



## COMUNICAÇÕES

### 8.º Congresso de Pneumologia do Centro

Figueira da Foz, Eurostars Oásis Plaza, 29 e 30 de junho de 2017

#### CO01. BIOMARCADORES RESPIRATÓRIOS NA ABORDAGEM CLÍNICA DA ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA

A.C. Pronto-Laborinho<sup>1</sup>, C.S. Lopes<sup>1</sup>, N.C. Santos<sup>1</sup>, F.A. Carvalho<sup>1</sup>, M. de Carvalho<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Medicina Molecular, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa. <sup>2</sup>Serviço de Neurofisiologia, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte.

**Introdução:** Esclerose lateral amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa de progressão rápida e fatal, caracterizada por rápida destruição dos neurónios motores. A insuficiência respiratória é a principal causa de morte, que ocorre em média 3-5 anos após os primeiros sintomas. Não existe um tratamento eficaz. A proteína das células de clara (CC-16) é um biomarcador associado à disfunção respiratória e à inflamação pulmonar.

**Objectivos:** Pretendemos explorar o CC-16 como potencial biomarcador para insuficiência respiratória na ELA e identificar alterações morfológicas e viscoelásticas da membrana dos eritrócitos associando-as ao perfil clínico dos pacientes.

**Métodos:** A proteína CC-16 foi quantificada por ELISA. As propriedades morfológicas e viscoelásticas dos eritrócitos foram analisadas por microscopia de força atómica (AFM).

**Resultados:** Estudamos 81 pacientes com ELA observados no nosso centro e 30 controlos pareados. Os níveis de CC-16 foram significativamente elevados nos pacientes com ELA (10,56 ng/ml  $\pm$  6,84 vs 8,34 ng/ml  $\pm$  3,10,  $p = 0,02$ ). Em pacientes com aumento do nível de CC-16, o risco de morte foi 8 vezes maior nos 18 meses seguintes, sendo mais provável que necessitassem de ventilação não invasiva em breve ( $p = 0,02$ ). Os eritrócitos dos pacientes com ELA apresentaram maior altura, área e volume, diminuição da rugosidade, rigidez e fluidez da membrana e menor negatividade (potencial zeta) do que o grupo controlo.

**Conclusões:** Os valores de CC-16 foram significativamente maior em pacientes com ELA, além de apresentar valor preditivo para ventilação não-invasiva em 3 meses e morte nos 18 meses seguintes. Verificou-se que os pacientes com ELA apresentam maior altura eritrocitária, área, diminuição da rugosidade da membrana, maior rigidez e fluidez da membrana e menor negatividade da membrana do que o grupo controlo. Nossos resultados favorecem o aumento

da resposta inflamatória pulmonar relacionada com a disfunção respiratória. A membrana eritrocitária anormal pode estar relacionada com alterações na composição lipídica da membrana. Desenvolvemos mais estudos para testar o valor de biomarcadores inflamatórios pulmonares em ALS, para dissecar as alterações de eritrócitos relacionadas e para explorar uma potencial ligação entre ambos.

**Palavras-chave:** Esclerose lateral amiotrófica. Biomarcadores. Club Cell Humana. Função respiratória. Insuficiência respiratória. Microscopia de força atómica.

#### CO01. MOLECULAR BIOMARKERS ASSOCIATED WITH RESPIRATORY INSUFFICIENCY IN AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS

A.C. Pronto-Laborinho<sup>1</sup>, C.S. Lopes<sup>1</sup>, N.C. Santos<sup>1</sup>, F.A. Carvalho<sup>1</sup>, M. de Carvalho<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Medicina Molecular, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa. <sup>2</sup>Serviço de Neurofisiologia, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte.

**Introduction:** Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) is a devastating and fatal neurodegenerative disorder. Death typically occurs within 3-5 years after disease onset. ALS patients die mainly from respiratory failure (RF). No effective treatment is available and no molecular biomarker related to respiratory outcome and to early ventilatory dysfunction was described. The club-cell protein (CC-16) is a biomarker associated with respiratory distress and lung inflammation.

