo de envelhecimento e aumente o tempo de vida.

Para envelhecer com sucesso contribuem a nutrição (as necessidades em macronutrientes, minerais e vitaminas) e a prática do exercício físico personalizadas, e ainda a manutenção do exercício mental que é benéfico para todos.

Saliento, como terão oportunidade de ler na rubrica das notícias, que ocorreu a 13 de outubro, em Ílhavo, a reunião do Grupo de Biologia Vasculard da Sociedade Portuguesa de Angiologia e Cirurgia Vasculard onde tivemos o prazer de aprender com a palestra do Doutor Pedro Marques da Silva e as de todos os preletores. Em nome da SPHM apresento os Parabéns ao Presidente da Sociedade Portuguesa de Angiologia e Cirurgia Vasculard Doutor Armando Mansilha por mais esta iniciativa.

Para todos que por aqui passarem desejo Festas Felizes e excelente trabalho em 2019.

Presidente da SPHM
Carlota Saldanha

QUALITY IN THE CLINICAL LABORATORY – FROM STANDARDS TO AUDITS**QUALIDADE NO LABORATÓRIO CLÍNICO – DOS PADRÕES ÀS AUDITORIAS**

Maria Manuel Campos¹

ABSTRACT

This article supports data, insights and possible ways to assess and improve quality in clinical laboratories. They are numbered as follows:

- I – Introduction – risk management and its impact
- II – Quality, benchmarking, standards, certification and accreditation
- III – Laboratory quality – assessment and improvement
- IV – Proactive approaches and implementation of a quality program.

The quality, effectiveness, excellence, satisfaction, improvement and accountability of health services have great impact.

Endeavour and empowerment of people engaged in work organizations inspire the ownership and good outcomes are achieved when healthcare corresponds to needs of patients, relatives and providers.

Keywords: Quality, laboratory, risk management, standards, audits

RESUMO

Este artigo apresenta informação, progressos e atitudes exequíveis para avaliar e melhorar a qualidade nos laboratórios clínicos. O conteúdo está ordenado da seguinte forma:

- I – Introdução – Gestão do risco e seu impacto
- II – Qualidade, *benchmarking*, padrões, certificação e acreditação
- III – Qualidade no laboratório – Avaliação e melhoria
- IV – Abordagens pró-ativas e implementação de um programa de qualidade.

A qualidade, efetividade, excelência, satisfação, melhoria e fiabilidade dos serviços de saúde evidenciam grande impacto.

O empenho e capacitação dos colaboradores nas organizações inspiram sentimentos de pertença e bons resultados são obtidos, quando os cuidados de saúde correspondem às necessidades dos doentes, familiares e cuidadores.

Palavras-chave: Qualidade, laboratório, gestão do risco, padrões, auditorias

¹ Medical Consultant – Immunohemotherapy / Consultora de Imuno-hemoterapia

Endereço postal e eletrónico da autora para correspondência:
Maria Manuel Campos
Serviço de Imuno-hemoterapia – Centro Hospitalar Universitário Lisboa Central, EPE
Lisboa, Portugal
Email: maria.campos5@chlc.min-saude.pt

INTRODUCTION – RISK MANAGEMENT AND ITS IMPACT

Care Pathways determine a multidisciplinary practice defined locally, following the guidelines or available evidence for specific groups of patients or customers. These paths are like standard operating procedures (SOPs) in action and integrate the clinical process allowing a complete evaluation of results; they could identify bottlenecks¹.

The planning is improved with measurable quality targets, better communication, lower internal variations and research activities¹.

Four elements of quality proposed by the World Health Organization (WHO):

- Professionalization (technical quality)
- Efficiency of resources use
- Risk management (including risks with the delivered service)
- Satisfaction with the service received^{1,2,3}.

An organization comprises the instrumental side (hardware) that is represented by planning and control, and the behavior side (software) that is expressed by communication and development^{4,5}. Assessment, communication and risk management make it possible to analyze near misses and error trajectory and develop some preventive and corrective actions^{4,5,6}.

Some definitions mean important feedbacks in daily practice:

- 1) **Effectiveness** is the extent to which planned outcomes, goals, or objectives are achieved as a result of an activity, strategy, intervention or initiative intended to attain the desired effect, under ordinary circumstances. Being effective means achieving organizational goals^{1,3}.
- 2) **Efficiency** is the ratio of the output to the inputs of any system. An efficient system or person is one that achieves higher levels of performance (outcome, output) relative to the inputs (resources, time, money) consumed^{1,3}.
- 3) **Efficacy** is the extent to which a specific intervention, procedure, or service produce the de-

sired effect, under ideal conditions (controlled environment)^{1,3}.

- 4) **Levels of use in health system:** patients/ customers, health professionals, provider institutions, health care purchasers and government or policy makers – an individual basis is followed by self-regulation and external regulation as well as a national framework which produce strategies for coordination of continuous high standard services with transparency, accountability, equity and effectiveness^{1,3}.
- 5) **Risk:** the combination of severity and occurrence probability of a harmful event. The main risk and result determinants are complexity (constant) and performance (variable). For good risk management it is crucial to identify and analyze the root and trajectory of the problem as well as evaluate, control and prevent^{4-6,7}.
- 6) **Error:** a deviation from truth, accuracy or precision; a failure of a planned action; the use of a wrong plan to achieve an aim^{5,6}.
- 7) **Near-miss:** an unplanned event that did not result in injury, illness or damage, but had the potential for such. This situation can be individual (human causes), technical (equipment, software) and organizational (policies and procedures). Multiplicative effect on the dynamics of these events (small changes can arouse big effects)^{5,6}.

The error trajectory analysis is essentially retroactive (Root Case Analysis)^{5,6}.

When we define the most important points in the Error Management we must not forget risk stratification (scores) and periodic control of results by audits, records of nonconformities, notification of adverse events/ near misses and of course a redefinition of strategies, a compliance to guidelines, safe documentation and some recovery mechanisms⁸.

The errors may be by commission, omission, performance failure or mistakes made in either the application of rules or their total disregard⁵. The detection and management of errors include variables, compensation effects, feedback analysis and the implementation of preventive and corrective measures. It is crucial to consider the multiple actions of these events on work dynamics: small variations may cause disproportionate effects^{5,7}.

Table 1. Models and tools in quality and risk management^{5,6,11}

Statistical Process Control	Easy in routine application for the determination of stability and predictability of a process
Zero Failure Principle	The goal is to minimize undesirable failures and accidents
Design of Experiment	Cause-and-effect relationship (managing inputs and optimizing outputs)
Fault Tree Analysis	Deductive analysis (diagram to identify failure causes)
Failure Mode and Effect Analysis	Potential failure impact; detection and prevention measures; responsibility and scheduled improvement
Progressive Worst Case Scenario Analysis	Impact through extreme conditions
Quality Function Deployment	Emphasis to customer satisfaction and improvement of product design – “Positive Quality”
Hazard Analysis and Critical Control Points	Threat analysis, critical point control and monitoring, preventive and corrective actions, and checking efficiency and system records
LEAN	Emphasis to speed, efficiency and removing waste (identify customers, map the value stream, create flow, establish pull approach and seek continuous improvement)
Six Sigma	Emphasis to precision and accuracy (define, measure, analyze, improve and control)

Proactive Risk Management comprises innovation and change from a functional point of view and is predictive, measurable and controls the risk. By conceptual anticipation of eventual problems the root causes of the risk can be identified not just their effects or symptoms. It is very important to establish risk priorities without creating errors. The process of workflow management has a modeling phase (build-time) with the common objective of compliance and improvement, and an implementation or instance phase (run-time) represented by execution/performance⁹.

Staff is a key aspect in any organizational structure and it is important to assure a correct number of qualified workers, training and description of functions, responsibilities and position in the service organogram. These premises must be in strict relationship with the SOPs for an efficient and safe job performance and for protection of patients¹⁰. There are some models and tools (retroactive and proactive) we can use in risk management quality systems and main features are presented in the Table 1^{5,6,11}.

QUALITY, BENCHMARKING, STANDARDS, CERTIFICATION AND ACCREDITATION

Quality Control is a process within the Quality Assurance Program. The aim is to collect evidence

that the desired level of quality is achieved, and the process itself has no impact on the product quality. Internal and External Assessments provide data to analysis, correction and improvement^{3,6,12}.

Quality Assurance is the backbone of the Laboratory Quality System. It includes Quality Control, Proficiency Testing and Comparability^{3,13}.

Quality Management System (QMS) works on the organizational level to implement an overall quality policy^{3,13}. It refers to the organizational resources, processes and procedures to implement quality management, which is broader than both quality assurance and quality control (Figure 1)^{6,10}.

Quality System enables standardization to best practice. Quality is the ability to consistently provide laboratory results efficiently and effectively. We should adopt a QMS model to guide our design and implementation. Time estimated to a full achievement is around five years^{12,13}.

Benchmarking can be defined as a continuous and systematic process of evaluation of products, services, organization and work methodologies, as exemplified and recognized by the best practices. The goal is to compare performance and identify opportunities for improvement – a bypath for excellence^{1,3,14,15}.

Certification is a procedure by which an independent body gives written assurance that a product, process or service conforms to specific requirements^{12,13,16}.



Figure 1. Policies, Good Practices, Risk and Quality Management^{6,10}

Accreditation is a procedure by which an authoritative body gives formal recognition that a body or person is competent to carry out specific tasks; it includes an evaluation of competency^{12,13,16,1}.

A **certification or accreditation body** is an organization or agency with the authorized right and authority to inspect a facility, and provide written evidence of its compliance (Certification) and competence (Accreditation) with a standard^{12,13,16,17}.

Audit is a systematic, independent and documented process for obtaining evidence and evaluating it objectively to determine the extent to which required

criteria are fulfilled. It could be external (conducted by groups or agencies from outside the laboratory) and internal (assessors are the laboratory staff; they allow the laboratory to look at its own processes)^{12,13,16,1}.

Proficiency testing schemes are inter-laboratory comparisons that are organized regularly to assess the performance of analytical laboratories and the competence of the analytical personnel^{13,17}.

The Quality Manual is an overview of the organization, mission statement, vision statement, objectives and scope and must include the Quality Policy (Figure 2)^{12,13,18}.

