

# ***Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease***

**(Inițiativa Globală pentru  
Bronhopneumopatia  
Obstructivă Cronică)**



**STRATEGIA GLOBALĂ PENTRU DIAGNOSTICUL,  
MANAGEMENTUL ȘI PREVENȚIA  
BRONHOPNEUMOPATIEI OBSTRUCTIVE CRONICE**

**RAPORT 2021**

---

# INIȚIATIVA GLOBALĂ PENTRU BRONHOPNEUMOPATIA OBSTRUCTIVĂ CRONICĂ

STRATEGIA GLOBALĂ PENTRU DIAGNOSTICUL,  
MANAGEMENTUL ȘI PREVENȚIA BRONHOPNEUMOPATIEI  
OBSTRUCTIVE CRONICE  
(RAPORT 2021)



© 2020 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc.

Traducere în limba română de Societatea Română de Pneumologie.

**COMITETUL DIRECTOR GOLD  
(2020)**

Dr. Alvar Agusti, *Președinte*  
Respiratory Institute Hospital Clinic,  
IDIBAPS Univ. Barcelona and Ciberes  
*Barcelona, Spania*

Dr. Richard Beasley  
Medical Research Institute of NZ  
*Wellington, Noua Zeelandă*

Dr. Bartolome R. Celli  
Harvard Medical School Boston  
*Massachusetts, SUA*

Dr. Rongchang Chen  
Shenzhen Institute of Respiratory Disease,  
Shenzhen People's Hospital  
*Shenzhen, RPC*

Dr. Gerard Criner  
Temple University School of Medicine  
*Philadelphia, Pennsylvania, SUA*

Dr. David Halpin  
University of Exeter Medical School,  
College of Medicine and Health,  
University of Exeter, Exeter  
*Devon, Marea Britanie*

Dr. M. Victorina López Varela  
Universidad de la República  
*Montevideo, Uruguay*

Dr. Maria Montes de Oca  
Hospital Universitario de Caracas  
Universidad Central de Venezuela Centro  
Médico de Caracas  
*Caracas, Venezuela*

Dr. Kevin Mortimer  
Liverpool School of Tropical Medicine  
*Liverpool, Marea Britanie*

Dr. Sundeep Salvi  
Pulmocare Research and Education  
(PURE) Foundation  
*Pune, India*

Dr. Claus Vogelmeier  
University of Marburg  
*Marburg, Germania*

**DIRECTOR EXECUTIV GOLD**

Rebecca Decker, MSJ  
*Fontana, Wisconsin, SUA*

**COMITETUL ȘTIINȚIFIC GOLD  
(2020)**

Dr. Claus Vogelmeier, *Președinte*  
University of Marburg  
*Marburg, Germania*

Dr. Alvar Agusti  
Respiratory Institute Hospital Clinic,  
IDIBAPS Univ. Barcelona and Ciberes  
*Barcelona, Spania*

Dr. Antonio Anzueto  
South Texas Veterans Health Care  
System University of Texas, Health  
*San Antonio, Texas, SUA*

Dr. Peter Barnes, FRS  
National Heart & Lung Institute Imperial  
College  
*Londra, Marea Britanie*

Dr. Jean Bourbeau  
McGill University Health Centre McGill  
University  
*Montreal, Canada*

Dr. Gerard Criner  
Temple University School of Medicine  
*Philadelphia, Pennsylvania, SUA*

Dr. David Halpin  
University of Exeter Medical School,  
College of Medicine and Health,  
University of Exeter, Exeter  
*Devon, Marea Britanie*

Dr. MeiLan K. Han,  
MS University of Michigan Ann Arbor,  
*Michigan, SUA*

Dr. Fernando J. Martinez, MS  
New York-Presbyterian Hospital/  
Weill Cornell Medical Center  
*New York, New York, SUA*

Dr. Maria Montes de Oca  
Hospital Universitario de Caracas  
Universidad Central de Venezuela  
Centro Médico de Caracas  
*Caracas, Venezuela*

**DIRECTOR DE PROIECT GOLD**

Katie Langefeld, BS  
*Illinois, SUA*

Dr. Alberto Papi  
University of Ferrara  
*Ferrara, Italia*

Dr. Ian Pavord, MA  
Respiratory Medicine Unit and Oxford  
Respiratory NIHR Biomedical Research  
Centre, Nuffield Department of Medicine  
University of Oxford  
*Oxford, Marea Britanie*

Dr. Nicolas Roche  
Pneumologie Hôpital Cochin,  
AP-HP.Centre – Université de Paris  
(Descartes), UMR 1016 Institut Cochin  
*Paris, Franța*

Dr. Don D. Sin  
St Paul's Hospital  
University of British Columbia  
*Vancouver, Canada*

Dr. Dave Singh  
University of Manchester  
*Manchester, Marea Britanie*

Dr. Robert Stockley, DSc  
University Hospital  
*Birmingham, Marea Britanie*

Dr. M. Victorina López Varela Universidad  
de la República Hospital Maciel  
*Montevideo, Uruguay*

Dr. Jørgen Vestbo, (pensionat în 2019)  
University of Manchester  
*Manchester, Anglia, Marea Britanie*

Dr. Jadwiga A. Wedzicha  
Imperial College London  
*Londra, Marea Britanie*

**ASISTENȚĂ EDITORIALĂ**

Ruth Hadfield, PhD  
*Macquarie University, Sydney, Australia*

Michael Hess, MPH, RRT, RPFT  
*Kalamazoo, Michigan, SUA*

# STRATEGIA GLOBALĂ PENTRU DIAGNOSTICUL, MANAGEMENTUL ȘI PREVENȚIA BPOC (2021)

## PLENUL GOLD

Experții GOLD sunt medici care promovează obiectivele GOLD la nivel național. Grupul se întrunește periodic pentru a comunica informații referitoare la programele de educație pentru sănătate, precum și la prevenția și tratamentul BPOC.

### AFRICA DE SUD

Profesor Richard van Zyl-Smit  
University of Cape Town și  
Groote Schuur Hospital  
Cape Town, Africa de Sud

### ARGENTINA

Dr. Eduardo A. Schiavi  
Buenos Aires, Argentina

### AUSTRIA

Dr. Otto Chris Burghuber

### BANGLADESH

Dr. Kazi S. Bennoor  
Dhaka, Bangladesh

### BELGIA

Professor Wim Janssens  
Leuven, Belgia

### BRAZILIA

Dr. Jose Roberto Jardim  
Dr. Aquiles Camelier  
Sao Paulo, Brazilia

### BULGARIA

Dr. Yavor Ivanov  
Pleven, Bulgaria

### CANADA

Dr. Dennis E. O'Donnell  
Kingston, Ontario, Canada

### CHILE

Dr. Manuel Barros

### CHINA

Dr. Jiangtao Lin  
Beijing, China  
Dr. Fu-Qiang Wen, PhD

### COLUMBIA

Dr. Alejandro Casas  
Vice-Director , COPD Department  
Latin American Thoracic Society

### CROAȚIA

Dr. Neven Miculinic  
Zagreb, Croația

### CEHIA

Dr. Stanislav Kos, PhD., FCCP  
Mirosov, Cehia

### EGIPT

Dr. Tarek Safwat, FCCP  
Dr. Hisham Tarraf  
Cairo, Egipt

### ELVEȚIA

Dr. Daiana Stolz  
Basel, Elveția

### FRANȚA

Prof Gaetan Deslée  
Reims, Franța

### GEORGIA

Dr. Maia Gotua, PhD  
Tbilisi, Georgia

### GRECIA

Prof. Konstantinos Kostikas

Ioannina, Grecia

### HONG KONG CHINA

Dr. David S.C. Hui  
Shatin, N.T. Hong Kong

### ISLANDA

Dr. Gunnar Gudmundsson  
Reykjavik, Islanda

### INDIA

Dr. Rohini V. Chowgule  
Mumbai, India  
Dr. R. Narasimhan  
Chennai, India  
Dr. Kshitij Agarwal  
Delhi, India

### INDONEZIA

Prof. Faisal Yunus

### IRAN

Dr. Masjedi Mohammad Reza  
Teheran, Iran  
Dr. Mohammad Ashkan Moslehi  
Shiraz, Iran

### IRLANDA

Dr. Timothy J. McDonnell  
Dublin, Irlanda

### ISRAEL

Dr. Zvi G. Fridlender, MSc  
Ierusalim, Israel

### ITALIA

Prof. Lorenzo Corbetta  
Florența, Italia

### JAPONIA

Dr. Takahide Nagase  
Tokyo, Japonia

### KAZAHSTAN

Dr. Damilya Nugmanova, PhD, DSci  
Almaty, Kazahstan  
Tair Nurpeissov

### REPUBLICA COREEA

Dr. Yeon-Mok Oh  
Seoul, Republica Coreea

### KUWEIT

Profesor Mousa Khadadah  
Kuweit University

### KÂRGÂZSTAN

Dr. Talant Sooronbaev  
Bișkek, Kârgâzstan

### LIBAN

Dr. Mirna Waked, FCCP  
Balamand University, Liban

### MALTA

Prof. Joseph M. Cacciotolo  
Pieta, Malta

### REPUBLICA MOLDOVA

Dr. Alexandru Corlățeanu, PhD  
Delegat Național ERS  
Republica Moldova

### NORVEGIA

Dr. Amund Gulsvoik

Bergen, Norvegia

Dr. Rune Nielsen, PhD  
University of Bergen, Norvegia

### PAKISTAN

Prof. Javaid Khan  
Karachi, Pakistan  
Dr. Jamil Ur Rehman Tahir  
Kammanwala, Sialkot Cantt, Pakistan  
Dr. Mohammad Osman Yusuf  
Islamabad, Pakistan

### POLONIA

Dr. Paul Kuca  
Dr. Pawel Sliwinski, PhD  
Varșovia, Polonia

### ROMÂNIA

Dr. Florin Mihălțan  
Dr. Ruxandra Ulmeanu  
București, România

### RUSIA

Prof. Zaurbek Aisanov  
Moscova, Rusia  
Prof Alexandre Vizel  
Kazan, Republica Tatarstan, Federația Rusă  
Dr. Svetlana Ovcharenko  
Dr. Sergey Fedosenko, PhD  
Siberian State Medical University,  
Tomsk, Rusia

### SINGAPORE

Dr. Kian-Chung Ong  
Dr. Wan-Cheng Tan,  
Președinte, Asian Pacific COPD Roundtable

### SLOVACIA

Dr. Ruzena Tkacova, PhD  
Kosice, Slovacia

### SLOVENIA

Professor Stanislav Suskovic  
Golnik, Slovenia

### SPANIA

Dr. Patricia Sobradillo

### SIRIA

Dr. Youssef Mohammad  
Lattakia, Siria

### TRINIDAD & TOBAGO

Dr. Sateesh Madhava Sakhamuri  
The University of the West Indies,  
Trinidad and Tobago

### TURCIA

Prof. Hakan Gunen  
Malatya, Turcia  
Prof. Nurdan Kokturk  
Ankara, Turcia

### VIETNAM

Dr. Ngo Quy Chau, PhD  
Hanoi, Vietnam  
Dr. Le Thi T Tuyet Lan, PhD  
Ho Chi Minh City, Vietnam  
Dr. Sy Duong-Quy, PhD, FCCP  
Lam Dong Medical College, Vietnam

---

## PREFAȚĂ

---

Raportul GOLD este revizuit anual și utilizat, la nivel mondial, de profesioniștii din domeniul sănătății ca „document strategic” și instrument pentru implementarea unor programe de management eficiente bazate pe sistemele locale de sănătate.

Modificarea majoră adusă de revizuirea din 2021 este adăugarea Capitolului 7 care conține principalele puncte relevante referitoare la BPOC în contextul COVID-19, incluzând recomandări privind urmărirea pacienților de la distanță în perioadele cu restricții impuse de pandemie. În semn de recunoaștere a rolului deosebit de important al BPOC în țările cu venit scăzut și mediu, au fost adăugate referințe la setul minim de intervenții al OMS pentru diagnosticul BPOC și managementul exacerbărilor.

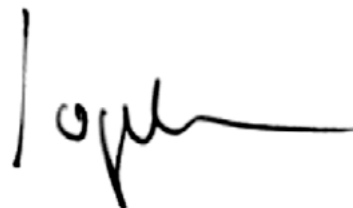
GOLD a avut privilegiul de a beneficia de contribuția unei rețele de profesioniști în domeniul sănătății cu prestigiu la nivel internațional, provenind din mai multe discipline. Mulți dintre acești experți au cercetat cauzele și prevalența BPOC în țările lor și au dezvoltat abordări inovatoare privind diseminarea și implementarea strategiei terapeutice GOLD. Comitetul GOLD va continua să colaboreze cu liderii naționali și cu alți profesioniști din domeniul sănătății interesați, pentru a aduce BPOC în atenția guvernelor, a funcționarilor din domeniul sănătății publice, cadrelor medicale și publicului larg, pentru a crește gradul de conștientizare privind povara BPOC și pentru a dezvolta programe de depistare precoce și prevenție, precum și strategii terapeutice pentru persoanele cu această afecțiune.