**Objectives:** We aim to explore CC-16 as a candidate biomarker for respiratory failure in ALS. Additionally, we intend to identify morphological and viscoelastic changes of the erythrocytes' membrane associating them with patients' clinical profile.

**Methods:** Patients were compared with a control group of healthy blood donors. CC-16 was quantified by ELISA. Morphological and viscoelastic properties of the erythrocytes were analyzed by Atomic Force Microscopy (AFM).

**Results:** We studied 81 consecutive ALS patients observed in our center matched with controls. CC-16 levels were significantly raised in ALS patients (10.56 ng/ml  $\pm$  6.84 vs 8.34 ng/ml  $\pm$  3.10,  $p = 0.02$ ).

In patients with increased CC-16 level the risk of death was 8-fold greater in the following 18 months, and they were more likely to require non-invasive ventilation shortly ( $p = 0.02$ ). The erythrocytes from patients ALS patients have higher erythrocyte maximum height, area, decreased erythrocyte membrane roughness, increased membrane stiffness and fluidity, and lower membrane negativity (zeta potential) than the control group.

**Conclusions:** CC-16 was significantly higher in ALS patients and predictive of non-invasive ventilation within 3 months and death in the 18 months. It was observed that ALS patients have higher erythrocyte maximum height, area and volume, decreased erythrocyte membrane roughness, increased membrane stiffness and fluidity, and lower membrane negativity (zeta potential) than the control group. This set of findings indicates abnormal erythrocyte membrane structure and possible changes on membrane lipid composition of ALS patients. On overall, our results are in favor of an increased lung inflammatory response related to respiratory distress. Moreover, erythrocyte abnormalities can enhance risk of tissue hypoxia. A larger study will be conducted to further confirm our preliminary results, since it is urgent to find biomarkers of respiratory dysfunction and tissue hypoxia in ALS.

**Key words:** Amyotrophic lateral sclerosis. Biomarkers. Human club cell (CC-16). Respiratory function. Respiratory insufficiency. Atomic force microscopy.

## CO02. INSTABILIDADE DOS SINTOMAS E A GRAVIDADE DA DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA

A. Duarte de Araújo<sup>1,2,3</sup>, C. Durães<sup>1</sup>, P. Teixeira<sup>2</sup>, M. Figueiredo<sup>1</sup>, V. Hespanhol<sup>4</sup>, J. Correia de Sousa<sup>2,3,5</sup>

<sup>1</sup>Respiratory Department, H. S<sup>a</sup> Oliveira, Guimarães. <sup>2</sup>Life and Health Sciences Research Institute (ICVS), School of Medicine, University of Minho, Braga. <sup>3</sup>ICVS/3B's, PT Government Associate Laboratory, Braga/Guimarães. <sup>4</sup>Department of Pneumology, Centro Hospitalar de S. João, Faculty of Medicine (FMUP), University of Porto. <sup>5</sup>Community Health, School of Medicine, University of Minho, Braga.

**Introdução:** A DPOC é uma doença complexa e heterogênea. A definição de grupos de pacientes com características clínicas próprias e distintas pode facilitar a escolha da melhor abordagem terapêutica.

**Objetivos:** Definir grandes grupos de doentes que compartilham características clínicas cujo conhecimento pode influenciar opções terapêuticas.

**Métodos:** Doentes com DPOC diagnosticada de acordo com os critérios do GOLD e idade  $\geq 40$  anos foram incluídos sequencialmente. A todos foi aplicado um inquérito demográfico e clínico e a avaliação dos sintomas foi feita utilizando o CAT e a escala de dispneia mMRC.