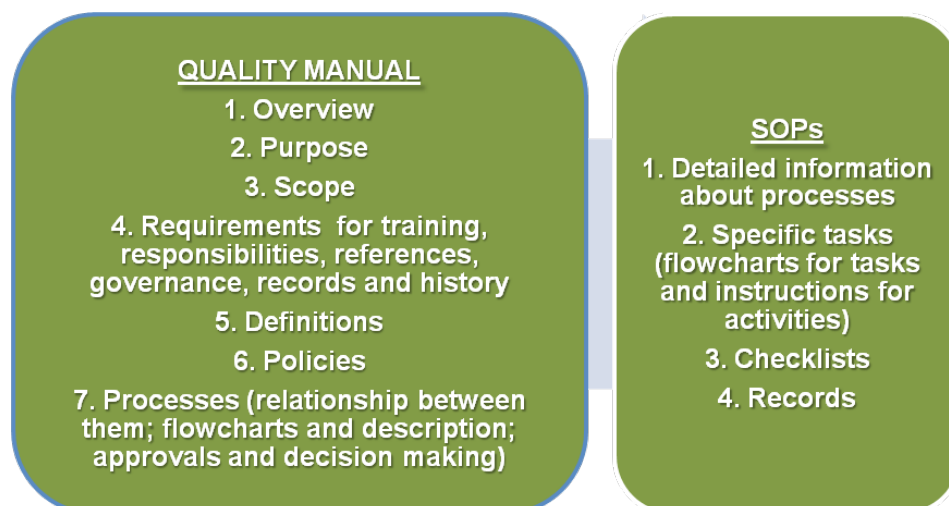


Figure 2. Quality manual and standard operating procedures^{12,13,18}

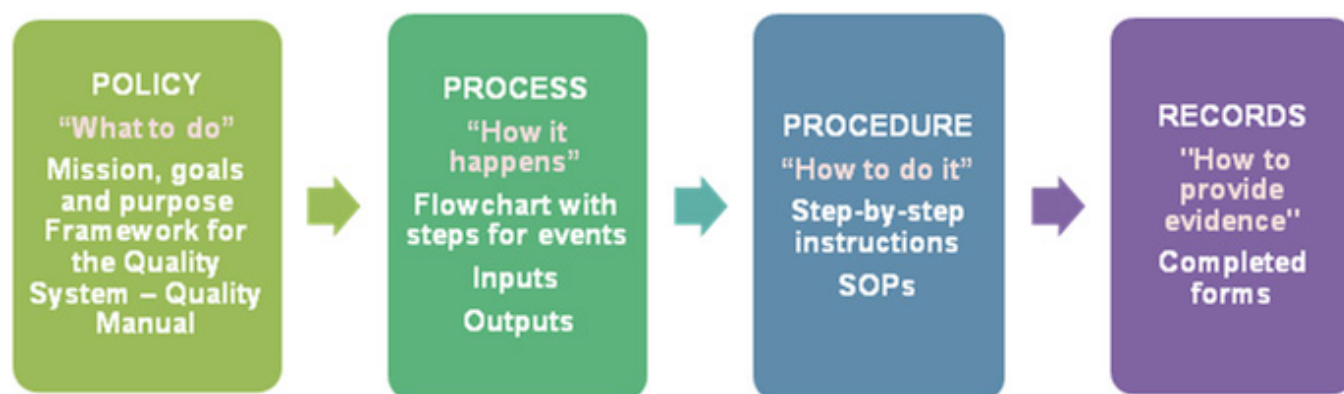


Figure 3. Levels of documentation (documents and records)^{12,13}

An **SOP** is a document which describes regular operations relevant to the examination quality and to other processes. The aim of an SOP is to carry out operations correctly and must be available to the staff at the place where the work is done. They are a practical way of translating policies into action and describe how processes should be carried out (Figure 2). Job aids or work instructions are like supplements of SOPs and are shorter versions of SOPs in a visible location^{12,13,18}.

Policies, processes, procedures and records can be controlled in a stepwise fashion (Figure 3)^{12,13}.

LABORATORY QUALITY – ASSESSMENT AND IMPROVEMENT

The key message is that quality system enables standardization to best practice^{12,13,16}.

Laboratory Requirements – Standards (at a glance):

- National and international organizations recognized in the Laboratory Quality field¹²
- The WHO has created Standards for some specific fields¹³
- The International Organization for Standardization (ISO) has produced a lot of guidelines and standards¹⁶
- The Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) – alone or in association with other organizations – has made work in this matter¹⁷.

The Table 2 shows some features related to the laboratory quality management using ISO standards^{16,19}.

Table 2. ISO Standards with great impact in laboratory field^{16,19}

The ISO 9000:2000 addresses general QMS requirements and applies to laboratories.
The ISO 9001:2015 will ensure that quality management is now completely integrated and aligned with the business strategies of organizations.
The ISO 15189:2012 is related to quality and competence in medical laboratories.
The ISO 19011:2011 sets guidelines for auditing management systems.
The ISO 31000:2009 endorses principles and guidelines for risk management.
The ISO 45001:2016 is related to occupational health and safety management.
The ISO/IEC 17011:2004 specifies general requirements for accreditation bodies assessing and accrediting conformity assessment bodies.
The ISO/IEC 17025:2005 is related to competence of testing and calibration in laboratories.
The ISO/IEC 17043:2010 specifies general requirements for the competence of providers of proficiency testing schemes and for the development and operation of proficiency testing schemes.

ISO and IEC (International Electrotechnical Commission) technical committees collaborate in fields of mutual interest.

In terms of laboratory quality systems, the relevant ISO standards are ISO 9000, which addresses quality management issues, and ISO 17025 and 15189, which address requirements for testing and calibration laboratories and medical laboratories, respectively¹⁶.

1) Organization

Policies, processes and procedures include vision, mission, ethics, principles and goals of the or-

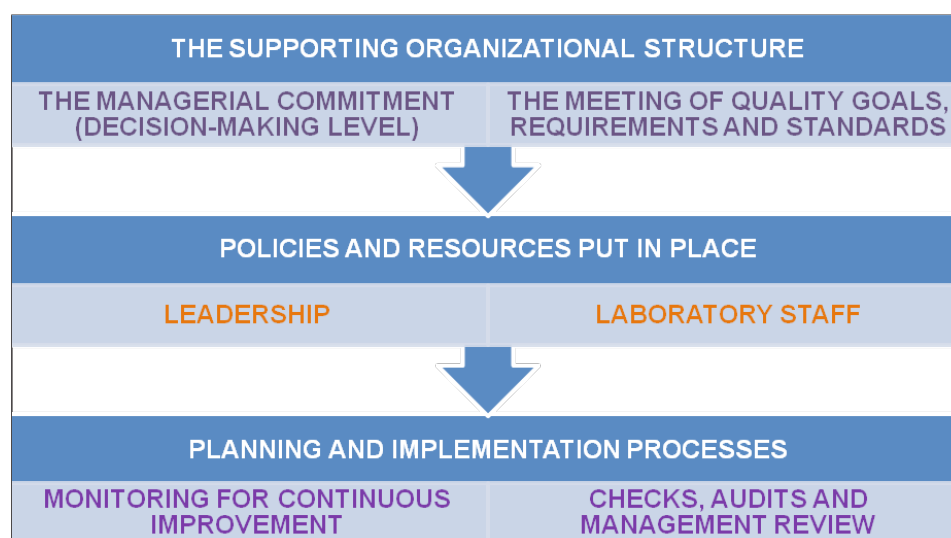


Figure 4. Organization, Policies, Resources and Processes^{13,20}

ganization and define responsibilities and roles of the workforce.

See Figure 4 for detailed structure^{13,20}.

2) Personnel

Recruiting and retaining qualified staff is crucial as each employee's job description and new employee's guidance. Provide opportunities for continuous education and policies relevant to personnel must be combined with knowledge, skills and motivation^{13,20}.

Lay out all activities, specific responsibilities, training, workplace, policies and procedures, work schedules and competency^{13,20}.

Competency may be defined as the application of knowledge, skills and behaviors used in performing specific job tasks. If more than one person makes the same error, consider the root cause of the error, such as equipment malfunction and operating procedure ambiguity^{13,20}.

3) Equipment

A good equipment management program provides a high level performance, reduces variation in test results and repair costs, and increases technician's safety and customer satisfaction. It has to meet physical requirements for installation and the staff follows manufacturer's specifications. Maintenance should be planned and replacement of instrument carried out when repair is not possible^{13,20}.

Troubleshooting: manufacturers often provide flowcharts that help to solve problems. Identification of routine problems related to technical duties and responsibilities and their explanation for a corrective action^{13,20}.

Backup instruments: they can maintain the routine when a machine breaks down until repair^{13,20}.

4) Purchasing and Inventory

Supplies and reagents must be always available when needed. Reagents and supplies mustn't be lost due to improper storage or used beyond expiration. Main concepts: uninterrupted flow of needed materials, efficiency and effectiveness of the laboratory^{13,20}.

5) Process Control

Emphasis on requisitions and forms, safety practices, handling urgent requests, collection, labeling, preservation and transport, storage, retention and disposal of samples^{13,20}.

The tracking system includes:

- 1) After registration or log of all incoming samples with generated laboratory identification number, the traceability of the original sample must be allowed.
- 2) Safety requirements must be assured concerning transport of samples^{13,20}.

Establishment of a policy for sample storage and disposal in a clear sample management directly affects patient care and outcome^{13,20}.

6) Information Management

Documents provide information about policies, processes and procedures. Once the forms are used to record information, they become records¹³.

Details about documents and records are showed in the Table 3^{13,20}.

Table 3. Documents and Records – Access, Integrity, Archive and Recovery^{13,20}

Where to keep documents and records
Paper-based system
Computer-based system
Combination of paper and electronic system
Regular backups
Accessibility, accuracy, timeliness, security, confidentiality and privacy of patient information

7) Documents and Records

Documents provide instructions or description of processes; records provide evidence about the quality of products and services^{13,20}.

Records make proof if processes were carried out as intended^{13,20}.

Details showed in Tables 4, 5 and 6^{13,20}.

8) Occurrence Management

This process identifies and handles errors and near-misses. These events must be addressed to change processes and prevent errors of happening again. Most of the error sources occur in post-examination

Table 4. Quality Manual^{13,20}

Quality manual
The quality manual sets across the whole documentation of the laboratory.
It contains a quality policy and describes the processes that take place in the laboratory in order to fulfill the requirements of particular standards.
The quality policy should refer to management, quality evaluation, health and safety, laboratory methods and procedures which relate to the same areas.
It shows the organization and responsibilities within the laboratory.

Table 5. Procedures^{13,20}

SOPs
Consistency, accuracy and quality
Detailed, clear and concise and easily understood
Reviewed, approved and updated
Header Steps and details
Specific of the laboratory and different from manufacturer's instructions
SOP number and version number
Date of issue and of expiry
Title and author
Status
Department of holders/ users; name of holders
Historical data (dates of previous issues)

Table 6. Documents and Records^{13,20}

Document Control – Documents	Document Control – Records
Uniform format that includes a numbering system/ version (date)	Permanence and accessibility
Formal approval / Inventory of all documents	Continuous monitoring
Available at the point of use	Tracking of samples
Distribution, accessibility and revision processes	Evaluating problems
Forms and worksheets	Security and management
Stakeholders	THEY ARE NOT REVISED OR MODIFIED
Archive of outdated documents (old versions)	

and pre-examination. Correction of occurrences can be done by preventive, remedial and corrective actions. Management of nonconformities is crucial. Root case analysis is the approach to find superficial causes of a problem, but also deeper or core problems. Roots and triggers could be represented by the Ishikawa's fishbone diagram of domino effect^{1,13,20}.