**Dr. Alvar G. Agusti**  
**Președinte, Comitetul Director GOLD**

Hospital Clínic, Universitat de Barcelona,  
Villarroel 170, 08036 Barcelona,

Spania



**Dr. Claus Vogelmeier**  
**Președinte, Comitetul Științific GOLD**

Department of Medicine, Pulmonary and Critical  
Care Medicine, University Medical Center Gießen  
and Marburg, Philipps-Universität Marburg  
Baldingerstraße, 35043 Marburg,

Germania

# STRATEGIA GLOBALĂ PENTRU DIAGNOSTICUL, MANAGEMENTUL ȘI PREVENȚIA BRONHOPNEUMOPATIEI OBSTRUCTIVE CRONICE - ACTUALIZARE 2021<sup>†</sup>

## METODOLOGIE

În 1998, când a avut loc lansarea programului Inițiativei Globale pentru Bronhopneumopatie obstructivă cronică (GOLD), unul dintre obiective a constat în elaborarea unor recomandări privind managementul BPOC, pe baza celor mai bune informații științifice disponibile. Primul raport, *Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD* (Strategia globală pentru diagnosticul, managementul și prevenția BPOC) a fost publicat în anul 2001. În 2006 și, ulterior, în 2011 a fost realizată o revizuire completă pe baza datelor publicate din studii. Aceste rapoarte și documentele asociate au fost distribuite pe scară largă și traduse în multe limbi și pot fi accesate pe site-ul GOLD ([www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org)).

Comitetul științific<sup>‡</sup> GOLD a fost înființat în anul 2002, pentru a revizui rezultatele publicate privind managementul și prevenția BPOC, pentru a evalua impactul acestor date asupra recomandărilor de tratament și prevenție incluse în documentele GOLD și pentru a publica actualizări anuale pe site-ul GOLD. Membrii acestui comitet sunt experți recunoscuți în cercetare și practica clinică în domeniul BPOC, având calificările științifice necesare pentru a contribui la îndeplinirea obiectivului comitetului; contribuția lor este voluntară.

În luna ianuarie din anii 2013, 2014, 2015 și 2016 au fost publicate actualizări ale raportului revizuit în 2011. Raportul GOLD 2017, a patra revizuire majoră a GOLD, încorporează o actualizare a informațiilor recente, revizuite de comitetul științific din 2015 până în 2016 și o reevaluare comprehensivă și o revizuire a recomandărilor anterioare pentru diagnosticul, evaluarea și tratamentul BPOC. În 2018, 2019 și 2020, au fost realizate actualizări ale raportului revizuit în 2017.

**Proces:** Pentru a publica raportul GOLD, a fost realizată o interogare a bazei de date PubMed (Centrul Național pentru Informații despre Biotehnologie, Biblioteca Națională de Medicină din SUA, Bethesda, SUA) folosind câmpurile de căutare stabilite de Comitet: 1) *BPOC sau Bronhopneumopatie obstructivă cronică (toate domeniile)* și 2) *Studii clinice sau meta-analize (toate câmpurile)* SAU 3) *articole din primele 20 de reviste medicale sau dedicate afecțiunilor respiratorii (disponibile la cerere) sau The Cochrane Database of Systematic Reviews* (Baza de date de revizuirii sistematice Cochrane).

Publicațiile în articole științifice de calitate, care nu au fost incluse în rezultatul căutării în PubMed, pot fi trimise către președintele și/sau către Comitetul Științific GOLD, cu condiția ca lucrarea completă, inclusiv abstractul, să fie trimisă în (sau tradusă în) limba engleză.

Membrii comitetului primesc un sumar al citărilor și al tuturor abstractelor. Fiecare abstract este alocat către doi membri ai Comitetului, dar toți membrii au posibilitatea de a furniza opinii cu privire la conținutul acestora. Membrii evaluează abstractul sau lucrarea completă dacă așa consideră necesar, răspunzând în scris la patru întrebări specifice dintr-un scurt chestionar, pentru a indica dacă datele științifice prezentate au impact asupra recomandărilor din raportul GOLD. Dacă da, persoana respectivă este rugată să identifice în mod specific modificările care ar trebui incluse.

Comitetul științific GOLD se întrunește de două ori pe an pentru a discuta fiecare publicație care a fost considerată de cel puțin un membru al comitetului ca având un potențial impact asupra managementului BPOC. Comitetul complet ajunge apoi la un consens cu privire la includerea acestuia în raport, fie ca referință care susține recomandările actuale, fie ca modificare adusă raportului. În absența consensului, dezacordurile se decid printr-un vot deschis al plenului Comitetului.

<sup>†</sup> Strategia globală pentru diagnosticul, managementul și prevenția BPOC (actualizare pentru 2021), Ediția de buzunar (actualizare pentru 2021), precum și lista completă de referințe evaluate de Comitet sunt disponibile pe site-ul GOLD: [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org).

<sup>‡</sup> Membrii Comitetului Științific GOLD (2020-2021): C. Vogelmeier (Președinte), A. Agusti, A. Anzueto, P. Barnes, J. Bourbeau, G. Criner, P. Frith, D. Halpin, M. Han, F. Martinez, M. Montes de Oca, A. Papi, I. Pavord, N. Roche, D. Sin, D. Singh, R. Stockley, M. Victorina Lopez Varela, J. Wedzicha.

În raportul GOLD sunt citate numai analizele sistematice de înaltă calitate și meta-analizele care oferă dovezi puternice referitoare la schimbarea practicii clinice, acordând-se prioritate citării studiilor randomizate controlate originale.

Recomandările Comitetelor GOLD pentru utilizarea oricărui medicament se bazează pe cele mai bune dovezi disponibile în publicațiile din literatura de specialitate și nu pe directivele autorităților publice de reglementare privind indicațiile aprobate. Comitetul nu emite recomandări referitoare la terapii care nu au fost aprobate de cel puțin o agenție importantă de reglementare.

---

## REFERINȚE NOI

---

Raportul GOLD 2021 reprezintă o variantă revizuită a raportului GOLD 2020. În urma analizei sistematice a literaturii de specialitate și a revizuirii în sistem dublu-orb de către Comitetul Științific GOLD, raportul GOLD a fost actualizat pentru a include principalele publicații științifice de calitate apărute în intervalul ianuarie 2019 - iulie 2020. În total, în raportul GOLD 2021 au fost adăugate 244 de referințe noi.

Material protejat de copyright - a nu se copia sau distribui

# CUPRINS

PREFAȚĂ .....	IV
<b>STRATEGIA GLOBALĂ PENTRU DIAGNOSTICUL, MANAGEMENTUL ȘI PREVENȚIA BRONHOPNEUMOPATIEI OBSTRUCTIVE CRONICE - ACTUALIZARE 2021.....</b>	<b>V</b>
METODOLOGIE .....	V
REFERINȚE NOI .....	VI
CUPRINS.....	VII
<b>STRATEGIA GLOBALĂ PENTRU DIAGNOSTICUL, MANAGEMENTUL ȘI PREVENȚIA BPOC .....</b>	<b>1</b>
INTRODUCERE .....	1
CONTEXT.....	1
NIVELURI DE DOVEZI .....	2
REFERINȚE .....	3
<b>CAPITOLUL 1: DEFINIȚIE ȘI PREZENTARE GENERALĂ.....</b>	<b>4</b>
<i>ASPECTE GENERALE IMPORTANTE</i> .....	4
DEFINIȚIE .....	4
POVARA BPOC .....	5
<i>Prevalență</i> .....	5
<i>Morbiditate</i> .....	7
<i>Mortalitate</i> .....	7
<i>Povara economică</i> .....	7
<i>Povara socială</i> .....	7
FACTORII CARE INFLUENȚEAZĂ DEZVOLTAREA ȘI PROGRESIA BOLII .....	8
<i>Factorii genetici</i> .....	8
<i>Vârsta și sexul</i> .....	9
<i>Creșterea și dezvoltarea plămânilor</i> .....	9
<i>Expunerea la particule</i> .....	9
<i>Statutul socioeconomic</i> .....	10
<i>Astmul și hiper-reactivitatea căilor respiratorii</i> .....	10
<i>Bronșita cronică</i> .....	11
<i>Infecțiile</i> .....	12
PATOLOGIE, PATOGENEZĂ ȘI FIZIOPATOLOGIE .....	12
<i>Patologie</i> .....	12
<i>Patogeneză</i> .....	12
<i>Fiziopatologie</i> .....	13
REFERINȚE .....	14
<b>CAPITOLUL 2: DIAGNOSTICUL ȘI EVALUAREA INIȚIALĂ.....</b>	<b>20</b>
<i>ASPECTE GENERALE IMPORTANTE:</i> .....	20
DIAGNOSTIC .....	21
SIMPTOME.....	21
ISTORIC MEDICAL .....	23
<i>Examenul clinic</i> .....	23
<i>Spirometria</i> .....	23
EVALUARE .....	27
<i>Clasificarea severității obstrucției respiratorii</i> .....	27
<i>Evaluarea simptomelor</i> .....	27
<i>Alegerea valorilor prag</i> .....	28
<i>Evaluarea riscului de exacerbare</i> .....	29
<i>Evaluarea afecțiunilor cronice concomitente (comorbidități)</i> .....	30
<i>Evaluarea combinată a BPOC</i> .....	30
<i>Deficitul de alfa-1 antitripsină (AATD)</i> .....	32
<i>Investigații suplimentare</i> .....	33
REFERINȚE .....	36



<b>CAPITOLUL 3: DOVEZI ÎN SPRIJINUL TRATAMENTULUI DE PREVENȚIE ȘI ÎNTREȚINERE .....</b>	<b>40</b>
<b>ASPECTE GENERALE IMPORTANTE: .....</b>	<b>40</b>
RENUNȚAREA LA FUMAT .....	40
<i>Farmacoterapii pentru renunțarea la fumat .....</i>	<i>41</i>
VACCINARE .....	42
<i>Vaccinul anti-gripal .....</i>	<i>42</i>
<i>Vaccinul anti-pneumococic .....</i>	<i>43</i>
<i>Alte vaccinuri .....</i>	<i>43</i>
TERAPIA FARMACOLOGICĂ ÎN BPOC STABILĂ .....	43
<i>Prezentare generală a claselor de medicamente .....</i>	<i>43</i>
<i>Bronhodilatatoare .....</i>	<i>44</i>
<i>Medicamente anticolinergice .....</i>	<i>46</i>
<i>Metilxantine .....</i>	<i>46</i>
<i>Terapia combinată bronhodilatatoare .....</i>	<i>47</i>
<i>Medicamente anti-inflamatorii .....</i>	<i>48</i>
<i>Corticosteroizi inhalatori (CSI).....</i>	<i>48</i>
<i>Tripla terapie (BADLA/ACDLA/CSI).....</i>	<i>52</i>
<i>Glucocorticoizi orali.....</i>	<i>52</i>
<i>Inhibitorii de fosfodierază-4 (PDE4) .....</i>	<i>52</i>
<i>Antibiotice .....</i>	<i>53</i>
<i>Agenți mucolitici (mucokinetici, mucoreglatori) și antioxidanți (N-acetilcisteină, carbocisteină, erdosteina).....</i>	<i>53</i>
<i>Alte medicamente care pot reduce exacerbările .....</i>	<i>53</i>
<i>Aspecte importante legate de administrarea inhalatorie .....</i>	<i>54</i>
<i>Alte tratamente farmacologice.....</i>	<i>55</i>
REABILITAREA, EDUCAȚIA ȘI AUTO-MANAGEMENTUL .....	56
<i>Reabilitarea pulmonară .....</i>	<i>56</i>
<i>Educație, auto-îngrijire și tratament integrat.....</i>	<i>58</i>
TRATAMENT SUPTIV, PALIATIV, ÎN STADIILE TERMINALE ȘI ÎN INSTITUȚII DE ASISTENȚĂ SOCIALĂ .....	60
<i>Controlul simptomelor și îngrijirea paliativă .....</i>	<i>60</i>
<i>Terapii relevante pentru toți pacienții cu BPOC.....</i>	<i>60</i>
<i>Stadiul terminal și instituții de asistență socială .....</i>	<i>61</i>
ALTE TRATAMENTE .....	62
<i>Oxygenoterapie și suport ventilator .....</i>	<i>62</i>
<i>Suportul ventilator .....</i>	<i>62</i>
TRATAMENTE INTERVENȚIONALE .....	63
<i>Intervenții chirurgicale.....</i>	<i>63</i>
<i>Tehnici bronhoscopice nechirurgicale de reducere a hiperinflației în emfizemul sever .....</i>	<i>64</i>
REFERINȚE .....	66
<b>CAPITOLUL 4: STRATEGIA TERAPEUTICĂ ÎN BPOC STABILĂ.....</b>	<b>80</b>
<b>ASPECTE GENERALE IMPORTANTE .....</b>	<b>80</b>
INTRODUCERE .....	80
IDENTIFICAREA ȘI REDUCEREA EXPUNERII LA FACTORII DE RISC .....	82
<i>Fumul de țigară.....</i>	<i>82</i>
<i>Poluanții din mediul interior și exterior.....</i>	<i>82</i>
<i>Expunerea ocupațională.....</i>	<i>82</i>
TRATAMENTUL ÎN BPOC STABILĂ: TRATAMENTUL FARMACOLOGIC .....	84
<i>Algoritmi de evaluare, inițiere și urmărire a tratamentului farmacologic.....</i>	<i>85</i>
TRATAMENTUL ÎN BPOC STABILĂ: TRATAMENTUL NON-FARMACOLOGIC.....	90
<i>Educație și auto-îngrijire .....</i>	<i>91</i>
<i>Activitatea fizică.....</i>	<i>92</i>
<i>Programele de reabilitare pulmonară .....</i>	<i>92</i>
<i>Programul de exerciții fizice.....</i>	<i>93</i>
<i>Îngrijirea în stadii terminale și îngrijirea paliativă.....</i>	<i>94</i>
<i>Suport nutrițional.....</i>	<i>94</i>
<i>Vaccinarea.....</i>	<i>94</i>
<i>Oxygenoterapie.....</i>	<i>95</i>
<i>Suport ventilator .....</i>	<i>96</i>