**Resultados:** Foram estudados 203 doentes (155 homens, idade média =  $67,6 \pm 10,91$  anos), distribuídos 9,4%, 42,9%, 34% e 13,8% por graus 1/4 de obstrução e 23,2%, 39,9%, 2% e 35% pelos grupos ABCD, GOLD 2017. Não encontramos diferença significativa entre géneros relacionada com número de exacerbações. A média da pontuação do CAT e grau de dispneia foi maior nas mulheres ( $p = 0,024$  e  $p = 0,038$ , respetivamente). Pacientes com antecedentes tabágicos são essencialmente homens e com idade média significativamente menor. Não se encontrou associação significativa entre idade e gravidade da doença, nem entre história de tabagismo e grau de obstrução, risco de exacerbações ou sintomas. Doentes com mMRC  $\geq 2$  ( $p = 0,000$ ) e CAT  $\geq 10$  ( $p = 0,000$ ) e aqueles com maior obstrução (GOLD 1/4) apresentam maior risco de agudização ( $p = 0,001$ ). Encontramos uma relação significativa entre obstrução (GOLD 1/4) e grau de dispneia (mMRC) e pontuação CAT (respetivamente  $p = 0,000$  e  $p = 0,011$ ). Muitos pacientes

(40,9%), para além da persistente dispneia de esforço, relatam agravamento dos sintomas com o inverno e/ou alterações meteorológicas. Encontramos uma associação significativa ( $p = 0,001$ ) entre esta instabilidade dos sintomas e uma história de exacerbações frequentes ( $\geq 2$ ).

**Conclusões:** Existe uma clara relação entre risco de agudização e grau de obstrução, entre sintomas e grau de obstrução, e entre sintomas e exacerbações. Existe também uma clara relação entre instabilidade dos sintomas e exacerbações da DPOC. A instabilidade dos sintomas parece ser um preditor de gravidade da doença.

**Palavras-chave:** DPOC. Sintomas. Instabilidade.

## CO02. RELATIONSHIP BETWEEN SYMPTOMS INSTABILITY AND COPD SEVERITY

A. Duarte de Araújo<sup>1,2,3</sup>, C. Durães<sup>1</sup>, P. Teixeira<sup>2</sup>, M. Figueiredo<sup>1</sup>, V. Hespanhol<sup>4</sup>, J. Correia de Sousa<sup>2,3,5</sup>

<sup>1</sup>Respiratory Department, H. S<sup>a</sup> Oliveira, Guimarães. <sup>2</sup>Life and Health Sciences Research Institute (ICVS), School of Medicine, University of Minho, Braga. <sup>3</sup>ICVS/3B's, PT Government Associate Laboratory, Braga/Guimarães. <sup>4</sup>Department of Pneumology, Centro Hospitalar de S. João, Faculty of Medicine (FMUP), University of Porto. <sup>5</sup>Community Health, School of Medicine, University of Minho, Braga.

**Introduction:** COPD is a complex and heterogeneous disease. The definition of groups of patients with their own distinctive characteristics may facilitate the choice of the best therapeutic approach. **Objectives:** We present the preliminary results of an ongoing cross-sectional study aimed to define large and easy to distinguish groups of patients that share some characteristics whose knowledge can influence therapeutic options.

**Methods:** COPD out-patients over 40 years and diagnosed according to GOLD criteria were included. A survey of demographic and clinical data were applied, and assessment of symptoms were done using COPD Assessment Test (CAT) and the Medical Research Council Dyspnea Questionnaire (mMRC).

**Results:** We studied 203 subjects (155 males, mean age = 67.6 years, SD = 10.91). The distribution of patients, according to GOLD 2017 stage and classification were 9.4%, 42.9%, 34% and 13.8% stage 1 to 4, and 23.2%, 39.9%, 2% and 35% groups A to D. We found no significant difference between gender, related to age and number of exacerbations. CAT total score and mMRC grade were higher in women ( $p = 0.024$  and  $p = 0.038$ , respectively). Patients with a smoking history are mainly men and have a significantly lower mean age. We found no association between age and disease severity, nor between smoking history and airflow limitation, risk of exacerbations or symptoms. Patients with mMRC grade  $\geq 2$  ( $p = 0.000$ ) and a CAT total score  $\geq 10$  ( $p = 0.000$ ) and those with a poor respiratory function, according to GOLD stage ( $p = 0.001$ ) are at increased risk of acute exacerbation. We found a strong association between airflow limitation, according to GOLD classification, and the mMRC grade ( $p = 0.000$ ) and CAT total score ( $p = 0.011$ ). Many patients (40.9%), beyond exercise persistent dyspnea, report worsening of symptoms in winter and/or with change in weather. We found a significant association between symptoms variation or instability and a history of frequent ( $\geq 2$ ) treated exacerbations ( $p = 0.001$ ).