9) Assessment

It is necessary to determine effectiveness of a laboratory's QMS by internal and external audits, and evaluation of performance in an external quality assessment program. Accepted standards form the basis for laboratory monitoring^{1,13,20}.

During audits, information is collected about:

- Processes and operating procedures; staff competence and training
- Equipment; environment; handling of samples
- Quality control and verification of results; recording and reporting practices^{1,13,20}.

Audit report and plan of action:

- Review the recommendations of assessors; identify gaps and nonconformities
- Plan to correct nonconformities^{1,13,20}.

All results and actions taken should be documented in a written report^{1,13,20}.

10) Process Improvement

The classical PDCA (Plan, Do, Check and Act) model represents easily the main concepts to monitor and quality improvement¹³. Remedial, corrective and preventive actions take place in this matter²⁰. Quality indicator (QI): Established measures used to determine how well an organization meets requirements and operational expectations. Evaluate costs, benefits and priorities before choosing QI. They have short-term and long-term implications and fewer are better than many^{3,13,20}.

Examples: patient identification, hemolyzed and clotted samples, insufficient quantity or incorrect proportion in the tube, inappropriate container and results turnaround time^{13,20}.

11) Customer Service

Customers include patients, physicians, public health agencies and the community. Customer satisfaction is a major component of a QMS. The primary clients are health care providers and patients. The laboratory can receive complaints, but also questionnaires asking some specific questions to allow feedback and improvement^{1,13,20}.

12) Facilities and Safety

Some topics require a lot of endeavor and investment:

- Power supply, water systems, ventilation, cleaning, standard safety practices for handling hazardous materials, disposal of bio-

logical and chemical wastes, warnings, safety precautions for radiation and fire, instructions for the use of fire extinguishers, circulation pathways of biological samples among different sections are general conditions concerning work environment.

- Avoid needle recapping and put sharps in specific containers.
- Biological spills and decontamination measures.
- Ergonomics: prevention of musculoskeletal syndromes, fatigue and injury; provision of personal protective equipment such as gloves, goggles, masks and laboratory coats.
- Risk assessment of laboratory-acquired infections.
- Emergency response planning^{1,13,20}.

PROACTIVE APPROACHES AND IMPLEMENTATION OF A QUALITY PROGRAM

By the establishment of priorities, sharing of expertise and presentation of tools, theoretical models can make practical work easier. Strategies and tactical planning form the baseline and target architecture of a quality management system, followed by process and competence management^{4,21}. Customer evaluation generates a feedback to all build-time and run-time processes⁹. The financing of resources (human and material – clinical and laboratory equipment, information technology-records and responsibilities) and services is fundamental^{10,21}. To achieve good risk management it is crucial to identify and analyze the root and trajectory of a problem, which, in turn, will lead to its proper evaluation, control and prevention. Good practice compliance, upgrading of professionals and implementation of a quality management system with the report of adverse events are milestones in the quality assurance^{22,23}. The Proactive Risk Management comprises innovation and change by a functional point of view: predictive, measurable and controlling the risk^{12,23}. See table 7 for details^{13,20}.

The tools employed in the risk management stand in the risk assessment and error communication followed by control and revision processes, making changes where necessary to improve performances and overall quality^{5,6,13,20}.

Table 7. Implementation of an Integrated Quality Management Program in a Laboratory^{13,20}

Steps	Implementation
1.	Mapping the laboratory work process (workflow)
2.	Assessment of pre-, intra- and post- analytical phases
3.	Laboratory management team
4.	Descriptive quality system model designed like a puzzle
5.	Document structure and version control
6.	Training and assessing competency
7.	Process control (internal and external)
8.	Quality goals and indicators
9.	Improvement

The author declares no conflict of interest.

REFERENCES

- Gottwald M, Landsdown GE: Clinical governance: Improving the quality of healthcare for patients and service users. Berkshire: McGrawHill, 2014.
- Scally G, Donaldson LJ: Clinical governance and the drive for quality improvement in the new NHS in England. *BMJ*. 1998;317(7150):61–65. doi: 10.1136/bmj.317.7150.61.
- Arah A, N. S. Klazinga NS, D. Delnoij DMJ, Ten Asbroek AHA, Custers T: Conceptual frameworks for health systems performance: a quest for effectiveness, quality, and improvement. *International Journal for Quality in Health Care*; 2003;15 (5):377-398. <https://doi.org/10.1093/intqhc/mzh044>. [Accessed on February 20, 2018].
- Smith PG, Merritt GM: Proactive risk management: controlling uncertainty in product development. New York, Productivity Press, 2002.
- Fragata J: Risco médico. March 2005. Available at: <http://www.hospitalsepe.min-saude.pt/NR/rdonlyres/FDFBFE54-74DE-42C8-BC7F>. [Accessed on May 28, 2009].
- Kurz J: Quality risk management in blood establishments. 2008-11-01. Available at: http://www.ibto.ir/_DouranPortal/Documents/5f84df6b-3c33-4eb1-9fe5-8ea2d7a7bae5.pdf. [Accessed on April 22, 2009].
- Bolton-Maggs PHB, Cohen H: Serious hazards of transfusion (SHOT) haemovigilance and progress is improving transfusion safety. *British Journal of Haematology* 2013;163:303-14.
- Grunnet N: The different tools in quality management. *ISBT Sci Ser* 2007;2:150-158
- Weske M: Business process management: concept, languages, architectures. New York, Springer, 2007.
- Wilkinson R: Quality. *ISBT Sci Ser* 2008;3:238-247.
- Dumont LJ, AuBuchon JP: Making risk statements sticks. *Vox Sang* 2002;83:199-203
- Manickam TS, Ankanagari S: Evaluation of quality management systems implementation in medical diagnostic laboratories benchmarked for accreditation. *J Med Lab Diagnosis*. 2015;6(5):27-35.
- WHO. Laboratory Quality Management System: Handbook. Geneva. World Health Organization, 2011. ISBN: 978-92-4-154827-4.
- McSherry R, Pearce P: Clinical Governance: A Guide to Implementation for Healthcare Professionals. Wiley-Blackwell, Chichester, 2011.
- Clinical Performance, accountability and links with benchlearning. Scharle A, Adamecz A (Budapest Institute), Nunn A (University of Derby) in collaboration with ICF, European Commission; Luxembourg: Publications Office of the European Union, 2017. ISBN 978-92-79-77227-6; doi:10.2767/953806.
- ISO Standards (Internet homepage). Geneva: International Organization for Standardization. Available at: http://www.iso.org/iso/home/standards/...standards/iso_9000.htm. [Accessed on May 24, 2016].
- CLSI Standards (Internet homepage). Wayne: Clinical and Laboratory Standards Institute. Available at: <http://clsi.org/>.
- WHO. Quality Manual – Template (Version 2013). Supplement to the Laboratory Quality Management System Training Toolkit, Module 16 – Documents and records. Available at: www.who.int/ihr/training/laboratory_quality/quality_manual/en/. [Accessed on June 2, 2016].
- IEC International Standards (Internet homepage). Geneva: International Electrotechnical Commission. Available at: <http://www.iec.ch/>. [Accessed on May 24, 2016].
- Fung MK, Grossman BJ, Hillyer CD, Westhoff CM, editors. AABB Technical Manual. 18th ed. Bethesda: American Association of Blood Banks; 2014.
- Kaplan RS, Norton DP: Le Tableau de bord prospectif. 2^{ème} édition. Paris, d'Organisation, 2003. <http://www.dh.gov.uk/en/PublicHealth/Patientsafety/Clinicalgovernance/index.htm>. [Accessed on May 24, 2016].
- Accreditation Canada – Required Organizational Practices (Handbook 2017). Available at: www.gov.pe.ca/photos/original/src_rophandbook.pdf. [Accessed on March 12, 2018].
- Teles AI. Caracterização e avaliação do impacto dos erros nos serviços de medicina transfusional. Master's dissertation. Lisboa, 2014.

HIDRATOS OU GORDURA, O QUE FAZ MAL A SAÚDE?¹

Paulo Luiz Farber²

RESUMO

Há muita polêmica com relação ao que devemos comer ou não, principalmente relacionada aos hidratos de carbono ou gordura, causada principalmente por investigações pagas pela indústria do açúcar para esconder que o açúcar faz mal ao coração e culpar a gordura. Hoje sabemos que o excesso de açúcares na dieta é causador de pré-diabetes, diabetes e obesidade, que podem levar às doenças cardiovasculares, ao cancro e ao mal de Alzheimer. O alto de consumo de hidratos de carbono pode gerar um aumento de glicose no sangue, que está relacionado com a piora da hemorreologia e da microcirculação, presente nessas doenças. O consumo de gorduras não está relacionado com a morte por enfarte do coração e o aumento de gordura saturada diminui a chance de AVC e morte por todas as causas. Já o aumento de hidratos de carbono aumenta a mortalidade. Portanto, uma dieta boa para a saúde deve ter com base em verduras e legumes, acrescida de gorduras e proteínas. Já os hidratos de carbono e as frutas devem ser dosados segundo o perfil metabólico de cada pessoa.

Somos bombardeados o tempo inteiro com informações contraditórias. Um dia a gordura é a vilã, outro dia o ovo é que não deve ser consumido porque possui muito colesterol. Falar que comer gordura não faz mal ou que pode-se comer vários ovos por dia gera uma onda de ceticismo e de incredulidade. Mas afinal, do onde vêm esses mitos e crenças sobre a comida? Vamos falar um pouco sobre isso.

Em 1992 o departamento de agricultura dos Estados Unidos da América lançaram a pirâmide alimentar, que se propunha a ser o guia para a “alimentação saudável”. E segundo a pirâmide, a base deveria ser os hidratos de carbono como pães, batata, cereais, arroz e massas, com uma sugestão de 6-11 porções diárias, pois esses eram bons para a saúde. Já a gordura, ficava com a ponta da pirâmide em conjunto

com os doces, para uso em quantidades muito pequenas, pois faziam mal.¹

Seis anos depois os erros da pirâmide alimentar já apareciam. Em seu editorial o prestigiado periódico científico: “American Journal of Clinical Nutrition” alertava sobre a possibilidade de resistência insulínica (Diabetes tipo 2) e o aumento de risco para o enfarte do miocárdio. Esse artigo falava que a alimentação baseada na pirâmide aumentava a carga glicêmica, ou seja, o aumento de glicose no sangue.² Portanto estava claro desde há muitos anos que a orientação alimentar com base nos hidratos de carbono estava errada.