<i>Bronhoscopia intervențională și chirurgia</i> .....	96
MONITORIZARE ȘI SUPRAVEGHERE MEDICALĂ.....	99
<i>Monitorizarea progresiei bolii și apariția complicațiilor și/sau comorbidităților</i> .....	99
<i>Farmacoterapia și alte tratamente medicale</i> .....	99
<i>Comorbidități</i> .....	100
<i>Tratamentul chirurgical la pacienții cu BPOC</i> .....	100
REFERINȚE.....	100
<b>CAPITOLUL 5: MANAGEMENTUL EXACERBĂRILOR</b> .....	<b>104</b>
<i>ASPECTE GENERALE IMPORTANTE</i> .....	104
INTRODUCERE.....	104
OPȚIUNI TERAPEUTICE.....	106
<i>Stabilirea tratamentului</i> .....	106
<i>Tratament farmacologic</i> .....	109
<i>Suport respirator</i> .....	110
<i>Externare și monitorizare</i> .....	113
<i>Prevenirea exacerbărilor</i> .....	113
REFERINȚE.....	115
<b>CAPITOLUL 6: BPOC ȘI COMORBIDITĂȚI</b> .....	<b>121</b>
<i>ASPECTE GENERALE IMPORTANTE</i> .....	121
INTRODUCERE.....	121
<i>Boli cardiovasculare (BCV)</i> .....	122
<i>Insuficiența cardiacă</i> .....	122
<i>Boala cardiacă ischemică (BIC)</i> .....	122
<i>Aritmii</i> .....	122
<i>Boala vasculară periferică</i> .....	123
<i>Hipertensiunea arterială (HTA)</i> .....	123
<i>Cancerul pulmonar</i> .....	123
<i>Osteoporoza</i> .....	124
<i>Anxietatea și depresia</i> .....	124
<i>Sindromul metabolic și diabetul zaharat</i> .....	125
<i>Boala de reflux gastroesofagian (BRGE)</i> .....	125
<i>Bronșiectazii</i> .....	125
<i>Sindromul de apnee obstructivă în somn</i> .....	125
<i>Tulburări cognitive</i> .....	126
<i>BPOC ca parte a comorbidităților multiple</i> .....	126
<i>Alte observații</i> .....	126
REFERINȚE.....	126
<b>CAPITOLUL 7: COVID-19 ȘI BPOC</b> .....	<b>131</b>
<i>ASPECTE GENERALE IMPORTANTE</i> .....	131
INTRODUCERE.....	131
RISCU DE INFECȚIE CU SARS-CoV-2.....	131
INVESTIGAȚII.....	132
<i>Testare pentru infecția cu SARS-CoV-2</i> .....	132
<i>Spirometria și testarea funcției pulmonare</i> .....	133
<i>Bronhoscopie</i> .....	133
<i>Radiologie</i> .....	133
STRATEGII DE PROTECȚIE PENTRU PACIENȚII CU BPOC.....	134
DIFERENȚIEREA SIMPTOMELOR COVID-19 DE SIMPTOMELE ZILNICE ALE BPOC.....	135
TRATAMENTUL FARMACOLOGIC DE ÎNTREȚINERE ÎN BPOC ÎN TIMPUL PANDEMIEI COVID-19.....	136
<i>Utilizarea de nebulizatoare</i> .....	136
TRATAMENTUL NON-FARMACOLOGIC ÎN BPOC ÎN TIMPUL PANDEMIEI COVID-19.....	137
EVALUAREA PACIENȚILOR CU BPOC ÎN TIMPUL PANDEMIEI COVID-19.....	137
TRATAMENTUL PENTRU COVID-19 LA PACIENȚII CU BPOC.....	137
EXACERBĂRILE BPOC.....	138
<i>Corticosteroizi sistemici</i> .....	139
<i>Antibiotice</i> .....	139

COMPLICAȚII PULMONARE ȘI EXTRA-PULMONARE .....	140
<i>Anticoagulare</i> .....	140
SUPPORT VENTILATOR PENTRU PACIENȚII CU BPOC ȘI PNEUMONIE ASOCIATĂ COVID-19 .....	140
REABILITARE.....	141
MONITORIZAREA PACIENȚILOR CU BPOC ȘI COVID-19 .....	141
MONITORIZAREA LA DISTANȚĂ A PACIENȚILOR CU BPOC ÎN TIMPUL RESTRICȚIILOR ASOCIATE PANDEMIEI COVID-19 .....	143
<i>Introducere</i> .....	143
<i>Procesul de triaj și prioritizare</i> .....	143
<i>Aspecte și instrucțiuni pentru monitorizarea la distanță în BPOC</i> .....	144
REFERINȚE .....	147

Material protejat de copyright - a nu se copia sau distribui

# STRATEGIA GLOBALĂ PENTRU DIAGNOSTICUL, MANAGEMENTUL ȘI PREVENȚIA BPOC

## INTRODUCERE

Scopul Raportului GOLD este de a oferi o analiză echilibrată a dovezilor actuale privind evaluarea, diagnosticul și tratamentul pacienților cu BPOC, care poate ajuta medicii clinicieni. Unul dintre punctele forte ale documentelor GOLD este reprezentat de obiectivele terapeutice. Aceste obiective, care au trecut testul timpului, sunt organizate în două grupuri: obiective care adresează ameliorarea și reducerea impactului simptomelor și, respectiv, obiective care adresează reducerea riscului de apariție a unor evenimente adverse care pot afecta pacientul la un moment dat în viitor (exacerbările sunt un exemplu de astfel de evenimente). Acest lucru subliniază că este necesar ca medicii clinicieni să aibă în vedere impactul BPOC asupra pacienților atât pe termen scurt, cât și pe termen lung.

Un al doilea punct forte al strategiei originale a fost sistemul simplu și intuitiv de clasificare a severității BPOC. Aceasta s-a bazat pe evaluarea VEMS și a fost denumit sistem de stadializare deoarece se credea, la momentul respectiv, că, pentru majoritatea pacienților cu progresia bolii, severitatea BPOC se corela cu severitatea limitării fluxului de aer. Acum se cunosc mai multe despre caracteristicile pacienților din diferitele stadii descrise de GOLD - de exemplu, riscul de exacerbare, spitalizare și deces. Cu toate acestea, la nivel individual, VEMS nu este un indicator sigur al severității dispneei, limitării capacității de efort și afectării stării de sănătate.

La momentul publicării raportului original, îmbunătățirea simptomelor, dar și a stării de sănătate era un obiectiv terapeutic al GOLD, dar evaluarea simptomelor nu avea o legătură directă cu alegerea opțiunilor terapeutice, iar determinarea stării de sănătate reprezenta un proces complex, limitat, în mare parte, la studiile clinice. În prezent sunt disponibile chestionare simple și fiabile, concepute pentru a fi utilizate în practica clinică curentă. Acestea sunt disponibile în mai multe limbi. Această evoluție a permis dezvoltarea unui sistem de evaluare care să ia în considerare la momentul elaborării unei noi strategii terapeutice atât impactul simptomelor, cât și evaluarea riscului de apariție a unui eveniment advers sever - o abordare care aliniază evaluarea la obiectivele tratamentului. Această strategie terapeutică poate fi utilizată în orice context clinic, oriunde la nivel mondial și apropie tratamentul BPOC de medicina individualizată - ajustând terapia în funcție de nevoile pacienților.

## CONTEXT

Bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC) este, în prezent, una dintre primele trei cauze de deces la nivel mondial; 90% dintre decese survin în țările cu venituri mici și medii.<sup>1</sup> În 2012, BPOC a fost cauza a peste 3 milioane de decese, reprezentând 6% din mortalitatea globală. BPOC reprezintă o provocare importantă de sănătate publică, care poate fi atât prevenită, cât și tratată. BPOC este o cauză majoră de morbiditate cronică și mortalitate la nivel mondial; multe persoane prezintă această afecțiune timp de mulți ani, decesul prematur fiind cauzat de boala în sine sau de complicațiile asociate. La nivel mondial, se preconizează că povara BPOC va crește în deceniile următoare din cauza expunerii continue la factorii de risc ai BPOC și a îmbătrânirii populației.<sup>2</sup>

În 1998, în cooperare cu National Heart, Lung, and Blood Institute (*Institutul Național pentru boli cardiace, pulmonare și hematologice*), institute naționale de sănătate și Organizația Mondială a Sănătății, a fost implementată Inițiativa globală pentru bronhopneumopatia obstructivă cronică (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD*). Obiectivele GOLD au constat în creșterea gradului de conștientizare asupra poverii BPOC și îmbunătățirea metodelor de prevenire și tratament în BPOC printr-un efort concertat, la nivel mondial, al persoanelor implicate în toate aspectele legate de sănătate și politici din domeniul sănătății. Un obiectiv conex important a fost acela de a stimula interesul pentru cercetările cu privire la această afecțiune cu prevalență înaltă.

În anul 2001, GOLD a lansat primul său raport, „Strategia globală pentru diagnosticul, managementul și prevenția BPOC”. Prin acest raport nu s-a urmărit realizarea unui manual comprehensiv privind BPOC, ci mai degrabă a unui rezumat al situației de la acel moment. Raportul a fost elaborat de persoane cu experiență în

cercetare și îngrijirea pacienților cu BPOC și s-a bazat pe conceptele patologice cu cele mai solide argumente în BPOC, disponibile la momentul respectiv, împreună cu dovezile referitoare la cele mai adecvate strategii de management și prevenție.

Acest raport a furnizat cele mai recente informații cu privire la BPOC pentru specialiștii în afecțiuni pulmonare și alți medici interesați, constituind documentul-sursă pentru diferite comunicări adresate altor categorii de public, inclusiv un rezumat, un ghid de buzunar pentru profesioniștii din domeniul sănătății și un ghid pentru pacienți.

Imediat după publicarea primului raport GOLD în 2001, Consiliul Director al GOLD a numit un Comitet științific, însărcinat cu actualizarea documentelor GOLD prin revizuirea datelor publicate, evaluarea impactului acestor cercetări asupra recomandărilor privind managementul afecțiunii din documentele GOLD și publicarea actualizărilor anuale ale acestor documente pe site-ul GOLD.