**Conclusions:** There is a clear relationship between risk of acute exacerbation and airflow limitation, between symptoms and airflow limitation, and between symptoms and exacerbations. There is also a clear relationship between symptoms instability and COPD exacerbations. Symptoms variation or instability seems to be a predictor of disease severity.

**Key words:** COPD. Symptoms. Instability.

**CO03. AVALIAÇÃO DA GRAVIDADE DAS ALTERAÇÕES RADIOLÓGICAS EM DOENTES COM BRONQUIECTASIAS**

M. Rodrigues<sup>1,3</sup>, E. Padrão<sup>2</sup>, R. Castro<sup>1,3</sup>, A. Amorim<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Serviço de Radiologia; <sup>2</sup>Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar de S. João, Porto. <sup>3</sup>Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

**Introdução:** Os doentes com bronquiectasias (BQ) podem apresentar uma evolução clínica bastante heterogénea. Apesar de se reconhecer que a gravidade da doença pode ser influenciada pelas manifestações radiológicas e sua extensão, o seu papel ainda não está completamente estabelecido.

**Objetivos:** Caraterização de doentes com BQ e determinação da correlação entre os achados radiológicos e os parâmetros clínicos, funcionais e microbiológicos.

**Métodos:** Análise prospetiva de doentes com BQ não-fibrose quística, documentadas em TC-AR. Foi efetuada uma classificação da gravidade das alterações radiológicas de acordo com a escala de Bahlla modificada, cujo score total varia entre 0 (sem alterações) e 60 (limite superior de maior gravidade). Cada lobo pulmonar foi avaliado relativamente ao grau de dilatação brônquica (0-3), espessura da parede brônquica (0-3), extensão das BQ (0-3) e compromisso das pequenas vias aéreas (0-1). Os dados clínicos, funcionais e microbiológicos foram correlacionados com os achados radiológicos, tendo um valor de  $p < 0,05$  sido considerado estatisticamente significativo.

**Resultados:** Incluíram-se 176 doentes, com média de idade de 54,7 ( $\pm 16,2$ ) anos, sendo 61,9% do sexo feminino. O score radiológico total foi de 21,4 ( $\pm 12,5$ ). Na maioria dos doentes (88,7%) as bronquiectasias envolveram 3 ou mais lobos, sendo os lobos inferiores e médio os mais frequentemente afetados. O score radiológico total apresentou uma correlação negativa com os valores de CVF(%) e VEMS(%) ( $r = -0,571$  e  $r = -0,63$ , respetivamente;  $p < 0,001$ ) e uma correlação positiva com o VR(%) e VR/CPT(%) ( $r = 0,37$  e  $r = 0,506$ , respetivamente;  $p < 0,001$ ). Verificou-se ainda uma correlação positiva ( $p < 0,001$ ) entre o BSI (Bronchiectasis Severity Index) e o score radiológico, principalmente para a extensão das bronquiectasias ( $r = 0,504$ ) e dilatação brônquica ( $r = 0,485$ ). Doentes com infeção bacteriana crónica apresentaram scores mais elevados para cada um dos parâmetros radiológicos avaliados ( $p \leq 0,001$ ). O volume estimado de expetoração produzida correlacionou-se com o score radiológico ( $r = 0,361$ ;  $p < 0,001$ ), sendo que doentes com maior extensão da doença apresentaram mais frequentemente um padrão purulento ( $p = 0,037$ ). Antecedentes de hemoptises associaram-se à dilatação brônquica ( $p = 0,023$ ) e espessura da parede ( $p = 0,031$ ).

**Conclusões:** A gravidade radiológica das bronquiectasias, expressa pela análise de vários parâmetros, tem uma associação significativa com a gravidade expressa pela avaliação funcional, pelo score BSI e o estado de infeção bacteriana crónica.

**Palavras-chave:** Bronquiectasias. TC-AR. Score de gravidade.