Apesar das evidências, continuaram-se as recomendações para diminuir a gordura e aumentar os hidratos de carbono. E só ouvíamos que a gordura faz

¹ Versão completa do artigo publicado na revista Visão-Saúde, N.º 2, Agosto-Setembro-Outubro de 2018.

² Médico no Hospital da Luz de Aveiro. Membro da diretoria da Sociedade Portuguesa de Hemorreologia e Microcirculação. Investigador externo do IMM.

mal a saúde, que comer gordura faz mal ao coração. Até que em 2016 descobriu-se uma das origens destas orientações, através de um artigo publicado na prestigioso periódico científico JAMA, o *Journal of American Medical Association*.³

Na década de 1960 haviam duas teorias diferentes quanto a alimentação e as doenças cardiovasculares. Uma teoria dizia que os açúcares na alimentação faziam mal ao coração. A outra teoria é que a alimentação com gorduras e o colesterol é que era a culpada. Mas na década de 1980 poucos cientistas acreditavam na teoria dos açúcares. E a causa disto foi encontrada por cientistas na Universidade da Califórnia em Los Angeles, nos documentos da *Sugar Research Foundation* (fundação para a pesquisa do açúcar). Durante a década de 1960 e 1970 a indústria do açúcar pagou pesquisas e cientistas ligados a essa Fundação, e tiveram sucesso em esconder que o açúcar faz mal ao coração enquanto culpavam a gordura.³

Hoje sabemos que o excesso de açúcares na dieta leva ao pré-diabetes, ao diabetes e a obesidade.⁴ E essas patologias, além das doenças cardiovasculares, estão relacionadas ao cancro⁵ e ao mal de Alzheimer^{6,7}. Também já há evidências suficientes para que o primeiro tratamento para diabetes seja no sentido de diminuir marcadamente os hidratos de carbono.⁸ Portanto podemos dizer que a alimentação é uma das causas de uma grande das doenças ligadas ao envelhecimento.

Mas porque aumentar a glicose no sangue faz mal? E porque aumenta a chance de doenças cardiovasculares e outras patologias? Uma das causas está nas alterações na hemorreologia do sangue.

O sangue é um líquido que pode ficar mais viscoso ou menos viscoso dependendo da viscosidade do plasma e de certas características dos glóbulos vermelhos. Os glóbulos vermelhos tendem a se agregar (grudar uns nos outros) e também eles podem ficar mais rígidos ou deformáveis (moles, compressíveis), e essas características faz com que o sangue flua melhor. Essa viscoelasticidade do sangue é estudada na hemorreologia

E a hemorreologia do sangue está profundamente alterada tanto no pré-diabetes quanto no diabetes.^{9,10} Ou seja, o sangue fica mais viscoso, atrapalhando a circulação, principalmente nos vasos sanguíneos menores (microcirculação). E estas alterações estão tam-

bém ligadas a doenças cardiovasculares^{11,12}, a doença de Alzheimer¹³ e ao cancro¹⁴.

A conclusão é que uma boa alimentação é fundamental para a manutenção da saúde. E considerando que o grande problema hoje em Portugal e nos países industrializados é o diabetes e pré-diabetes, sendo que em Portugal 27% dos adultos acima de 60 anos estão diabéticos¹⁵, podemos dizer que o principal culpado na alimentação é o excesso de hidratos de carbono.

Portanto a alimentação baseada no consumo de hidratos de carbono altera a viscosidade do sangue, piorando a saúde cardiovascular, colaborando com diversas doenças como doença de Alzheimer e cancro.

E qual a solução? Não existe uma solução geral, pois depende muito do quanto o metabolismo de uma pessoa está alterada. Como vimos, ao chegar aos 60 anos, quase um terço da população está diabética. Se acrescentarmos a essa estatística os pré-diabéticos, deveremos ter mais da metade da população doente e de alto risco para as doenças cardiovasculares, doença de Alzheimer e cancro.

Para a população adulta, reduzir a ingestão dos hidratos de carbono é fundamental. Eu diria mais, açúcar e alimentos processados devem ser retirados da dieta. E a substituição deve ser feita por verduras e legumes. As evidências mostram que uma dieta com base em verduras e legumes é benéfica para a saúde¹⁶.

E quanto as frutas? Frutas são ricas em nutrientes, mas por outro lado contém um açúcar que pode ser prejudicial a saúde, a frutose. A frutose está ligada ao aumento de ácido úrico, dos triglicérides e com o acúmulo de gordura no fígado.¹⁷ Portanto o consumo das frutas deve ser condicionado a condição metabólica de cada um. Uma pessoa saudável, que não tenha pré-diabetes deve consumir frutas “in natura” e evitar sumos, pois esses contém alta quantidade de frutose. Já quem tem pré-diabetes ou diabetes, deve fazer intervenções conforme o perfil metabólico, ou seja as orientações nutricionais devem ser individualizadas.

Com relação as proteínas animais, devem fazer parte da alimentação, mas não como base, pois como vimos essa deve vir de legumes e verduras. E devemos evitar carnes processadas.

Finalmente, com relação a gordura e o colesterol. A maioria dos estudos sobre a gordura e a saúde do coração vem em ensaios tipo coorte, que perguntam para uma população o que se come e acompanha por

uns anos para ver o que acontece. A grande falha deste tipo de estudo é que nos países industrializados, geralmente quem come mais gordura são os que não cuidam da saúde, pois temos sido informados que “gordura é ruim para saúde”, e geralmente a gordura está ligada a fontes de hidratos de carbono. Afinal, passa-se manteiga no pão e come-se hamburgueres com pão. Então o melhor seria um estudo que envolvesse o maior número de países e hábitos culturais diferentes. Esse estudo foi feito e publicado em novembro de 2017.

Foram analisados mais de 130 mil pessoas em 18 países, e a quantidade total ou o tipo de gordura consumida não teve relação com mortalidade por enfarte do coração. Já o AVC está diminuído em quem comeu mais gordura saturada. E a mortalidade total foi associada a um maior consumo de hidratos de carbono, enquanto que o consumo de gorduras diminuiu a mortalidade por todas as causas. Ou seja, comer gordura não fez mal ao coração, e ainda diminuiu o risco de AVC.¹⁸⁻²⁰

Mas se gordura não faz mal, e todas as recomendações para diminuir a gordura todos esses anos? Como já vimos, houve uma manipulação para esconder que o açúcar fazia mal e culpar a gordura. E não há evidências científicas que justificassem essas recomendações.

Finalmente quando a ingestão do colesterol, basta dizer que em 2015 a cimeira de nutrição dos Estados Unidos retirou a “proibição” de comer alimentos que contenham colesterol, pois não há relação entre o colesterol da comida e doenças cardiovasculares.²¹

Por fim, as evidências científicas para a saúde do adulto apontam para uma dieta baseada em verduras e legumes como base, proteínas e gorduras. As frutas e os hidratos de carbono devem ser dosados de acordo com cada perfil metabólico.

REFERÊNCIAS

1. US Department of Agriculture. The food guide pyramid. Hyattsville, MD: Human Nutrition Information Service, 1992
2. Willett WC. The dietary pyramid: does the foundation need repair? *Am J Clin Nutr.* 1998 Aug;68(2):218-9.
3. Kearns CE, Schmidt LA, Glantz SA. Sugar Industry and Coronary Heart Disease Research: A Historical Analysis of Internal Industry Documents. *JAMA Intern Med.* 2016 Nov 1;176(11):1680-1685.
4. Patel TP, Rawal K, Bagchi AK et al. Insulin resistance: an additional risk factor in the pathogenesis of cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Heart Fail Rev.* 2016 Jan;21(1):11-23. doi: 10.1007/s10741-015-9515-6.
5. Pearson-Stuttard J, Zhou B, Kontis V, Bentham J, Gunter MJ, Ezzati M. Worldwide burden of cancer attributable to diabetes and high body-mass index: a comparative risk assessment. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018 Feb;6(2):95-104.
6. Talbot K, Wang HY, Kazi H, et al. Demonstrated brain insulin resistance in Alzheimer's disease patients is associated with IGF-1 resistance, IRS-1 dysregulation, and cognitive decline. *J Clin Invest.* 2012 Apr;122(4):1316-38.
7. Li X, Song D, Leng SX. Link between type 2 diabetes and Alzheimer's disease: from epidemiology to mechanism and treatment. *Clin Interv Aging.* 2015 Mar 10;10:549-60.
8. Feinman RD, Pogozelski WK, Astrup A, Bernstein RK et al. Dietary carbohydrate restriction as the first approach in diabetes management: critical review and evidence base. *Nutrition.* 2015 Jan;31(1):1-13.
9. Hemorheology and vascular reactivity in patients with diabetes mellitus type 2. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2011;49(1-4):505-11. doi: 10.3233/CH-2011-1501. Marini MA, Fiorentino TV, Andreozzi F et al. Hemorheological alterations in adults with prediabetes identified by hemoglobin A1c levels. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2017 Jul;27(7):601-608.
10. Simmonds MJ, Sabapathy S, Gass GC, Marshall-Gradisnik SM, Haseler LJ, Christy RM, Minahan CL. Heart rate variability is related to impaired haemorheology in older women with type 2 diabetes. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2010;46(1):57-68.
11. Keymel S, Heiss C, Kleinbongard P, Kelm M, Lauer T. Impaired red blood cell deformability in patients with coronary artery disease and diabetes mellitus. *Horm Metab Res.* 2011 Oct;43(11):760-5. doi: 10.1055/s-0031-1286325
12. Kul AN, Ozdemir S, Helvacı A, Bulut C, Dursun S. The relationship of acute myocardial infarction with or without ST-segment elevation and viscosity. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2014 Nov;20(8):779-82.
13. Wen Z, Xie J, Guan Z, Sun D, Yao W, Chen K, Yan ZY, Mu Q. A study of hemorheological behaviour for patients with Alzheimer's disease at the early stages. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2000;22(4):261-6.
14. Tikhomirova I, Petrochenko E, Malysheva Y, Ryabov M, Kislov N. Interrelation of blood coagulation and hemorheology in cancer. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2016;64(4):635-644.
15. Diabetes Factos e Numeros 2014, relatório anual do Observatorio Nacional de Diabetes
16. Kahleova H, Levin S, Barnard N. Cardio-Metabolic Benefits of Plant-Based Diets. *Nutrients.* 2017 Aug 9;9(8). pii: E848.
17. Jensen T, Abdelmalek MF, Sullivan S, Nadeau KJ et al. Fructose and sugar: A major mediator of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2018 Feb 2. pii: S0168-8278(18)30066-7.
18. Dehghan M, Mente A, Zhang X et al. Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study investigators. Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *Lancet.* 2017 Nov 4;390(10107):2050-2062.
19. Harcombe Z, Baker JS, Davies B. Evidence from prospective cohort studies does not support current dietary fat guidelines: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med.* 2017 Dec;51(24):1743-1749.
20. Harcombe Z, Baker JS, DiNicolantonio JJ, Grace F, Davies B. Evidence from randomised controlled trials does not support current dietary fat guidelines: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart.* 2016 Aug 8;3(2):e000409.
21. Washington Post. The U.S. government is poised to withdraw longstanding warnings about cholesterol. Disponível em http://www.washingtonpost.com/news/wonk/wp/2015/02/10/feds-poised-to-withdraw-longstanding-warnings-about-dietary-cholesterol/?utm_term=.1247ff703242

A DOENÇA NOS GÉNIOS DA MÚSICA

Luís Dutschmann¹

A vida e a morte fazem parte de um binómio indissociável, contudo em geral ficamos sempre perplexos e amargurados quando esta última atinge um nosso amigo ou uma figura pública pela qual temos certa simpatia. Normalmente questiona-se a sua causa, em especial quando o acontecimento é precoce, ou então súbito, quer se trate de um político, escritor ou ator. Perante este acontecimento somos levados a questionar: “de que morreu?”