În anul 2018, GOLD a organizat o întâlnire la nivel înalt, cu durata de o zi, în cadrul căreia s-au luat în considerare date epidemiologice, informații despre caracteristicile clinice, abordări privind prevenția și controlul și, de asemenea, disponibilitatea resurselor pentru BPOC în țările cu venit mic și mediu.<sup>1</sup> Cele mai importate concluzii au avut în vedere următoarele aspecte: există date limitate privind caracteristicile epidemiologice și clinice ale BPOC în țările cu venit scăzut și mediu, dar datele disponibile indică existența unor diferențe importante în acest sens, la nivel mondial; produsele pe bază de tutun sunt disponibile la scară largă, la prețuri accesibile, ceea ce, împreună cu nivelul înalt de expunere la alți factori (de exemplu, poluarea aerului din gospodărie), se consideră că determină o creștere a riscului de apariție a BPOC; serviciile de diagnostic prin spirometrie nu sunt disponibile pe scară largă și există probleme majore în ceea ce privește accesul la terapii farmacologice și non-farmacologice la prețuri accesibile, cu o calitate corespunzătoare. Prin urmare, GOLD își exprimă îngrijorarea cu privire la faptul că BPOC nu este o afecțiune tratată cu suficientă seriozitate la niciun nivel, de la indivizi și comunități, până la guverne naționale și agenții internaționale.<sup>3</sup> Este timpul ca acest lucru să se schimbe, iar Consiliul de administrație al GOLD face un apel către toate părțile interesate relevante, să colaboreze cu GOLD în vederea diminuării poverii BPOC care ar putea fi evitată, la nivel mondial. GOLD se angajează să îmbunătățească starea de sănătate a persoanelor cu BPOC sau sunt expuse riscului de a dezvolta această afecțiune, indiferent unde trăiesc și dorește să facă tot posibilul pentru a contribui la atingerea *Obiectivului 3.4 al Națiunilor Unite de dezvoltare sustenabilă*, privind reducerea cu o treime până în 2030 a mortalității premature din cauza bolilor netransmisibile, inclusiv BPOC.<sup>4</sup>

---

## NIVELURI DE DOVEZI

---

Acolo unde este cazul, recomandărilor bazate pe dovezi le-a fost atribuit un nivel al dovezilor (**Tabelul A**). Nivelurile de dovezi sunt indicate cu caractere aldine, cuprinse între paranteze, după enunțul relevant, de exemplu, (**Nivel A**). Problemele metodologice privind utilizarea dovezilor din meta-analize au fost luate în considerare cu atenție atunci când i) efectul tratamentului (sau dimensiunea efectului) a fost consecvent de la un studiu la altul și a trebuit identificat efectul comun; ii) efectul a variat de la un studiu la altul și a fost nevoie să se identifice motivul variației.

## DESCRIEREA NIVELURILOR DE DOVEZI

NIVELUL DE EVIDENȚĂ	SURSE ALE DOVEZILOR	DEFINIȚIE
<b>A</b>	Studii randomizate controlate (RCT)	Dovezile provin din rezultatele RCT cu design robust, care oferă date solide la nivelul populației pentru care este emisă recomandarea, fără limitări importante.
	Un număr ridicat de dovezi de înaltă calitate, fără limitări sau influențe semnificative	Necesită dovezi de înaltă calitate din cel puțin 2 studii clinice care includ un număr important de subiecți, sau un singur RCT de calitate înaltă, care include un număr important de pacienți, fără influența rezultatelor.
<b>B</b>	Studii randomizate controlate (RCT) cu limitări importante	Dovezile provin din RCT care includ doar un număr limitat de pacienți, analize post-hoc sau pe subgrupuri sau din meta-analize ale RCT.
	Număr limitat de dovezi	De asemenea, sunt incluse situațiile când există puține RCT sau există limitări importante evidente (deficiențe metodologice, număr redus de subiecți, durată scurtă, efectuate la o populație care diferă de populația țintă a recomandării sau rezultatele sunt inconsecvente într-o oarecare măsură).
<b>C</b>	Studii non-randomizate Studii observaționale	Dovezile provin din rezultatele unor studii necontrolate sau ne-randomizate sau din studii observaționale.
<b>D</b>	Consensul unui grup de experți	Furnizarea de îndrumări este considerată valoroasă, dar datele din literatură referitoare la acest subiect sunt insuficiente.
		Consensul grupului se bazează pe experiența sau cunoștințele clinice care nu îndeplinesc criteriile enunțate mai sus.

TABEL A

## REFERINȚE

1. Halpin DMG, Celli BR, Criner GJ, et al. The GOLD Summit on chronic obstructive pulmonary disease in low- and middle- income countries. *Int J Tuberc Lung Dis* 2019; **23**(11): 1131-41.
2. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006; **3**(11): e442.
3. Halpin DMG, Celli BR, Criner GJ, et al. It is time for the world to take COPD seriously: a statement from the GOLD board of directors. *Eur Respir J* 2019; **54**(1): 1900914.
4. Organizația Națiunilor Unite. Obiectivele de dezvoltare sustenabilă (în lb. engleză), informații disponibile aici: <https://www.un.org/sustainabledevelopment/sustainable-development-goals/> [accesat în oct. 2020].

# CAPITOLUL 1: DEFINIȚIE ȘI PREZENTARE GENERALĂ

## ASPECTE GENERALE IMPORTANTE:

- **Bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC) este o afecțiune frecventă, care poate fi prevenită și tratată, fiind caracterizată prin simptome respiratorii persistente și limitarea fluxului de aer cauzată de modificări la nivelul căilor respiratorii și/sau alveolelor pulmonare, determinate frecvent de expunerea semnificativă la particule sau gaze nocive.**
- *Cele mai frecvente simptome respiratorii includ dispnee, tuse și/sau producția de spută. Aceste simptome sunt adesea sub-raportate de către pacienți.*
- *Principalul factor de risc pentru BPOC este fumatul, dar la apariția acestei afecțiuni poate contribui și expunerea la alți factori de mediu, cum sunt combustibilii pe bază de biomasă și poluarea aerului. Pe lângă expunere, caracteristicile individuale ale pacienților reprezintă, de asemenea, factori predispozanți pentru BPOC. Acestea includ anomalii genetice, dezvoltarea anormală a plămânilor și îmbătrânirea accelerată.*
- *BPOC poate fi marcată de perioade de agravare acută a simptomelor respiratorii, denumite exacerbări.*
- *La majoritatea pacienților, BPOC este asociată cu alte boli cronice importante, care cresc morbiditatea și mortalitatea asociate acestei afecțiuni.*

## DEFINIȚIE

Bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC) este o afecțiune frecventă, care poate fi prevenită și tratată, fiind caracterizată prin simptome respiratorii persistente și limitarea fluxului de aer, cauzate de modificări la nivelul căilor respiratorii și/sau alveolelor pulmonare determinate, de obicei, de expunerea semnificativă la particule sau gaze nocive; de asemenea, este influențată de o serie de caracteristici individuale, inclusiv dezvoltarea anormală a plămânilor. Comorbiditățile semnificative pot avea un impact asupra morbidității și mortalității asociate BPOC.

În absența limitării fluxului de aer, anumite patologii pulmonare semnificative (de exemplu, emfizemul pulmonar) pot necesita o evaluare suplimentară (**Figura 1.1**). Limitarea cronică a fluxului de aer, care este caracteristică BPOC, este cauzată de un cumul de afecțiuni ale căilor respiratorii mici și degenerare parenchimatooasă (emfizem), al căror impact relativ variază de la o persoană la alta. Aceste modificări nu apar întotdeauna împreună și evoluează în ritmuri diferite în timp. Inflamația cronică determină modificări structurale, îngustarea căilor respiratorii mici și distrugerea parenchimului pulmonar, ceea ce conduce la pierderea septurilor alveolare la nivelul căilor respiratorii mici și la diminuarea reculului elastic al plămânilor. La rândul lor, aceste modificări diminuează capacitatea căilor respiratorii de a rămâne deschise în timpul expirului. Reducerea numărului căilor respiratorii mici poate contribui, de asemenea, la limitarea fluxului de aer iar disfuncția mucociliară este o caracteristică a bolii. Limitarea fluxului de aer este determinată, de obicei, prin spirometrie, cea mai disponibilă și reproductibilă modalitate de testare a funcției pulmonare. Multe definiții anterioare ale BPOC au pus accent pe termenii „emfizem” și „bronșită cronică”, care nu sunt incluși în definiția utilizată în acest raport sau în rapoartele GOLD anterioare. Emfizemul sau distrugerea unităților pulmonare responsabile cu schimbul de gaze (alveole) este un termen cu semnificație patologică, care este frecvent utilizat (incorect) în context clinic și descrie doar una dintre anomaliile structurale prezente la pacienții cu BPOC. Bronșita cronică sau prezența simptomelor de tuse și spută, timp de cel puțin 3 luni pe an în 2 ani consecutivi, rămâne un termen util din punct de vedere clinic și epidemiologic, dar se regăsește în această definiție doar la o mică parte dintre pacienți. Cu toate acestea, atunci când sunt utilizate definiții alternative pentru a defini bronșita cronică sau sunt investigate populații vârstnice cu expunere mai mare la fumul de tutun sau expunere profesională la substanțe inhalatorii, prevalența bronșitei cronice este mai ridicată.<sup>1,2</sup> Este important să recunoaștem că simptomele respiratorii cronice pot preceda apariția și evoluția limitării fluxului de aer și pot fi asociate cu dezvoltarea evenimentelor respiratorii acute.<sup>3</sup>

De asemenea, simptomele respiratorii cronice pot fi prezente la persoane cu spirometrie normală<sup>3,4</sup>; un număr semnificativ de fumători fără limitarea fluxului de aer prezintă dovezi structurale de boală pulmonară, manifestate printr-un grad variabil de emfizem, îngroșarea pereților căilor respiratorii și fenomenul de blocare a aerului (*gas trapping*).<sup>3,4</sup>

---

## POVARA BPOC

---

BPOC reprezintă una dintre cauzele principale de morbiditate și mortalitate la nivel mondial, care generează o povară economică și socială semnificativă, în creștere.<sup>5,6</sup> Prevalența, morbiditatea și mortalitatea asociate BPOC variază de la o țară la alta și în funcție de grupurile de persoane afectate. BPOC este rezultatul unei interacțiuni complexe între expunerea cumulativă, pe termen lung, la gaze și particule nocive și o serie de caracteristici ale pacienților, inclusiv factori genetici, hiper-reactivitatea căilor respiratorii și dezvoltarea insuficientă a plămânilor în perioada copilăriei.<sup>7-9</sup> Frecvent, prevalența BPOC este corelată direct cu prevalența fumatului, deși, în multe țări, poluarea aerului, fie exterioară, ocupațională sau de interior (rezultată din arderea lemnului și a altor tipuri de biomasă) reprezintă factori de risc majori pentru BPOC.<sup>10,11</sup> Se estimează că prevalența și povara BPOC vor crește în deceniile următoare din cauza expunerii continue la factorii de risc și a îmbătrânirii populației la nivel mondial; pe măsură ce longevitatea crește, va crește numărul de persoane care vor manifesta pe termen lung efectele expunerii la factorii de risc ai BPOC.<sup>12</sup> Informații despre povara BPOC pot fi accesate pe site-urile organizațiilor internaționale, de exemplu:

- Organizația Mondială a Sănătății (OMS)<sup>13</sup>
- World Bank/WHO Global Burden of Disease Study (Povara bolilor la nivel mondial - Studiu realizat de Banca Mondială/OMS)<sup>14</sup>

### Prevalență

Datele existente privind prevalența BPOC variază foarte mult din cauza diferențelor între metodele de studiu, criteriile de diagnostic și abordările analitice.<sup>12</sup> Este important de subliniat faptul că în toate studiile, BPOC este definită doar pe baza spirometriei și nu a asocierii dintre simptome și spirometrie. Cele mai scăzute estimări ale prevalenței sunt cele bazate pe auto-raportarea diagnosticului de BPOC sau a unei afecțiuni echivalente. De exemplu, majoritatea datelor naționale arată că < 6% din pacienții adulți au fost informați că au BPOC.<sup>15</sup> Aceasta poate fi considerată o reflectare a nivelului scăzut de identificare și diagnostic al BPOC, pe scară largă.<sup>16</sup>

Deși complexitatea problematicii este cunoscută, încep să fie disponibile date care permit o estimare mai precisă a prevalenței BPOC. O meta-analiză și revizuire sistematică a datelor, care a inclus studii efectuate în 28 de țări între anii 1990 și 2004,<sup>15</sup> arată că prevalența BPOC este semnificativ mai ridicată la fumători și foști fumători în comparație cu nefumătorii, la persoanele cu vârsta ≥ 40 de ani comparativ cu persoanele cu vârsta < 40 ani și la bărbați față de femei. În studiul PLATINO (The Latin American Project for the Investigation of Obstructive Lung Disease)<sup>17</sup> a fost evaluată prevalența limitării fluxului de aer post-bronhodilatator la persoanele cu vârsta > 40 de ani dintr-un oraș mare din fiecare dintre cele cinci țări participante din America Latină - Brazilia, Chile, Mexic, Uruguay și Venezuela. În fiecare țară, prevalența BPOC a crescut abrupt odată cu vârsta, cea mai mare prevalență fiind raportată la pacienții cu vârsta > 60 de ani. Prevalența la nivelul populației generale a înregistrat nivelul cel mai scăzut (7,8%) în Ciudad de Mexico (Mexic) și, respectiv, nivelul cel mai ridicat (19,7%) în Montevideo (Uruguay). În toate cele cinci orașe, prevalența a fost semnificativ mai ridicată la bărbați decât la femei,<sup>17</sup> ceea ce contrastează cu datele provenite din studii efectuate în orașe europene precum Salzburg (Austria).<sup>18</sup>

În cadrul programului BOLD (Burden of Obstructive Lung Diseases) a fost folosită, de asemenea, o metodologie standardizată care include chestionare și spirometrie înainte și după administrarea unui bronhodilatator pentru evaluarea prevalenței și factorilor de risc pentru BPOC la persoanele cu vârsta de cel puțin 40 de ani, la nivel mondial. Cercetările au fost finalizate în 29 de țări iar în alte 9 țări sunt în curs de desfășurare studii clinice.<sup>19</sup> Rezultatele studiului BOLD au arătat un nivel de afectare a funcției pulmonare mai mare față de studiile anterioare, cu o prevalență globală a BPOC de gradul 2 sau mai mare de 10,1% (ES 4,8), 11,8% (ES 7,9) la bărbați și 8,5% (ES 5,8) la femei<sup>20</sup> și o prevalență semnificativă a BPOC în rândul nefumătorilor (3-11%).<sup>20</sup> În studiul BOLD a fost analizată și prevalența BPOC în Africa de Nord și Africa sub-sahariană și în Arabia Saudită, unde au fost constatate rezultate similare.<sup>21-24</sup>



Conform rezultatelor din studiul BOLD și din alte studii epidemiologice ample, numărul estimat al cazurilor de BPOC în anul 2010 a fost de 384 milioane, cu o prevalență globală de 11,7% (95% interval de încredere (CI) 8,4%–15,0%).<sup>25</sup> La nivel mondial, se înregistrează aproximativ trei milioane de decese anual.<sup>26</sup> Odată cu creșterea prevalenței fumatului în țările în curs de dezvoltare și a ponderii populației îmbătrânite în țările cu venituri ridicate, se preconizează că prevalența BPOC va crește în următorii 40 de ani, iar până în 2060 numărul anual de decese cauzate de BPOC și afecțiunile asociate ar putea depăși 5,4 milioane.<sup>27,28</sup>

## ETIOLOGIA, BIOPATOLOGIA ȘI PATOLOGIA BPOC IMPLICATE ÎN LIMITAREA FLUXULUI DE AER ȘI APARIȚIA MANIFESTĂRILOR CLINICE

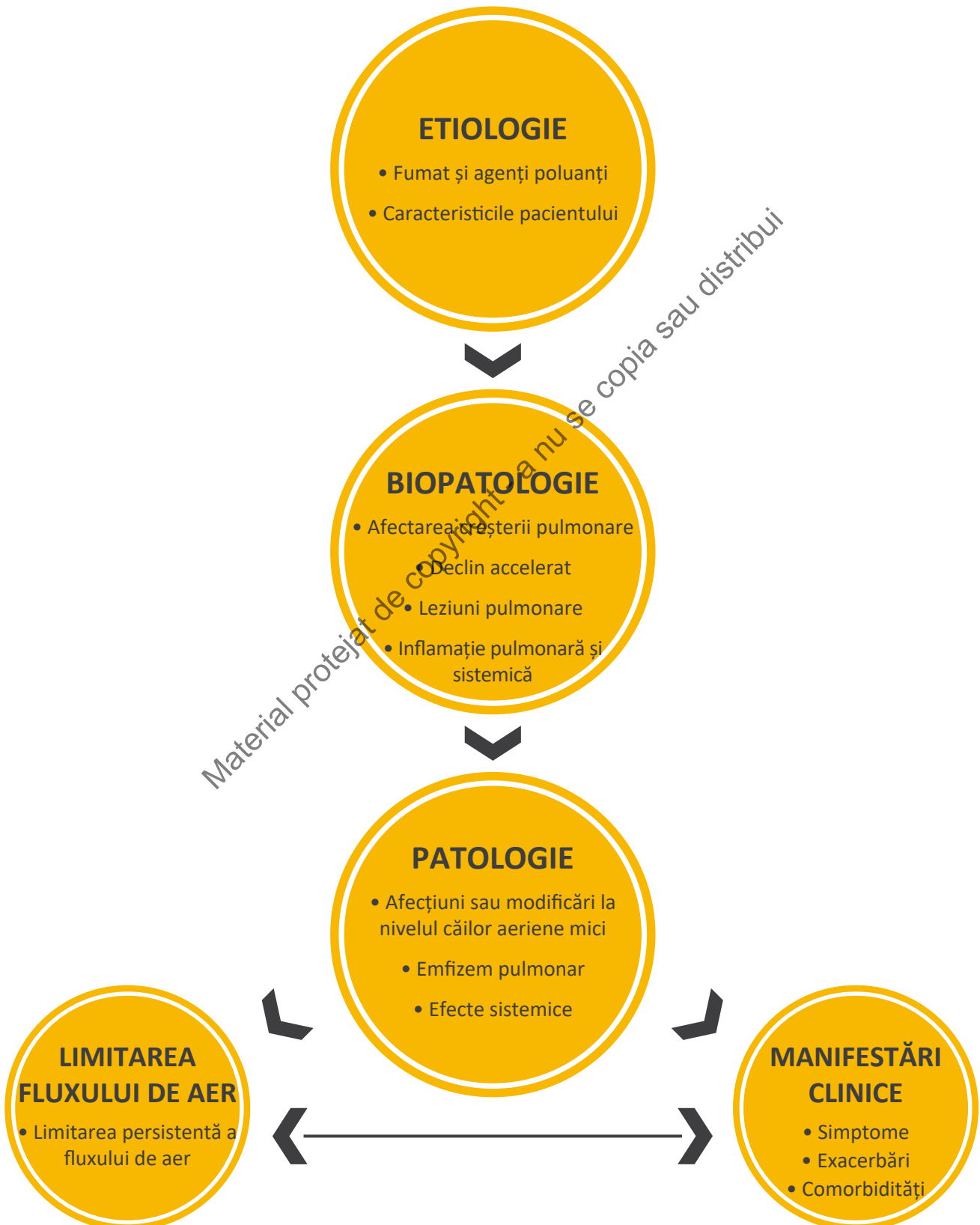


FIGURA 1.1

## Morbiditate

Morbiditatea se calculează, de obicei, în funcție de consultațiile la cabinetul medical, consultațiile la camera de gardă și spitalizări. Deși bazele de date care să includă acești parametri la pacienții cu BPOC sunt mai puțin disponibile și, de obicei, mai puțin exacte decât bazele de date privind mortalitatea, datele disponibile din studiile efectuate până în prezent arată că morbiditatea asociată BPOC crește odată cu vârsta,<sup>15-17</sup> iar la pacienții cu BPOC dezvoltarea comorbidităților se poate observa mai devreme.<sup>29</sup> Morbiditatea asociată BPOC poate fi influențată de alte afecțiuni cronice concomitente (de exemplu, boala cardiovasculară,<sup>30</sup> probleme musculo-scheletale, diabet zaharat) care sunt legate de fumat, îmbătrânire și BPOC. Pe lângă faptul că interferează cu tratamentul BPOC, aceste boli cronice pot avea un impact semnificativ asupra stării de sănătate, interferează cu tratamentul BPOC și reprezintă factori determinanți majori ai spitalizării și costurilor suportate de pacienții cu BPOC.<sup>31</sup>

## Mortalitate

Organizația Mondială a Sănătății (OMS) publică anual statistici privind mortalitatea din diferite cauze, la nivelul tuturor regiunilor acoperite de OMS; informații suplimentare pot fi obținute de la Departamentul OMS responsabil cu susținerea politicilor din domeniul sănătății (WHO Evidence for Health Policy Department).<sup>32</sup> Cu toate acestea, datele trebuie interpretate cu prudență, din cauza utilizării inconsistente a terminologiei referitoare la BPOC. În cea de-a 10-a revizuire a Clasificării statistice internaționale a bolilor și a problemelor de sănătate asociate (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) (ICD-10), decesul cauzat de BPOC sau de obstrucția cronică a căilor respiratorii este inclus în categoria largă denumită „BPOC și afecțiuni asociate” (coduri ICD-10 J42-46).

Nivelul scăzut de identificare și diagnostic în BPOC reduce acuratețea datelor privind mortalitatea.<sup>33,34</sup> În plus, corectitudinea codurilor de diagnostic BPOC înregistrate în bazele de date administrative din domeniul medical este, de asemenea, incertă.<sup>35,36</sup> În unele situații, dependența de datele administrative din domeniul medical, în special cele care înregistrează doar spitalizările, poate subestima povara BPOC.<sup>37</sup> O altă problemă o constituie acuratețea înregistrării deceselor cauzate de BPOC în bazele de date privind mortalitatea. Deși BPOC este, adesea, cauza principală a decesului, este mai probabil să fie înregistrată ca o cauză conexasă a decesului sau chiar omisă complet din certificatul de deces.<sup>38</sup> Cu toate acestea, este clar că BPOC este una dintre cele mai importante cauze de deces în majoritatea țărilor. De exemplu, în anul 2011, BPOC a fost a treia cauză principală de deces în Statele Unite.<sup>39</sup> Această creștere a mortalității asociate BPOC a fost, în principal, determinată de o serie de factori precum creșterea prevalenței fumatului, reducerea mortalității din alte cauze (de exemplu, boala cardiacă ischemică, boli infecțioase), îmbătrânirea populației la nivel mondial, în special în țările cu venituri ridicate și lipsa terapiilor eficiente de modificare a bolii.

## Povara economică

BPOC este asociată cu o povară economică semnificativă. În Uniunea Europeană, costurile totale directe asociate afecțiunilor respiratorii sunt estimate la aproximativ 6% din bugetul total anual pentru asistență medicală, BPOC reprezentând 56% (38,6 miliarde de euro) din costul asociat afecțiunilor respiratorii.<sup>40</sup> În Statele Unite, costurile directe estimate în BPOC sunt de 32 de miliarde de dolari, iar costurile indirecte se ridică la 20,4 miliarde de dolari.<sup>41</sup> Exacerbările BPOC reprezintă cea mai mare proporție din povara totală a BPOC asupra sistemului de sănătate. Nu este deloc surprinzător că există o relație directă vizibilă între severitatea BPOC și costul îngrijirii, iar distribuția costurilor se modifică pe măsură ce boala progresează. De exemplu, costurile aferente spitalizării și asigurării oxigenului în ambulator cresc pe măsura accentuării severității BPOC. Estimarea cheltuielilor medicale directe pentru îngrijirea la domiciliu nu reprezintă costul real al tratamentului la domiciliu pentru societate, deoarece nu include valoarea economică a îngrijirii acordate de membrii familiei persoanelor cu BPOC.

În țările în curs de dezvoltare, costurile medicale directe pot fi mai puțin importante decât impactul BPOC asupra productivității la locul de muncă și la domiciliu. Întrucât este posibil ca sectorul asistenței medicale să nu ofere servicii de îngrijire pe termen lung pentru persoanele cu dizabilități severe, BPOC poate determina cel puțin două persoane să părăsească locul de muncă - persoana afectată și un alt membru al familiei care trebuie să rămână acasă pentru asigurarea îngrijirii.<sup>42</sup> Întrucât capitalul uman este, adesea, cel mai important bun național în țările în curs de dezvoltare, costurile indirecte asociate BPOC pot reprezenta o amenințare gravă pentru economie.

## Povara socială

Întrucât informațiile privind mortalitatea oferă doar o perspectivă limitată asupra poverii umane a unei boli, este

necesară identificarea altor modalități de determinare a poverii bolii, care să fie consecvente și măsurabile la nivelul unei țări și la nivel mondial. Autorii studiului Global Burden of Disease (GBD) au conceput o metodă de estimare a fracțiunii mortalității și invalidității care pot fi atribuite afecțiunilor și accidentărilor majore, utilizând o măsură compusă a poverii fiecărei probleme de sănătate: numărul anilor de viață ajustat în funcție de dizabilitate (Disability-Adjusted Life Year - DALY).<sup>43</sup> DALY reprezintă suma anilor pierduți din cauza mortalității premature și a anilor de viață trăiți cu dizabilitate, ajustați în funcție de severitatea dizabilității. Rezultatele studiului GBD au arătat că BPOC contribuie din ce în ce mai mult la apariția invalidității și a mortalității la nivel mondial. În 2005, BPOC a fost a opta cauză principală a DALY pierduți la nivel mondial; în 2013 BPOC a fost a cincea cauză principală a DALY pierduți.<sup>44</sup> În Statele Unite, BPOC reprezintă a doua cauză principală a scăderii DALY, fiind devansată doar de boala cardiacă ischemică.<sup>45</sup>

---

## FACTORII CARE INFLUENȚEAZĂ DEZVOLTAREA ȘI PROGRESIA BOLII

---

Deși fumatul este cel mai studiat factor de risc al BPOC, nu este singurul, studiile epidemiologice oferind dovezi consistente că nefumătorii pot dezvolta, de asemenea, o limitare cronică a fluxului de aer.<sup>20</sup> Multe dintre dovezile referitoare la factorii de risc pentru BPOC provin din studii epidemiologice transversale, care identifică mai mult asocierile decât relațiile cauzale. Cu toate acestea, în comparație cu pacienții cu BPOC fumători, nefumătorii care prezintă o limitare cronică a fluxului de aer manifestă mai puține simptome, severitate moderată a afecțiunii și inflamație sistemică mai redusă.<sup>46</sup> Este interesant de menționat că nefumătorii cu limitare cronică a fluxului de aer nu prezintă un risc crescut de cancer pulmonar sau comorbidități cardiovasculare, în comparație cu pacienții nefumători care nu au limitare cronică a fluxului de aer. Cu toate acestea, există dovezi că aceștia prezintă un risc crescut de pneumonie și mortalitate cauzată de insuficiență respiratorie.<sup>46</sup>

Deși au fost realizate mai multe studii longitudinale asupra BPOC, care au urmărit grupuri de pacienți și populații timp de până la 20 de ani,<sup>7</sup> până în prezent, nu sunt disponibile studii care să monitorizeze progresia bolii pe parcursul întregii sale evoluții sau care să includă perioadele pre- și perinatale, care pot fi importante pentru conturarea riscului individual de apariție a BPOC. Prin urmare, înțelegerea actuală a factorilor de risc pentru BPOC rămâne, în multe privințe, incompletă.