A causa de morte dos grandes músicos não foge a esta regra e muito se tem escrito sobre a patologia subjacente de determinados compositores como Wolfgang Amadeus Mozart, Ludwig van Beethoven, Franz Schubert e Robert Schumann, entre outros, que deram origem a uma produção de um sem número de artigos em revistas médicas, muitas vezes controversos.

As observações sobre a doença e morte ocorridas a compositores dos séculos passados têm, quase sempre, um valor científico muito limitado, pois dependem de descrições pouco clínicas, terapêuticas hoje em dia obsoletas, diagnósticos que se encaixam com grande dificuldade nos critérios clínicos atuais. Isto não impediu que se concebesssem múltiplas hipóteses etiopatogénicas sobre as possíveis doenças que afetaram os grandes músicos do século XVIII a XX que, em muitos, lhes condicionaram uma morte precoce e que tiveram repercussão sobre a sua produção artística. Muitas hipóteses são aliantes, elaboradas e aparentemente credíveis, embora, com frequência, apresentem debilidades por falta de elementos clínicos e de autópsia.

No período descrito podemos com facilidade atribuir primazia às doenças infecciosas, nomeadamente tuberculose e sífilis, a grande responsabilidade. A estas causas de morte, penso que não seriam alheias a iatrogenia provocada por fármacos e terapêuticas, tão

em voga na época como: sangrias, clisteres e purgas ou medicações com doses maciças de mercúrio para a sífilis, pó de Dover [pó de ipeca, pó de ópio e sulfato de potássio], solução de Fowler (arsenito de potássio), usado como tónico, compostos com chumbo, etc. que constituíam então prática comum. Podemos atribuir às doenças infecciosas, a responsabilidade de grande número de mortes, em tempo de paz, nos séculos XVIII, XIX e XX (primeira metade).

Seria enfadonho enumerar a lista infindável de compositores e respetivas causas de morte, pelo que refiro apenas aqueles que morreram precocemente, quando, aparentemente, ainda tinham a possibilidade de enriquecer a história da música com excelentes obras, caso a morte não tivesse surgido prematuramente ou outros que cuja causa de morte desencadeou alguma polémica.

Henry Purcell (Londres, 1659-1695) o compositor de *Dido e Eneias* e de *Fairy Queen* morreu aos 36 anos por morte desconhecida.^{1,2,3,4} **Giovanni Battista Draghi, Pergolesi** [Jesi, 1710-1736] que nos deixou, entre outras, duas obras-primas: *La Serva Padrona* e o *Stabat Mater* retirou-se para um convento numa fase evoluída da tuberculose o vitimou aos 26 anos.^{1,2} **Alexandre Césaire Léopold Bizet, Georges Bizet** (Paris, 1838-1875), o autor da *Carmen*, durante grande parte da sua vida, sofreu de dores de garganta recorrentes que se agravaram por ser um grande fumador, vindo a ter uma doença da traqueia. Após um banho no Sena surgiu-lhe um quadro de odinofagia e febre elevada vindo a falecer aos 37 anos por morte súbita, atribuída a ataque cardíaco.⁴ **Carl Maria von Weber** (Eutin, 1786-1826) o criador notável do *Der Freischütz*, *Oberon* e *Euryanthe* foi um músico importante pela influência que marcou na história da música ale-

¹ Médico

mã e europeia e foi vítima mortal de tuberculose aos 40 anos.^{1,4} **Felix Mendelsohn** (Hamburgo, 1809-1847) a quem devemos as Sinfonias Italiana, *Escocesa*, os concertos de violino, entre outros, sucumbiu por morte súbita.^{1,3,4} **Vicenzo Bellini** (Catânia, 1801-1835) morreu prematuramente por um quadro de abdómen agudo. A sua obra em que se ressalta a *Norma*, *I Puritani*, *I Capuleti e Montechi*, revela uma força dramática e beleza melódica.¹ **Hans Rott** (Viena, 1858-1884) compositor vienense, amigo de Gustav Mahler deixando-nos a Sinfonia em Mi, enlouqueceu falecendo aos 26 anos.¹ **António de Lima Fragoso** (Pocariça, Cantanhede, 1897-1918) músico que nos deixou obras que evidenciam grande talento permitindo prever a eventual qualidade das suas composições futuras com repercussões importantes para a música portuguesa, morreu na epidemia de gripe que, nessa época avassalou a Europa e o nosso País.⁵

Outros compositores merecem ser referidos, não pelo facto de terem tido mortes precoces, exceção feita a Mozart, mas porque geraram grande polémica quanto às suas doenças e causas de Morte

Wolfgang Amadeos Mozart (Salzburgo, 1756-1791) – Teve morte prematura aos 35 anos. Foi um compositor de qualidade e diversidade superiores nas suas realizações com um elevado grau de talento musical. Deixou-nos uma obra vastíssima que contrasta com a sua vida curta: sinfonias, concertos para piano, violino, flauta, clarinete, trompa, óperas, missas, quartetos, sonatas para piano etc. Em relação à sua doença muito se escreveu e os autores entraram na senda das hipóteses mais variadas, algumas plausíveis outras completamente desajustadas. Baseado em excertos das suas cartas, admito que tivesse tido febre reumática na infância, que lhe condicionou uma cardiopatia valvular e que na fase final da sua vida se complicou por endocardite infecciosa tendo morrido em anasarca por insuficiência renal ou cardíaca.⁶

Ludwig van Beethoven [Bonn, 1770-1827] – O compositor de 9 Sinfonias, cinco concertos para piano, um concerto para violino, 32 sonatas para piano entre outras obras foi um génio que, durante a sua vida de produção artística lutou com a adversidade da doença. Aos 26 anos instalou-se de forma progressiva diminuição da audição e de tal forma que na estreia da 9.^a Sinfonia, em Viena (1824), não ouviu as ovações calorosas do público, tendo sido necessário um

solista avisá-lo de forma a virar-se para o público.⁶ Neste momento de surdez completa a comunicação fazia-se através da escrita.⁴ Acerca desta surdez levantaram-se inúmeras conjeturas, nomeadamente que a causa fosse uma Doença Paget dos Ossos.⁹ Esta hipótese apoiava-se no aspeto da cabeça com testa proeminente, mandíbulas pronunciadas e queixo prognata.⁹ A otosclerose é talvez a causa mais provável da sua surdez. Também se levantou a hipótese de ter tido sífilis e para a qual terá sido medicado com mercúrio, ora provou-se que este fármaco foi prescrito como unguento e não propriamente para tratar uma sífilis.⁹ Referia também queixas do foro gastroenterológico que poderiam corresponder a síndrome do colon irritável ou mesmo a doença de Crohn.⁹ Tal qual a água de uma catarata, música magnífica brotou do cérebro de um génio que se encontrava incapacitado para a ouvir. Compreende-se que este quadro clínico facilmente conduziu a um estado de depressão e irritabilidade que por sua vez contribuiu para o abuso do álcool. O quadro clínico terminal parece corresponder a uma doença hepática crónica descompensada. A autópsia realizada pelo Dr. Johann Wagner revelou: caixa craniana substancial e uniformemente densa, ausência de arterite obliterante ou outras condições compatíveis com sífilis, sinais de hipertensão portal, esplenomegalia e cirrose macronodular.⁹⁻¹²

Nicolai Paganini [Génova, 1782-1840] – A sua perícia e técnica invulgar, associada ao seu habitus, hiper-mobilidade e extensibilidade das suas articulações fazem supor que Pagani tivesse uma doença hereditária do tecido conjuntivo, Marfan ou Ehlers-Danlos. A sua reputação como violinista era equivalente à de libertino e graças a esta faceta terá sido contaminado pela sífilis. Como complicações surgiram-lhe ulcerações da faringe e manifestações tabéticas, tendo sido medicado com doses elevadas de mercúrio que lhe causaram, após estomatite grave, a queda dos dentes. É possível que o quadro que lhe condicionou a morte estivesse relacionado com intoxicação pelo mercúrio ou fosse agravado por tuberculose.^{12,13}

Franz Schubert [Viena, 1797-1828] – O compositor de *Die Forelle* (a Truta) quinteto com piano, foi fértil em invenção melódica de uma inspiração quase celestial¹ em que se destacam as suas, mais de 600 canções (*Bela Moleira*, *Viagem de Inverno*, etc.), quartetos, momentos musicais, a música de cena *Ro-*

samunde, missa, sinfonias, etc. Aos 25 anos terá sido infetado por sífilis que lhe condicionou o internamento no Hospital Geral de Viena por sífilis secundária tendo sido medicado com mercúrio. É possível que a sua doença infecciosa tivesse sido controlada, no entanto, aos 31 anos sucumbiu com um quadro de vómitos e febre elevada. Salmonelose?^{12,14}

John Field [Dublin, 1762-1837] – Este músico anunciou a época romântica, isto é, foi o primeiro compositor na linha dos compositores românticos que terminou em Frédéric Chopin. Muitos compositores utilizaram as composições de Field como modelos para as suas produções. Foi aluno de Clementi, acabou por se fixar em S. Petersburgo, onde atingiu o pico da fama e fortuna. Mais tarde deslocou-se para Moscovo onde posteriormente se tornou alcoólico e veio a morrer por tumor maligno do reto.^{1,2,3,15}

Robert Schumann [Zwickau, 1810-1856] – Enquanto estudante, este músico teve uma vida dissoluta, com excesso de álcool e relações com muitas parceiras sexuais, através das quais contraiu sífilis. No início da década de 1850 Schumann manifestou perturbações psiquiátricas que se agravaram no final de 1853. Em Fevereiro de 1854, lançou-se ao Reno, foi salvo e internado num Asilo. Posteriormente teve alucinações auditivas e visuais e diversas tentativas de suicídio. Foi-lhe diagnosticado esquizofrenia. Morreu em 1856.¹²