BPOC rezultă dintr-o interacțiune complexă între gene și mediu. Fumatul este principalul factor de mediu care crește riscul de BPOC, dar chiar și în cazul persoanelor care fumează mult, mai puțin de 50% dezvoltă BPOC.<sup>47</sup> Deși factorii genetici pot avea un rol în modificarea riscului de BPOC la fumători, pot exista și alți factori de risc. De exemplu, sexul unei persoane poate influența decizia acesteia privind fumatul, expunerea profesională sau la factori de mediu; statutul socio-economic poate fi legat de greutatea la naștere (întrucât are impact asupra creșterii și dezvoltării pulmonare și, prin urmare, asupra predispoziției pentru dezvoltarea afecțiunii); de asemenea, speranța de viață mai mare determină o creștere a expunerii la factorii de risc pe durata vieții. Înțelegerea relațiilor și interacțiunilor dintre factorii de risc necesită cercetări suplimentare.

### Factorii genetici

Factorul de risc genetic cel mai bine documentat este deficitul ereditar sever de alfa-1 antitripsină (DAAT),<sup>48</sup> un inhibitor important al serin-proteazei din sistemul circulator. Deși DAAT este relevant doar în cazul unui procent redus din populație, ilustrează interacțiunea dintre gene și expunerea la mediul înconjurător care predispune la apariția BPOC. În cadrul unei analize sistematice a 20 de studii efectuate pe populații din Europa au fost identificate genotipuri DAAT PiZZ la 0,12% dintre pacienții cu BPOC (interval 0,08 – 0,24%) și o prevalență cuprinsă între 1 din 408 în Europa de Nord și 1 din 1274 în Europa de Est.<sup>49</sup>

La persoanele care fumează și au frați care prezintă forme severe de BPOC, a fost observat un risc familial semnificativ de limitare a fluxului de aer,<sup>50</sup> ceea ce sugerează că, alături de factorii de mediu, factorii genetici pot influența predispoziția pentru această afecțiune. Unele gene, cum ar fi gena care codifică metaloproteinaza matriceală 12 (MMP-12) și glutatión S-transferaza, au fost asociate cu declinul funcției pulmonare<sup>51</sup> sau cu riscul de BPOC.<sup>52</sup> În mai multe studii asupra întregului genom a fost stabilită o legătură între anumite locusuri genetice și BPOC (sau VEMS sau VEMS/CVF ca fenotip), inclusiv markeri din apropierea receptorului alfa-nicotinic al acetilcolinei, proteina reglatoare hedgehog (HHIP), și altele. Cu toate acestea, nu se cunoaște cu certitudine dacă aceste gene sunt direct

responsabile pentru apariția BPOC sau constituie doar markeri ai genelor responsabile.<sup>53-57</sup>

## Vârsta și sexul

Vârsta este deseori considerată factor de risc pentru BPOC. Nu este clar dacă îmbătrânirea în sine, fără alte afecțiuni, poate conduce la apariția BPOC sau dacă vârsta reflectă suma expunerilor cumulative de-a lungul vieții.<sup>58</sup> Îmbătrânirea căilor respiratorii și a parenchimului imită câteva dintre schimbările structurale asociate cu BPOC.<sup>58</sup> Pot fi observate și pot avea importanță clinică diferențele legate de sex în legătură cu activarea imunitară și tiparele de deteriorare a căilor respiratorii. Sunt necesare mai multe studii în acest domeniu. Majoritatea studiilor efectuate până acum au raportat că prevalența și mortalitatea asociate cu BPOC sunt mai mari la bărbați decât la femei, dar datele mai recente provenite din țările dezvoltate arată că prevalența BPOC este acum aproape egală la bărbați și la femei, ceea ce reflectă probabil schimbarea tiparelor în legătură cu fumatul.<sup>59</sup> Deși controversate, unele studii sugerează că femeile sunt mai predispuse decât bărbații la efectele fumatului,<sup>60-62</sup> ceea ce determină îmbolnăviri mai grave pentru cantități echivalente de țigări fumate. Această noțiune a fost confirmată în studiile efectuate la animale și pe probe patologice de la om, care au demonstrat o povară mai mare a afecțiunilor căilor respiratorii mici la pacientele cu BPOC comparativ cu pacienții de sex masculin cu BPOC, în ambele cazuri existând un istoric similar de expunere la fumul de țigară.<sup>63,64</sup>

## Creșterea și dezvoltarea plămânilor

Procesele care au loc în timpul sarcinii, nașterii și expunerile din timpul copilăriei și adolescenței afectează creșterea plămânilor.<sup>65,66</sup> Reducerea funcției pulmonare maxime (măsurată prin spirometrie) poate fi un indicator pentru identificarea persoanelor cu risc crescut de apariție a BPOC.<sup>4,8</sup> Orice factor care afectează creșterea plămânilor în timpul sarcinii și copilăriei are potențialul de a crește riscul de BPOC. De exemplu, datele dintr-un studiu amplu și o meta-analiză au confirmat asocierea pozitivă între greutatea la naștere și VEMS la vârsta adultă<sup>67</sup>; de asemenea, rezultatele mai multor studii au arătat că există un efect al infecțiilor pulmonare survenite în perioada ante-preșcolară. Factorii din prima perioadă a vieții denumiți „factori de dezavantaj din copilărie” par a fi la fel de importanți ca fumatul intens pentru predicția evoluției funcției pulmonare la maturitate.<sup>67</sup> În cadrul unui studiu care a evaluat longitudinal trei cohorte diferite, s-a constatat că aproximativ 50% dintre pacienți au dezvoltat BPOC ca urmare a unui declin accelerat al VEMS de-a lungul timpului, în timp ce restul de 50% au dezvoltat BPOC ca urmare modificărilor de creștere și dezvoltare ale plămânilor (cu declin normal al funcției pulmonare în timp; Figura 1.2).<sup>7</sup> Datele din Medical Research Council National Survey of Health and Development (Studiul Național al Consiliului de Cercetare Medicală privind Sănătatea și Dezvoltarea) au demonstrat o interacțiune sinergică între fumat și infecțiile respiratorii la nou-născuți, precum și între supra-aglomerarea din locuințe în prima parte a vieții și funcția pulmonară la vârsta de 43 de ani.<sup>68</sup>

## Expunerea la particule

Fumatul este cel mai frecvent factor de risc pentru BPOC la nivel mondial. Fumătorii de țigări prezintă o prevalență mai mare a simptomelor respiratorii și modificărilor funcției pulmonare, o rată anuală mai mare a declinului VEMS și o rată a mortalității mai mare din cauza de BPOC decât nefumătorii.<sup>69</sup> Alte tipuri de produse din tutun (de exemplu, pipă, trabuc, narghilea)<sup>70-72</sup> și marijuana<sup>73</sup> sunt, de asemenea, factori de risc pentru BPOC. Expunerea pasivă la fumul de țigară, cunoscut și ca fumat ambiental (FTA), poate contribui, de asemenea, la apariția simptomelor respiratorii și BPOC<sup>74</sup> prin creșterea încărcării totale a plămânilor cu particule și gaze inhalate. Fumatul în timpul sarcinii poate prezenta un risc pentru făt, afectând creșterea și dezvoltarea plămânilor *in utero* și posibil, activarea sistemului imunitar.<sup>75</sup>

Expunerea ocupațională, inclusiv la pulberile organice și anorganice, agenții și vaporii chimici constituie factori de risc pentru BPOC a căror importanță este subestimată.<sup>10,76</sup> Într-un studiu efectuat asupra probelor din bănci biologice, în populația din Marea Britanie, au fost identificate grupe ocupaționale cum sunt sculptorii, grădinarii și lucrătorii din depozite, asociate cu un risc crescut de BPOC chiar dacă persoanele respective nu au fumat niciodată și nu au avut niciodată astm.<sup>77</sup> Rezultatele dintr-un studiu observațional transversal au demonstrat că expunerea auto-raportată la pulberile și vaporii de la locul de muncă nu este asociată doar cu o creștere a limitării fluxului de aer și a simptomelor respiratorii, ci și cu mai multe cazuri de emfizem și fenomenul de blocare a aerului, evaluate prin tomografie computerizată, atât la bărbați cât și la femei.<sup>78</sup> În cadrul unei analize a studiului amplu National Health and Nutrition Examination Survey III (Studiul Național de Examinare a Sănătății și Nutriției III) efectuat în SUA la aproape 10000 de adulți cu vârste între 30 și 75 de ani, s-a estimat că apariția BPOC poate fi atribuită expunerilor

la locul de muncă în procent de 19,2% la nivel global și de 31,1% la subiecții care nu au fumat niciodată.<sup>79</sup> Aceste estimări sunt în concordanță cu o declarație publicată de Societatea Americană de Pneumologie, în care s-a afirmat că expunerile ocupaționale determină 10 – 20% din simptomele sau afectarea funcțională asociată BPOC.<sup>80</sup> Este posibil ca în regiunile cu o reglementare mai precară a expunerii ocupaționale riscul să fie mult mai ridicat decât a fost raportat în studiile din Europa și America de Nord.

Lemnul, dejecțiile animale, reziduurile agricole și cărbunele, de regulă arse în focuri deschise sau în cuptoare cu o funcționare defectuoasă, pot conduce la niveluri foarte ridicate ale poluării aerului din incinte.<sup>81</sup> Tot mai multe dovezi arată că expunerea în spații închise la biomasă, la combustibili moderni și tradiționali folosiți în timpul gătitului poate predispute femeile la apariția BPOC în multe țări dezvoltate.<sup>82-85</sup> Aproape trei miliarde de persoane din lumea întreagă folosesc biomasa și cărbunii ca sursă principală de energie pentru gătit, încălzit și alte nevoi casnice, așa încât populația expusă riscului la nivel mondial este foarte mare.<sup>86,87</sup> Nu sunt disponibile studii privind legătura dintre biomasă și BPOC,<sup>88</sup> cu excepția unor date limitate dintr-un studiu observațional, care arată că trecerea la combustibili mai ecologici pentru gătit sau scăderea gradului de expunere poate reduce riscul de BPOC la nefumători.<sup>89</sup>

Nivelul ridicat de poluare a aerului în mediul urban este dăunător pentru persoanele cu afecțiuni cardiace sau pulmonare pre-existente. Rolul poluării din spațiile exterioare ca factor de risc pentru BPOC este neclar, dar impactul acesteia pare să fie relativ redus la adulți, în comparație cu fumatul.<sup>10</sup> Analizele transversale au arătat o asociere între nivelurile ambientale de particule sedimentabile (PM<sub>2,5/10</sub>) și prevalența BPOC.<sup>90,91</sup> Totuși, există dovezi că poluarea aerului are un impact semnificativ asupra maturizării și dezvoltării plămânilor. De exemplu, rezultatele Children's Health Study (Studiului privind Sănătatea Copiilor) au arătat că în cazul copiilor din comunitățile cu nivelul cel mai ridicat de dioxid de azot (NO<sub>2</sub>) în spațiile exterioare și particule sedimentabile cu diametru <2,5 μm (PM<sub>2,5</sub>), probabilitatea unei funcții pulmonare reduse (definită ca VEMS <80% din valoarea prezisă) este de aproape 5 ori mai mare în comparație cu copiii din comunitățile cu nivelul cel mai scăzut de NO<sub>2</sub> și PM<sub>2,5</sub>.<sup>92</sup> Este important de menționat că reducerea nivelului ambiental de NO<sub>2</sub> și PM<sub>2,5</sub> a atenuat semnificativ riscul unei creșteri deficitare a plămânilor.<sup>93</sup> Totuși, rămân să fie stabilite efectele relative pe termen scurt, expunerile de vârf și expunerile de nivel scăzut și pe termen lung.

### Statutul socioeconomic

Sărăcia este în mod constant asociată cu obstrucția fluxului de aer<sup>94</sup> iar statutul socioeconomic precar este asociat cu un risc crescut de BPOC.<sup>95,96</sup> Nu este clar, totuși, dacă acest tipar reflectă expunerea la poluanți aerieni din interior sau din exterior, la aglomerări umane, la nutriție deficitară, infecții sau alți factori legați de statutul socioeconomic redus.

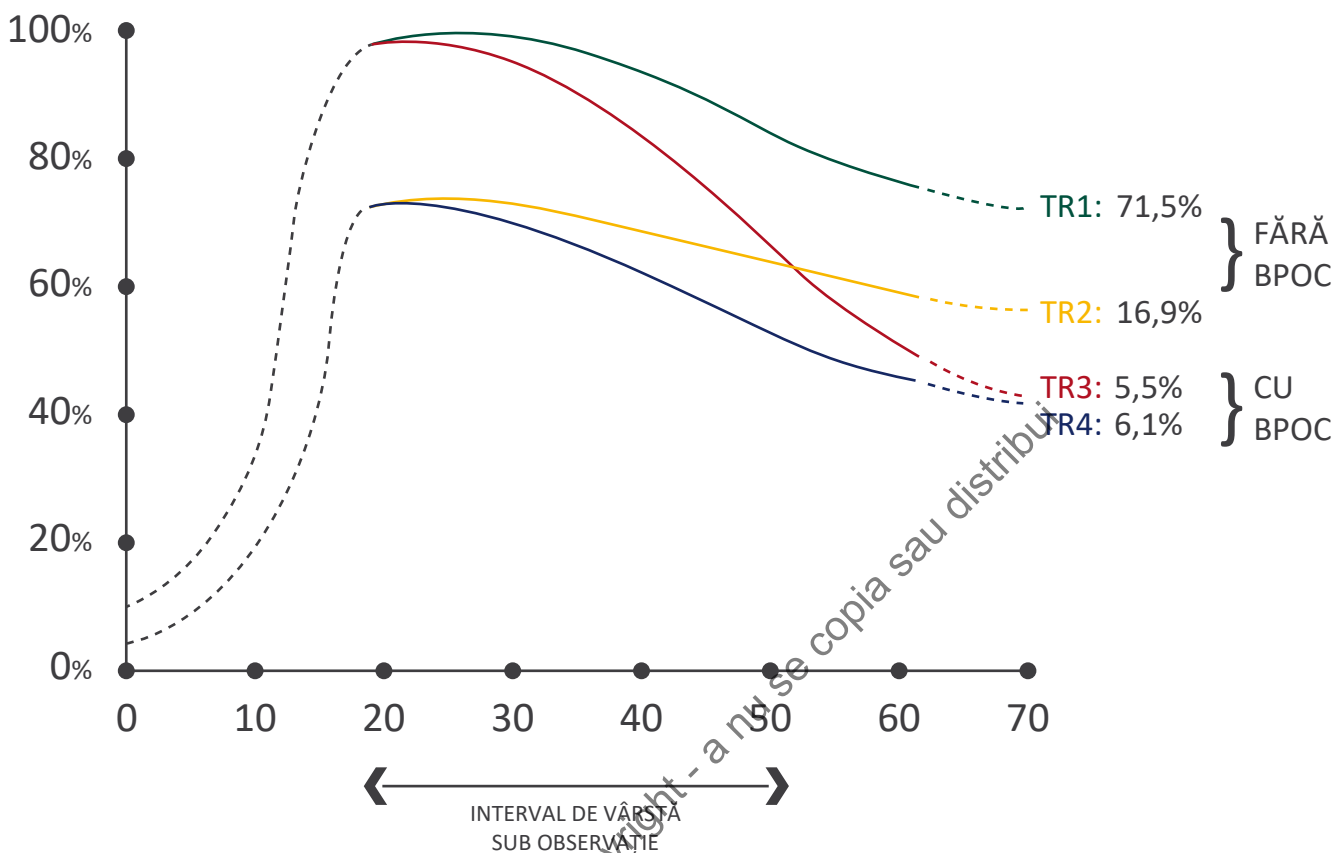
### Astmul și hiper-reactivitatea căilor respiratorii

Astmul poate constitui un factor de risc pentru dezvoltarea limitării cronice a fluxului de aer și apariția BPOC. Datele dintr-un raport al studiului longitudinal de cohortă Epidemiological Study of Airway Obstructive Disease (Studiul Epidemiologic al Afecțiunilor Obstructive ale Căilor Respiratorii) realizat în Tucson, au arătat că adulții cu astm prezintă un risc de 12 ori mai mare de a dezvolta BPOC, în comparație cu cei fără astm, după ajustarea rezultatelor în funcție de fumat.<sup>97</sup> Rezultatele unui alt studiu longitudinal la pacienți cu astm au arătat că aproximativ 20% dintre subiecți au dezvoltat o limitare ireversibilă a fluxului de aer și un coeficient de transfer redus.<sup>98</sup> Într-un alt studiu longitudinal s-a observat că astmul auto-raportat a fost asociat cu reducerea marcată a VEMS în cadrul populației din studiu.<sup>99</sup> Într-un studiu în care a fost evaluat tiparul declinului dezvoltării plămânilor la copiii cu astm, s-a observat că 11% prezentau o reducere a funcției pulmonare la un nivel similar diagnosticului de BPOC pe spirometrie la adulții tineri.<sup>100</sup> În cadrul studiului European Community Respiratory Health Survey (Studiul privind Sănătatea Respiratorie din cadrul Comunității Europene), hiper-reactivitatea căilor respiratorii a fost depășită doar de fumat ca factor de risc principal pentru BPOC, fiind responsabilă pentru 15% din riscul atribuibil populației (fumatul a avut un risc atribuibil populației de 39%).<sup>101</sup> Patologia limitării cronice a fluxului de aer la nefumătorii cu astm și fumătorii fără astm este considerabil diferită, ceea ce sugerează că cele două tipuri de afecțiuni pot rămâne diferite chiar dacă presupun o reducere similară a funcției pulmonare.<sup>97,102,103</sup> Totuși, diferențierea astmului de BPOC la adulți poate fi uneori dificilă din punct de vedere clinic.

Hiper-reactivitatea căilor respiratorii poate exista fără un diagnostic clinic de astm, iar studiile clinice au demonstrat că aceasta reprezintă atât un factor predictor independent al mortalității de cauză respiratorie și asociată BPOC<sup>104,105</sup> cât și un indicator al riscului de declin accelerat al funcției pulmonare la pacienții cu BPOC ușoară.<sup>106</sup>

## EVOLUȚIA VEMS ÎN TIMP

VEMS exprimat ca procent din valoarea maximă prezisă



- TR1: Normal
- TR2: Dezvoltare pulmonară redusă, fără BPOC
- TR3: VEMS inițial normal cu declin rapid care determină apariția BPOC
- TR4: Dezvoltare pulmonară redusă, care determină apariția BPOC

**Notă:** Aceasta este o diagramă simplificată a progresiei VEMS în timp.

În realitate, rata reducerii VEMS prezintă un grad crescut de heterogenitate din cauza interacțiunilor complexe ale genelor cu expunerea la mediu și factorii de risc din timpul vieții [adaptat după Lange et al. NEJM 2015;373:111-22].

FIGURA 1.2

### Bronșita cronică

În studiul prestigios realizat de Fletcher et al., bronșita cronică nu a fost asociată cu un declin accelerat al funcției pulmonare.<sup>96,107</sup> Totuși, în studiile ulterioare a fost observată o asocieră între hipersecreția de mucus și reducerea marcată a valorilor VEMS,<sup>108</sup> iar la adulții tineri care fumează, prezența bronșitei cronice a fost asociată cu creșterea riscului de BPOC.<sup>109</sup> De asemenea, bronșita cronică a fost asociată cu un risc crescut de exacerbări, atât al numărului total, cât și al severității acestora.<sup>110</sup>

## Infecțiile

Istoricul de infecții respiratorii severe în timpul copilăriei a fost asociat cu funcție pulmonară redusă și cu simptome respiratorii crescute la vârsta adultă.<sup>101</sup> Predispoziția la infecții joacă un anumit rol în apariția exacerbărilor BPOC, însă efectul asupra evoluției bolii este mai puțin clar. În cadrul unui studiu observațional amplu, colonizarea cu *Pseudomonas aeruginosa* a fost un factor predictor independent al creșterii riscului de spitalizare din cauza exacerbărilor și deces de orice cauză.<sup>111</sup> Există dovezi că pacienții cu HIV prezintă un risc crescut de BPOC în comparație cu cei fără infecție HIV, din grupul de control (11 studii; raportul șanselor din datele cumulate 1,14 (95% interval de încredere 1,05;1,25)<sup>112</sup>; de asemenea, tuberculoza a fost identificată ca factor de risc pentru BPOC.<sup>113</sup> În plus, tuberculoza constituie atât un diagnostic diferențial pentru BPOC, dar și o afecțiune asociată posibilă.<sup>114,115</sup>

---

## PATOLOGIE, PATOGENEZĂ ȘI FIZIOPATOLOGIE

---

Inhalarea fumului de țigară sau a altor particule nocive, cum este fumul provenit de la biomasa folosită drept combustibil, cauzează inflamație la nivelul plămânilor. Inflamația este un răspuns normal, care pare să fie alterat la pacienții care dezvoltă BPOC. Acest răspuns inflamator cronic poate determina distrugerea țesutului parenchimatous (cauzând emfizem) și perturbarea mecanismelor normale de reparare și apărare (cauzând fibroza căilor respiratorii mici). Aceste modificări patologice conduc la apariția fenomenului de blocare a aerului și limitarea progresivă a fluxului de aer. Urmează o scurtă prezentare în care sunt descrise pe scurt modificările patologice apărute la pacienții cu BPOC, mecanismele celulare și moleculare și modul în care acestea stau la baza anomaliilor fiziologice și a simptomelor caracteristice acestei afecțiuni.

### Patologie

Modificările patologice caracteristice BPOC se produc la nivelul căilor respiratorii, parenchimului pulmonar și vaselor sangvine.<sup>116</sup> Modificările patologice observate la persoanele cu BPOC includ inflamația cronică, cu creșterea numărului anumitor tipuri de celule inflamatorii în diferite arii pulmonare și schimbările structurale rezultate în urma unor procese repetate de lezare și reparare. În general, modificările inflamatorii și structurale ale căilor respiratorii se amplifică odată cu severitatea bolii și persistă după renunțarea la fumat. Majoritatea datelor patologice provin din studii la fumători, de aceea nu se poate presupune, în mod necesar același procent de afectare a căilor respiratorii și parenchimului pulmonar atunci dacă sunt implicați și alți factori. Inflamația sistemică poate fi prezentă și ar putea avea un anumit rol în legătură cu comorbiditățile multiple observate la pacienții cu BPOC.<sup>117</sup>

### Patogeneză

Inflamația observată la nivelul tractului respirator la pacienții cu BPOC pare a fi o modificare a răspunsului inflamator normal al tractului respirator la factori iritanți cronici, cum este fumul de țigară. Mecanismele pentru amplificarea procesului inflamator nu sunt încă elucidate, dar, în parte, ar putea fi determinate genetic. Deși unii pacienți dezvoltă BPOC fără să fumeze, natura răspunsului inflamator la acești pacienți este deocamdată necunoscută. Este posibil ca stresul oxidativ și excesul de proteine pulmonare să modifice și mai mult procesul inflamator. Împreună, aceste mecanisme pot duce la modificările patologice caracteristice BPOC. Inflamația plămânilor persistă după oprirea fumatului ca urmare a unor mecanisme necunoscute, deși auto-antigenele și alterarea microbiomului pulmonar ar putea avea un rol în acest sens.<sup>118,119</sup> Afecțiunile cronice concomitente pot avea mecanisme similare.