Bedrich Smetana (Litomyšl, 1824-1884) – O compositor, nascido na Boémia, autor de *Má Vlast* (o Meu País) e da ópera *A Noiva Vendida*, adquiriu sífilis e morreu com um quadro neurológico com episódios de afasia, alucinações auditivas e visuais. A sua autópsia foi favorável a compromisso central pela sífilis.¹² **Modesto Mussorsky** (Karvo, 1839-1881) – O autor de *Boris Goudonov*, *Kovantchina* e *Quadros de uma Exposição* provavelmente sofria de epilepsia e acabou os seus dias entregue a dependência alcoólica;² **Alexander Nikolaevitch Scriabin** (Moscovo, 1872-1915) – Morreu com septicemia com ponto de partida de uma ferida do lábio.¹ O Estalinismo tornou a sua obra pros-crita, levando ao esquecimento deste compositor, durante algumas décadas.⁴ **Hugo Wolf** (Windischgrätz, 1860-1903) – Este compositor viveu sempre pobre, sustentado por um pequeno grupo de amigos, desprezado pelos ouvintes, desconhecido do público, entre crises de excitação e depressão, com uma consciência amarga e orgulhosa do seu valor, que só foi reconhe-

cido por toda Alemanha após a sua morte. Em 1897 foi internado no Asilo e morreu em estado de insani-dade mental.^{1,4} **Anton von Webern** (Viena, 1883-1945) – A sua música não teve uma audição entusiástica, pelo que vivia de pequenos cargos pedagógicos. Após o Anschluss, a Áustria passou a fazer parte integrante do Reich e a sua música entrou para a lista negra da arte decadente e o compositor foi excluído de qualquer atividade artística. Em 1945, um soldado do exército americano matou-o a tiro, por engano.¹

Béla Bartók (Nagyszentmiklós, 1881-1945) – Este compositor húngaro, após a ocupação da Hungria pelos nazis, emigrou para os Estados Unidos onde veio a falecer por leucemia.¹

Não porque tenham morrido precocemente, mas porque a sua doença suscitou alguma polémica, apesar dos meios de diagnóstico mais evoluídos do século XX, cito as doenças que vitimaram Gustav Mahler e Maurice Ravel.

Gustav Mahler (Iglau, 1860-1911) – O compositor nasceu na fronteira entre a Boémia e a Morávia, fazendo parte do Império Austro-húngaro pelo que era seu costume auto denominar-se triplamente um apátrida: um boémio entre os austríacos, austríaco entre os alemães, e um judeu entre os povos de todo mundo.¹⁶ Tinha baixa estatura, um andar bambolean-te, face tensa e intelectual.¹⁶ Aliou a grande qualidade que possuía de dirigente de orquestra à de compositor, mas apesar do apoio de figuras importantes do meio musical como Brahms e Von Bülow foi preciso abraçar a religião católica para que pudesse estar à frente da Orquestra de Viena. Parafraseava Heinrich Heine, afirmando que a sua conversão se tratava de um bilhete de admissão para a cultura Europeia.¹⁶ Casou-se com uma jovem pianista e compositora – Alma Schindler – de quem teve duas filhas. O ano de 1907 foi desastroso para Mahler: uma campanha antissemita virulenta fez com que abandonasse a Direção da orquestra de Viena; a sua filha mais velha morreu por escarlatina e difteria; o Dr. Blumenthal diagnosticou-lhe cardiopatia valvular reumatismal; tomou conhecimento de um enleio entre a sua mulher e o arquiteto Walter Gropius.¹⁶ Apesar destes desgostos continuou a dirigir e a compor. Quando se encontrava em Nova Iorque, em Fevereiro de 1911 teve uma faringite, e apesar da febre insistiu em dirigir um concerto, mas surgiu-lhe um colapso. Desde esse momen-

to não mais trabalhou. O Dr. Fraenkel isolou na hemocultura um *estreptococo viridans*. Regressou a Viena onde veio a falecer.¹⁶⁻¹⁸

Maurice Ravel (Ciboure, 1875-1937) – No auge da sua carreira de grande músico, foi atingido por alterações cognitivas, de etiologia desconhecida, com compromisso importante do hemisfério esquerdo. As primeiras manifestações da sua doença surgiram em 1927 quando enviava aos seus amigos postais rasurados, em 1932 era-lhe impossível autografar e em 1933 a sua conversação foi perturbada por erros de soletração. Assistido pelo professor Alajouanine, este detetou escrita deficiente e já em 1928 notou que Ravel tinha gestos lentos. No Verão de 1936 teve duas manifestações de apraxia. Apesar de ser um bom nadador, teve de ser salvo das águas do mar por incapacidade de coordenar os movimentos, também nessa altura, ao tentar lançar um seixo ao mar, atirou-o contra uma sua amiga Marie Gaudin. A partir de então encontrava-se incapaz de tocar piano, de traduzir para a pauta as ideias musicais que fervilhavam na sua cabeça, mas em contraponto, o seu juízo e sensibilidade artística manteve-se, pois segundo Alajouanine, Ravel, quando assistia a interpretações, reagia a pequenas alterações das suas obras musicais. Apesar de tão afetado por esta doença, Ravel compôs o Concerto para mão esquerda em Ré entre 1929-30, o concerto para piano em Sol entre 1929-30 e as 3 serenatas de D. Quixote para Dulcineia entre 1932-33. Em Outubro de 1933 sofreu um acidente quando se deslocava de Táxi que pôde, ou não, ter complicado a doença. Talvez por isso, suspeitou-se de hematoma subdural crónico que levou o neurocirurgião Clóvis Vincent a executar uma craniotomia em 19 de Dezembro de 1937, que nada esclareceu. Ravel entrou em coma e faleceu nove dias depois.¹⁹⁻²¹ Uma vez que não foi autopsiado, a natureza exata da doença de Ravel é desconhecida e possivelmente resultou de doença degenerativa do lobo parietal esquerdo ou de uma degenerescência corticobasal.²¹

As doenças infecciosas, nomeadamente: tuberculose, sífilis e tifo foram as grandes responsáveis das mortes precoces da maioria destes gênios. A iatrogenia e o álcool contribuíram e agravaram muitas situações clínicas. Sobre Mozart, Beethoven, Schubert, Mahler e Ravel discutiu-se e escreveram-se muitos

artigos, que para além da curiosidade que suscitam acabam por ser redundantes à falta de elementos de diagnóstico e histórias clínicas credíveis (exceção feita a Mahler e Ravel). Saliento dois aspetos: o primeiro refere-se a Ludwig Van Beethoven o gênio que brotava música do seu cérebro e que estava condenado a não a ouvir, drama semelhante ao de Ravel, que se encontrava impossibilitado de a transportar para a escrita; outro é o registo do totalitarismo que consiste em apagar a História e as personalidades, como aconteceu com Anton Von Webern no nazismo e Scriabin no estalinismo.

Este artigo não é original, apesar de ter tido algumas correções e alterações discretas, em relação ao publicado em 2015, na Revista Clínica Hospital Prof. Dr. Fernando Fonseca

REFERÊNCIAS

- Kennedy M. Dicionário Oxford de Música. Lisboa: Publicações D. Quixote; 1994.
- Hindley G, Green B, Helm E, Paine D, Smalley R, Walsh S. The Larousse Encyclopedia of Music. New York: Excalibur Books; 1981.
- Vuillermoz E. Histoire de la Musique. Ed. Brouty, Fayard et C... Livre de Poche Encyclopedique; 1949.
- Rebatet L. Une Histoire de La Musique. Paris: Robert Laffont. 1969.
- Freitas Branco J. História da Música Portuguesa. Lisboa: Europa América; 1986.
- Dutschmann. L. Mozart, as suas doenças e a Medicina do século XVIII. Medicina Interna. 2006; 13 (4): 298-303.
- Larkin E-Beethoven's Illness: a likely diagnosis. Proc. Roy. Soc. Med. 1971; 64: 493-6.
- Naiken VS. Did Beethoven have Paget's disease of bone? Ann. Int. Med. 1971; 74: 995.
- Kubba A, Young M. Ludwig van Beethoven: a medical biography. Lancet. 1996; 347: 167-70.
- Wolf P. Creativity and chronic disease. Ludwig van Beethoven. West J Med. 2001; 175:298.
- Donnenberg MS, Collins MT, Benitz RM, Mackowiak PA. The sound that failed. Am J Med. 2000;108:475-80.
- Franzen C. Syphilis in composers and Musicians Mozart, Beethoven, Paganini, Schubert, Schumann and Smetana. Eur J Clin Microbiol infect Dis. 2008; 27: 1151-57.
- O'Shea JG. Was Paganini poisoned with mercury? J. Roy. Soc. Med. 1988; 81: 594-7.
- O'Shea JG. Franz Schubert's last illness. J. Roy. Soc. Med. 1997; 90: 291-2.
- Moss CK. John field: The Irish Romantic. www.carolinaclassical.com/articles/field.html
- Redlich Hf. Bruckner e Mahler. London JM Dent and Sons Ltd. 1955
- Christy NP, Christy BM, Wood BG. Gustav Mahler and his illness. Trans. Am Clin Climatol Assoc. 1971; 82:200-17
- Jean Matter. Mahler Le Démoniaque. Editions Foma. Lausanne. 1959
- Henson RA. Maurice Ravel's illness: a tragedy of lost creativity. Br Med J 1988; 296: 1585-8
- Cardoso F. The Mouvement Disorder of Maurice Ravel. Movement Disorders. 2004; 19: 755
- Kanat A, Kayaci S, Yazar U, Yilmaz A. What makes Maurice Ravel's deadly craniotomy interesting? Acta Neurochirurgica. 2010; 152: 737-742

PRAÇA VIDA +

Flávio Reis

The Praça Vida+ was an event organized by Instituto Pedro Nunes and Universidade de Coimbra, that took place between the 20th and 22nd of July at Alma Shopping, in Coimbra. The event had as main objective the promotion of healthy lifestyles with a special focus on the citizen. At Praça Vida+, citizens were encouraged to assume responsibility for their own decisions and were provided with the knowledge and tools that will allow them to make informed decisions about their health and wellbeing.

The Praça Vida+ is an event organized in the context of the European project Healthy Lifestyle Innovation Quarters for Cities and Citizens (HeaLIQs 4 Cities) that was funded by the consortium EIT Health. This holistic project based on the quadruple helix of innovation, results from a collaboration between University Medical Center Groningen, Instituto Pedro Nunes and Universidade de Coimbra. In addition to Praça Vida+, the event includes also the Healthy Living Room that took place in Groningen in the beginning of October. With the objective of potentiating our events and maximizing citizen engagement, both Praça Vida+ and the Healthy Living Room took place during big sports events: the European Universities Games 2018 (EUSA) in Coimbra and Healthy Ageing Week in Groningen, respectively.

The Praça Vida+ consisted of 4 different areas: the Healthy Lifestyle Assessment Area, the Health Literacy Area, the Technology and Wellbeing Area and the Praça Vida+.




**praça
vida+**

**Inovação e Saúde
para o Cidadão**

**20 – 22 Julho 2018
Alma Shopping Coimbra**

**Área de Avaliação
de Estilos de Vida**
O cidadão será convidado a participar na avaliação de estilos de vida e receberá aconselhamento personalizado.

**Área da Tecnologia
e Bem-Estar**
Teste e co-criação de produtos e serviços inovadores de várias empresas e entidades.

**Área da Literacia
em Saúde**
Informação sobre programas, projetos europeus, consórcios e entidades na área da saúde, bem-estar e envelhecimento ativo e saudável.

**Palco Praça
Vida+**
Sessões de esclarecimento e debate de temáticas relacionadas com saúde, bem-estar e envelhecimento ativo e saudável.

Apoio


Parceiros


Financiamento


At the Healthy Lifestyle Assessment Area, 300 citizens participated in a healthy lifestyle assessment and received personalized advice. A multidisciplinary team of specialists from the University of Coimbra and the Instituto Pedro Nunes assembled the questionnaire and selected the necessary technological instruments for this evaluation (Healthy Lifestyle Assessment Toolkit). This standardized Toolkit can be used throughout Europe and will allow to map differences between regions, scout for successful (regional) lifestyle approaches and assess their transferability.

On the Praça Vida+ stage, the citizens were able to watch and engage in debates and round tables on different topics related to health and wellbeing, namely: social cohesion, nutrition, chronic disease, physical exercise and dementia. Throughout the event, some hot subjects were discussed, namely vaccination, medication for cholesterol and poly medication and three big areas for the future of medicine were identified: the importance of self-care, telemedicine and data from clinical settings.

With the objective of increasing public visibility of R&D in Healthy Living and Active Ageing, several startups were invited to be present at Technology and Wellbeing Area. The citizens tested their products and engaged in co-creation processes. Furthermore, in the Health Literacy Area there were several stands providing literacy and information about local programs, European projects from local institutions, consortia and entities in the areas of health, wellbeing and active and healthy ageing.

Initiatives, such as Praça Vida+, stimulate the interaction between citizens, local academia, SMEs and the government and in the long run contribute to the desired shift in healthcare from the curative to the preventive side, a shift urgently needed to reduce healthcare costs. The project HeaLIQs 4 Cities has secured EIT Health funding for another year, and in 2019, it will become mobile (bus) and will visit health illiterate citizens in neighborhoods and rural areas.





20TH INTERNATIONAL CONGRESS ON VISION SCIENCE AND EYE**VISION FOR THE FUTURE****August 29-30, 2018 Zurich, Switzerland****Erythrocyte nitric oxide in glaucoma patients**Carlota Saldanha¹

Institute of Biochemistry, Institute of Molecular Medicine, Faculty of Medicine, University of Lisbon

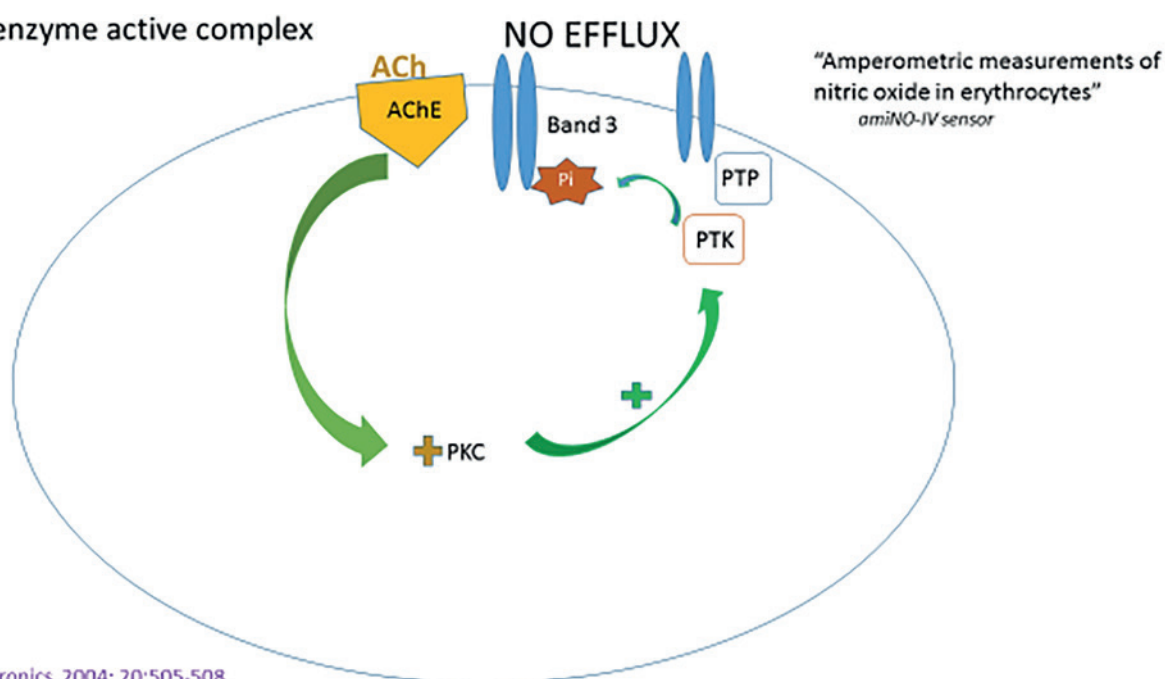
Abstract

Erythrocyte or red blood cells (RBCs) are influents in the blood flow velocity and hemorheology. RBCs participate also in hemostasis systems and in body tissues oxygenation through the vessel endothelium. Endothelial cells and lymphocytes are able to synthesize acetylcholine (ACh) which is release to plasma. Depending on the endothelium integrity degree the circulating ACh induce vasodilation or vasoconstriction according the amount of nitric oxide (NO) synthesized released into smooth muscle cells (SMC) or to plasma. The NO released is scavenged by erythrocyte and blood cell free hemoglobin. NO enter into RBCs through its membrane protein band 3 and binds to oxyhemoglobin generating S-nitrosohemoglobin (SNO-Hb) and to glutathione originating nitrosogluthione (GSNO). The NO efflux from erythrocyte are under dependence of mechanical or chemical stimuli bound to membrane receptors. Those affect the NO reservoir molecules inside erythrocyte in dependence of protein phosphorylation degree and redox thiol status. Timolol maleate is a compound used in treatment of patients with open angle glaucoma (OAG). Timolol is a weak inhibitor or erythrocyte membrane acetylcholinesterase (AChE) which behavior as an enzyme and a receptor of ACh. The erythrocytes obtained from blood samples of OAG patient's present higher AChE enzyme activity and high NO efflux than those obtained with healthy persons. When blood samples taken from OAG patients were incubated in presence of ACh no changes in NO efflux neither in GSNO were verified. At variance, in presence of timolol, instead of ACh, both NO efflux levels and GSNO concentration increase. These data evidenced that the erythrocyte membrane of OAG patients have different molecular properties than healthy subjects which corroborate the increase tendency of RBCs to aggregate observed in previous studies. The NO efflux signal transduction pathway associated to AChE-ACh (Figure) and AChE-timolol will be described.

¹ Institute of Biochemistry, Institute of Molecular Medicine, Faculty of Medicine, University of Lisbon

Member of the: European Society Clinical Hemorheology and Microcirculation (ESCHM); Coordinating Committee and of the Editorial Board of the Clinical Hemorheology and Microcirculation; "Strategic Group of the European Society of Microcirculation; President of Sociedade Portuguesa de Hemorreologia e Microcirculação. Collaborator of CEMAT - Center for Computational and Stochastic Mathematics of FCT. Professor of Biochemistry Jubilated and Head of Unit of Institute of Molecular Medicine João Lobo Antunes, Faculty of Medicine University of Lisbon. Basic and Clinical Research on Biochemistry: membrane properties, cell function, enzymology, metabolism, signal transduction. Applied Hemorheology and Microcirculation. Inflammation. Erythrocyte signal transduction mechanism. Fibrinogen binding. Nitric oxide metabolism and signal transduction. carlotasaldanha@medicina.ulisboa.pt

AChE – ACh enzyme active complex



Biosensors Bioelectronics 2004; 20:505-508
J Appl Toxicol 2004; 24: 419-427
Actas Bioq 2008; 9: 11-114

RECENT PUBLICATIONS

1. C.Saldanha, Human erythrocyte acetylcholinesterase in Health and disease, *Molecules* (2017) Sep 8;22(9). pii: E1499. doi: 10.3390/molecules22091499
2. Saldanha C, Silva-Herdade A.S. Physiological properties of erythrocytes in inflammation. *J Cel Biotec* 2017; 3:15-20
3. Esteves R, Freitas T, Teixeira P, Napoleão P, Neves C and Saldanha C Erythrocyte nitric oxide in glaucoma patients – ex vivo study. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*.2016; 64, 989-994.
4. Ana S. Silva-Herdade, T Freitas, J P. Almeida C Saldanha) Fibrinogen Signaling in Erythrocyte Nitric oxide Mobilization in Presence of PI3-K and Adenylyl Cyclase Inhibitors. *Eur J of Biom and Pharm Science*. 2016; 3: 28-34.
5. Ana S. Silva-Herdade, G. Andolina, C. Faggio, A Calado, C Saldanha Erythrocyte deformability – A partner of the inflammatory response. *Microvase Res*. 2016; 107: 34-38

6TH EUROSUMMER SCHOOL ON BIORHEOLOGY & SYMPOSIUM ON MICRO AND NANO MECHANICS AND MECHANOBIOLOGY OF CELLS TISSUES AND SYSTEM, Varna Bulgaria, August 29th – September 1st 2018

Fibrinogen involvement in hemorheology and inflammation

Carlota Saldanha¹

Instituto de Medicina Molecular, Instituto de Bioquímica, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa. CEMAT, FCT

Abstract

The plasma protein fibrinogen (Fib) is majority synthesised by liver and in small amounts by platelets. The Fib participates in erythrocyte aggregation, in blood coagulation promoting thrombus formation through fibrin molecules and is recognized as a biomarker of acute inflammation

The aim of this presentation will be to describe the knowledge obtained from *ex vivo* and *in vitro* studies about the effects of human soluble fibrinogen molecule on the properties of blood components and the resulting repercussions on physiological and pathophysiological human conditions. The *in vivo* studies conducted on experimental animal models with or deprived of Fib will be showed.

Ex vivo studies demonstrated the hemorheological participation of the plasma fibrinogen, such as the level of association with red blood cells (RBCs) aggregation and with the inflammatory parameters characteristic of vascular disease.

In vitro studies of the fibrinogen binding to the membrane targets on the neutrophils and on the erythrocytes show its influence on activation on leukocytes and on the biorheology properties of RBCs such as deformability and the NO availability and metabolism. Those effects were observed under the absence and the presence of the external or the endogenous to the human body molecules.

In vivo studies on the presence and absence of soluble fibrinogen in the bloodstream, to observe its influence on the leukocyte recruitment by endothelium cell will be presented.

Keywords: plasma fibrinogen, erythrocyte deformability, erythrocyte aggregation, nitric oxide, fosfokolin.

BIBLIOGRAPHY

- Carlota Saldanha and Ana S. Silva-Herdade Chapter 3. Fibrinogen Involvement in Hemorheology and Inflammation (pp. 115-146) *Advances in Medicine and Biology*. Volume 128 Editors: Leon V. Berhardt Series: *Advances in Medicine and Biology* Binding: Hardcover Pub. Date: 2018 - February ISBN: 978-1-53613-272-4 (https://www.novapublishers.com/catalog/product_info.php?products_id=64086)
- Saldanha, C. 2013 Fibrinogen interaction with the red blood cell membrane. *Clin Hemorheol Microcirc* 53, 39-44. (doi:10.3233/ch-2012-1574).
- Saldanha, C. & de Almeida, J.P. 2011 Erythrocyte as a link between basic and clinical research. *Clin Hemorheol Microcirc* 49, 463-472. (doi:10.3233/ch-2011-1496).
- Saldanha, C., Freitas, T., Lopez de Almeida, J.P. & Silva-Herdade, A. 2014 Signal transduction pathways in erythrocyte nitric oxide metabolism under high fibrinogen levels. *Korea-Australia Rheology Journal* 26, 217-223. (doi:10.1007/s13367-014-0024-2).
- Lopes de Almeida, J.P., Freitas-Santos, T. & Saldanha, C. 2012 Erythrocyte deformability dependence on band 3 protein in an in-vitro model of hyperfibrinogenemia. *Clin Hemorheol Microcirc* 50, 213-219. (doi:10.3233/ch-2010-1433).

¹ carlotasaldanha@medicina.ulisboa.pt

REUNIÃO DO NÚCLEO DE BIOLOGIA VASCULAR DA SPACV

Aveiro, Hotel Montebelo Vista Alegre, 13 Outubro 2018

Decorreu no passado mês de outubro, em Aveiro, uma Reunião do Núcleo de Biologia Vascular da Sociedade Portuguesa de Angiologia e Cirurgia Vascular (SPACV).

A Professora Doutora Carlota Saldanha co-moderou , com o Professor Luí Mendes Pedro e Dr^a Marina Dias Neto uma das Sessões do programa, com o tema “Bio-reactivity control after Arterial Intervention”.

Nesta sessão, foram apresentados os trabalhos “Bio-reactivity after peripheral arterial intervention – biology and clinical importance in contemporary practise”, pela Dra. Sandrina Braga; “Drug eluting stents versus bare metal stents implantation – longitudinal evaluation of inflammation and endotelial function”, pela Doutora Patrícia Napoleão; e “Cilostazol – its effect on platelet aggregation and intimal hyperplasia”, pelo Professor Doutor Luís Miguel Salmerón-Febres.

Programa em <http://www.hemorreologia.com/index.php/pt/proximas-reunioes>.



TWO DECADES WITH OMALIZUMAB: WHAT WE STILL HAVE TO LEARN

Cristoforo Incorvaia¹, Marina Mauro², Elena Makri¹, Gualtiero Leo³, Erminia Ridolo⁴

Abstract

From its availability for clinical use nearly two decades ago for severe asthma, omalizumab has gained strong evidence of efficacy and safety in the treatment of severe asthma not controlled by standard-of-care therapy. It has been acknowledged by Global Initiative on Asthma guidelines as add-on therapy against severe uncontrolled asthma. Thanks to controlled trials supporting its efficacy, omalizumab has also been licensed for the treatment of chronic spontaneous urticaria. The optimal duration of treatment in either disease has not been established. Despite its high price, omalizumab appears to be cost-effective in severe uncontrolled asthma as well as in chronic urticaria. The literature suggests a wide range of applications for omalizumab in various disorders regardless of allergic or non-allergic pathophysiology. **[Biologics: Targets and Therapy 2018;12:135-142]**

¹ Cardiac/Pulmonary Rehabilitation, ASST Pini/CTO, Milan, Italy

² Allergy Department, Sant'Anna Hospital, Como, Italy

³ Pediatric Allergy and Respiratory Pathophysiology Unit, Department of Pediatrics, Vittore Buzzi Children's Hospital, Milan, Italy

⁴ Department of Medicine and Surgery, University of Parma, Parma, Italy

2LARTH[®], A MICRO-IMMUNOTHERAPY MEDICINE, EXERTS ANTI-INFLAMMATORY EFFECTS IN VITRO AND REDUCES TNF- α AND IL-1 β SECRETION

Ilaria Floris¹, Kurt Appel², Thorsten Rose², Beatrice Lejeune³

Abstract

Background: Tumor necrosis factor- α (TNF- α) and IL-1 β are 2 pro-inflammatory cytokines known to be involved in rheumatic diseases. The therapeutic strategy used in micro-immunotherapy (MI) to reduce chronic inflammation and attenuate pain consists in mainly targeting these 2 cytokines. 2LARTH[®] is a sublingually administered medicine consisting of lactosesaccharose globules impregnated with ethanolic preparations of immune mediators and nucleic acids at ultra-low doses.

Purpose: The aim of the study is to explore the effect of the MI medicine on TNF- α and IL-1 β secretion in human primary enriched monocytes exposed to lipopolysaccharide (LPS). Materials and methods: Placebo and active globules were diluted in culture medium to test 5 lactose-saccharose globules concentrations (from 1.75 to 22 mM). Freshly isolated enriched monocytes from 6 healthy donors were treated with or without LPS (10 ng/mL), LPS+ placebo, or LPS+ 2LARTH[®] for 24 hours. IL-1 β , TNF- α , and IL-6 release were evaluated by ELISA.

Results: The medicine has significantly decreased the level of IL-1 β secretion compared with placebo at these concentrations: 22 mM ($P < 0.0001$), 11 mM ($P = 0.0086$), 5.5 mM ($P = 0.0254$), and compared with untreated LPS control at these concentrations: 22 mM, 11 mM ($P = 0.0008$), and 5.5 mM ($P = 0.002$). The effect of active globules on the reduction of TNF- α release is significant compared with placebo at these concentrations: 22 mM ($P = 0.0018$), 11 mM ($P = 0.0005$), 5.5 mM ($P = 0.0136$), and compared with untreated LPS control at these concentrations: 22 mM ($P = 0.0021$), 11 mM ($P = 0.0017$), 5.5 mM ($P = 0.0052$) and 2.25 mM ($P = 0.0196$). Besides, IL-6 secretion decreased compared with placebo at 22 mM ($P = 0.0177$) and 11 mM ($P = 0.0031$).

Conclusion: The results indicate that the tested product exerts significant anti-inflammatory effects on human LPS-stimulated monocytes. [Journal of Inflammation Research 2018;11:397-405]

¹ Clinical Affairs, Labo'Life France, Moutiers-Sous-Chantemerle, France

² VivaCell Biotechnology GmbH, Denzlingen, Germany

³ Clinical Affairs, Labo'Life Belgium, Gembloux, Belgium

CONVITE

A Sociedade Portuguesa de Hemorreologia e Microcirculação (SPHM) aceita para publicação no seu BOLETIM artigos de curta extensão. O Boletim é editado duas vezes por ano em formato electrónico (www.hemorreologia.com).

INSTRUÇÕES

1. Todos os textos enviados para publicação estão sujeitos a apreciação editorial e aprovação. A decisão é baseada no mérito científico e cultural dos trabalhos.
2. São aceites somente os trabalhos preparados em versão *PDF* ou *Microsoft Word*.
3. Os textos devem ser redigidos em Português ou Inglês.
4. Os manuscritos com o pedido de publicação devem ser enviados por *e-mail* ao Editor (carlotasaldanha@fm.ul.pt).
 - Comunicações Originais (artigos curtos) – Os textos serão considerado para publicação rápida, com a seguinte estrutura: Sumário (50-70 palavras), Introdução, Material e Métodos, Resultados, Discussão e Conclusões. O(s) autor(es) são estimulados a englobar em conjunto os resultados, discussão e conclusões.
(Extensão máxima do texto: 5 a 6 páginas a um espaço (letra de corpo 11), incluindo figuras, tabelas e quadros (e respetivas legendas), agradecimentos e até 30 referências bibliográficas).
 - Artigos de Revisão – O BOLETIM terá a maior satisfação em acolher curtas revisões sobre assuntos de particular interesse, no âmbito da Hemorreologia, Microcirculação ou assuntos de âmbito médico ou de outras áreas científicas afins, que sejam submetidos diretamente para publicação ou mediante convite especial do Editor.
(Extensão máxima do texto: 8 a 10 páginas (letra de corpo 11) incluindo figuras, tabelas, quadros, fotos (e respetivas legendas), agradecimentos e até 60 referências bibliográficas).

INVITATION

The Portuguese Society on Hemorheology and Microcirculation (Sociedade Portuguesa de Hemorreologia e Microcirculação, SPHM) is pleased to welcome short papers for publication in its BOLETIM. This online publication (www.hemorreologia.com), is distributed two times a year.

INSTRUCTIONS

1. All submitted manuscripts are subjected to editorial review and approval. The decision to publish is dependent on the scientific and cultural merit of the papers.
2. Only contributions prepared and submitted as *PDF* or *Microsoft Word* will be accepted.
3. Texts must be written in Portuguese or in English.
4. All scientific contributions, including manuscript submission and further correspondence should be addressed by *email* to the Editor (carlotasaldanha@fm.ul.pt)
 - Original Communications – Manuscripts may be considered for rapid processing as short communications. All manuscripts should be arranged in the following sections: Abstract (50-70 words), Introduction, Material and Methods, Results, Discussion, Acknowledgements and References. The author(s) may combine some of the sections normally included in a full paper, namely the results, discussion and conclusions.
(Maximum communication length – 5-6 single spaced typed pages, including figures, tables, legends, acknowledgments and up to 30 references).
 - Short Reviews – The BOLETIM will publish reviews on subjects of particular interest in its field, either following a special invitation or a submission by the author, and in the latter case only after approval by an Editorial Board member. Further information can be obtained from the editor.
(Maximum review length – 8-10 full pages, including figures, tables, photos, legends, acknowledgments and up to 60 references)