**Stresul oxidativ.** Stresul oxidativ poate constitui un mecanism de amplificare important în BPOC.<sup>117,120</sup> Biomarkerii stresului oxidativ (de ex., peroxidul de hidrogen, 8-izoprostanol) au valori crescute în condensatul respirator expirat, sputa și circulația sistemică a pacienților cu BPOC. Stresul oxidativ crește și mai mult în timpul exacerbărilor. Factorii oxidativi sunt generați de fumul de țigară și de alte particule inhalate și eliberați din celulele inflamatorii activate, cum sunt macrofagele și neutrofilele. De asemenea, la pacienții cu BPOC este posibil să apară o reducere a antioxidanților endogeni, ca urmare a reducerii nivelului factorului de transcriere *Nrf2*, care reglează mai multe gene antioxidante.<sup>114,121</sup>

**Dezechilibrul protează-antiprotează.** Există dovezi convingătoare privind apariția unui dezechilibru la nivelul plămânilor pacienților cu BPOC, între proteazele care descompun componentele țesutului conjunctiv și anti-

proteazele care contrabalansează această acțiune.<sup>122</sup> La pacienții cu BPOC au fost observate niveluri crescute ale unor proteaze derivate din celulele inflamatorii și celulele epiteliale. Există din ce în ce mai multe dovezi că aceste proteaze pot interacționa între ele. Distrugerea mediată de proteaze a elastinei, o componentă importantă a țesutului conjunctiv din parenchimul pulmonar, este considerată o caracteristică importantă a emfizemului, dar poate fi mai dificil de identificat în modificările prezente la nivelul căilor respiratorii.<sup>123</sup>

**Celulele inflamatorii.** BPOC se caracterizează prin creșterea numărului macrofagelor la nivelul căilor respiratorii periferice, parenchimului pulmonar și vaselor sangvine pulmonare, creșterea numărului neutrofilelor activate și creșterea numărului limfocitelor, inclusiv Tc1, Th1, Th17 și ILC3. La unii pacienți, poate exista, de asemenea, o creștere a eozinofilelor, celulelor Th2 sau ILC2. Toate aceste celule inflamatorii, împreună cu celulele epiteliale și alte celule structurale, eliberează mediatori inflamatori multipli.<sup>117</sup> Datele dintr-un studiu sugerează că deficitul de IgA local se asociază cu translocația bacteriană, inflamația căilor respiratorii mici și remodelarea căilor respiratorii.<sup>124</sup>

**Mediatori inflamatori.** Gama largă de mediatori inflamatori care au demonstrat valori crescute la pacienții cu BPOC atrag celulele inflamatorii din circulația sanguină (factori chemotactici), amplifică procesul inflamator (citochine pro-inflamatorii) și determină modificări structurale (factori de creștere).<sup>125</sup>

**Fibroza peribronșică și fibroza interstițială.** La pacienții cu BPOC sau la fumătorii asimptomatici a fost raportată apariția fibrozei peribronșice și a opacității interstițiale.<sup>118,126-128</sup> Fumătorii și persoanele cu BPOC și istoric de inflamație a căilor respiratorii prezintă o producție excesivă de factori de creștere.<sup>129</sup> Dezvoltarea fibrozei poate fi precedată de inflamație, dar și lezarea repetată a peretelui căilor respiratorii, în sine, poate duce la producția excesivă de țesut muscular și fibros.<sup>130</sup> Acesta poate fi un factor care contribuie la limitarea fluxului de aer la nivelul căilor respiratorii mici și în cele din urmă la obliterarea acestora, ceea ce ar putea preceda apariția emfizemului.<sup>131</sup>

**Diferențele între procesele inflamatorii din BPOC și astm.** Deși atât BPOC cât și astmul sunt asociate cu inflamația cronică a tractului respirator, există diferențe între cele două afecțiuni în legătură cu celulele inflamatorii și mediatorii implicați.<sup>132</sup> Tiparul inflamator al unor pacienți cu BPOC include un nivel crescut de eozinofile.<sup>133</sup>

## Fiziopatologie

Modul în care procesul patologic care stă la baza BPOC conduce la apariția modificărilor și simptomelor caracteristice acestei afecțiuni este bine înțeles în prezent. De exemplu, inflamația și îngustarea căilor respiratorii periferice determină scăderea VEMS.<sup>134</sup> Distrugerea parenchimului din cauza emfizemului contribuie, de asemenea, la limitarea fluxului de aer și conduce la diminuarea transferului de gaze. De asemenea, există dovezi care sugerează că, pe lângă îngustarea căilor respiratorii, au loc pierderi ale căilor respiratorii mici, care pot contribui la limitarea fluxului de aer.<sup>135</sup>

**Limitarea fluxului de aer și fenomenul de blocare a aerului (“gas trapping”).** Extinderea inflamației, fibrozei și exsudatelor luminale de la nivelul căilor respiratorii mici se corelează cu reducerea VEMS și a raportului VEMS/CVF și, probabil, cu declinul accelerat al VEMS care este caracteristic în BPOC.<sup>134</sup> Această limitare apărută în căile respiratorii periferice blochează transferul gazos în timpul expirului, ceea ce are drept consecință hiperinflația. Hiperinflația statică reduce capacitatea inspiratorie și este, în mod obișnuit, asociată cu o hiperinflație dinamică în timpul efortului fizic, ceea ce determină accentuarea dispneei și limitarea capacității de efort. Acești factori contribuie la deteriorarea proprietăților contractile intrinseci ale musculaturii respiratorii. Se consideră că hiperinflația apare precoce și reprezintă mecanismul principal în dispneea de efort.<sup>136,137</sup> Agenții bronhodilatatori care acționează asupra căilor respiratorii periferice reduc fenomenul de blocare a aerului, reducând și volumele pulmonare, ameliorând astfel simptomele și capacitatea de efort.<sup>138</sup>

**Modificări ale schimburilor de gaze.** Modificările schimburilor de gaze au drept consecință hipoxemia și hipercapnia și apar prin diferite mecanisme la pacienții cu BPOC. În general, transferul de oxigen și dioxid de carbon se deteriorează pe măsură ce afecțiunea progresează. Ventilația redusă poate fi cauzată și de o reducere a forței de ventilație sau de o creștere a ventilației spațiului mort anatomic.<sup>137</sup> În asociere cu ventilația redusă, aceasta poate duce la retenția de dioxid de carbon, ca urmare a efortului respirator crescut, din cauza limitării



severe și a hiperinflației asociate cu afectarea musculaturii respiratorii. Modificarea ventilației alveolare și reducerea vascularizării patului pulmonar agravează și mai mult modificarea raportului normal VA/Q (raportul dintre ventilație și perfuzie).<sup>139</sup>

**Hipersecreția de mucus.** Hipersecreția de mucus, care cauzează tusea productivă cronică, este o caracteristică a bronșitei cronice care nu este neapărat asociată cu limitarea fluxului de aer. Pe de altă parte, nu toți pacienții cu BPOC prezintă simptome asociate hipersecreției de mucus. Atunci când este prezentă, hipersecreția de mucus este cauzată de creșterea numărului de celule de tip goblet și de hipertrofia glandelor submucoase, ambele determinate de iritația cronică a căilor respiratorii din cauza fumului de țigară și a altor agenți nocivi. Există o serie de mediatori și proteaze care stimulează hipersecreția de mucus, iar mulți dintre aceștia își exercită efectele prin activarea receptorului pentru factorul de creștere epidermal (EGFR).<sup>140</sup>

**Hipertensiunea pulmonară.** Hipertensiunea pulmonară se poate dezvolta tardiv în BPOC, fiind cauzată în principal de vasoconstricția arterelor pulmonare mici cauzată de hipoxie, determinând în cele din urmă modificări structurale care includ hiperplazia intimei și, ulterior, hipertrofia/hiperplazia fibrelor musculare netede.<sup>141</sup> Chiar și la pacienții cu BPOC ușoară sau la fumătorii predispuși la emfizem,<sup>142,143</sup> există modificări semnificative ale fluxului sangvin din microcirculația pulmonară, care se agravează odată cu progresia bolii.<sup>144</sup>

La persoanele cu BPOC, se observă, de asemenea, un răspuns inflamator la nivelul vaselor sangvine, similar celui întâlnit în căile respiratorii, alături de dovezi ale disfuncției celulelor endoteliale. Pierderea vascularizării capilare pulmonare la persoanele cu emfizem poate contribui în plus la creșterea presiunii din circulația pulmonară. Hipertensiunea pulmonară progresivă poate fi urmată de hipertrofie ventriculară dreaptă și în cele din urmă la insuficiență cardiacă dreaptă. S-a demonstrat că diametrul arterei pulmonare măsurat prin tomografie computerizată (TC) se corelează cu riscul de exacerbare independent de istoricul de exacerbări.<sup>145</sup> Aceasta sugerează că perturbările observate în vascularizația pulmonară sunt factori importanți, dar insuficient recunoscuți, determinanți ai simptomelor și exacerbărilor BPOC.

**Exacerbări.** Pacienții cu BPOC prezintă frecvent exacerbări ale simptomelor respiratorii determinate de infecții respiratorii cu bacterii sau virusuri (care pot coexista), factori poluanți de mediu sau alți factori necunoscuți; în timpul episoadelor de infecție bacteriană sau virală apare un răspuns caracteristic prin creșterea inflamației. În timpul exacerbărilor, hiperinflația și fenomenul de “air trapping” sunt accentuate, cu reducerea fluxului expirator, ceea ce explică agravarea dispneei.<sup>146</sup> De asemenea, se produce accentuarea modificării raportului VA/Q, care poate determina apariția hipoxemiei.<sup>147</sup> În timpul exacerbărilor, există dovezi ale creșterii inflamației căilor respiratorii. Alte afecțiuni (pneumonie, tromboembolism și insuficiență cardiacă acută) pot imita sau agrava, de asemenea, exacerbările BPOC.

**Caracteristici sistemice.** Majoritatea pacienților cu BPOC prezintă și alte afecțiuni cronice în care sunt implicați aceiași factori de risc, respectiv, fumatul, îmbătrânirea și lipsa activității fizice, care pot avea un impact major asupra stării de sănătate și a supraviețuirii.<sup>148</sup> Limitarea fluxului de aer și, mai ales, hiperinflația afectează funcția cardiacă și schimburile de gaze.<sup>146</sup> Mediatorii inflamatori din circulație pot contribui la atrofierea musculaturii scheletice și cașexie și pot determina apariția unor afecțiuni sau pot agrava comorbiditățile existente, cum sunt boala cardiacă ischemică, insuficiența cardiacă, osteoporoza, anemia normocitară, diabetul și sindromul metabolic.

---

## REFERINȚE

---

1. American Lung Association Epidemiology and Statistics Unit. Trends in COPD (Chronic Bronchitis and Emphysema): Morbidity and Mortality. 2013. <https://www.lung.org/assets/documents/research/copd-trend-report.pdf> (accesat în 14 octombrie 2019).
2. Kim V, Crapo J, Zhao H, et al. Comparison between an alternative and the classic definition of chronic bronchitis in COPD. *Gene. Ann Am Thorac Soc* 2015; **12**(3): 332-9.
3. Woodruff PG, Barr RG, Bleecker E, et al. Clinical Significance of Symptoms in Smokers with Preserved Pulmonary Function. *N Engl J Med* 2016; **374**(19): 1811-21.
4. Regan EA, Lynch DA, Curran-Everett D, et al. Clinical and Radiologic Disease in Smokers With Normal Spirometry. *JAMA Intern Med* 2015; **175**(9): 1539-49.

5. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; **380**(9859): 2095-128.
6. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; **380**(9859): 2163-96.
7. Lange P, Celli B, Agustí A, et al. Lung-Function Trajectories Leading to Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2015; **373**(2): 111-22.
8. Stern DA, Morgan WJ, Wright AL, Guerra S, Martinez FD. Poor airway function in early infancy and lung function by age 22 years: a non-selective longitudinal cohort study. *Lancet* 2007; **370**(9589): 758-64.
9. Tashkin DP, Altose MD, Bleecker ER, et al. The lung health study: airway responsiveness to inhaled methacholine in smokers with mild to moderate airflow limitation. The Lung Health Study Research Group. *Am Rev Respir Dis* 1992; **145**(2 Pt 1): 301-10.
10. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, et al. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; **182**(5): 693-718.
11. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet* 2009; **374**(9691): 733-43.
12. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006; **3**(11): e442.
13. World Health Organization. World Health Organization (WHO) Website. <http://www.who.int> (accesat în octombrie 2020).
14. World Health Organization. Global Burden of Disease Website. [http://www.who.int/topics/global\\_burden\\_of\\_disease](http://www.who.int/topics/global_burden_of_disease) (accesat în octombrie 2020).
15. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2006; **28**(3): 523-32.
16. Quach A, Giovannelli J, Cherot-Kornobis N, et al. Prevalence and underdiagnosis of airway obstruction among middle-aged adults in northern France: The ELISABET study 2011-2013. *Respir Med* 2015; **109**(12): 1553-61.
17. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005; **366**(9500): 1875-81.
18. Schirmer L, Lamprecht B, Vollmer WM, et al. COPD prevalence in Salzburg, Austria: results from the Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) Study. *Chest* 2007; **131**(1): 29-36.
19. BOLD. Burden of Obstructive Lung Disease Initiative Webpage, published by Imperial College London, available here: <http://www.boldstudy.org/> [accesat în octombrie 2020].
20. Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. COPD in never-smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest* 2011; **139**(4): 752-63.
21. Al Ghobain M, Alhamad EH, Alorainy HS, Al Kassimi F, Lababidi H, Al-Hajjaj MS. The prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Riyadh, Saudi Arabia: a BOLD study. *Int J Tuberc Lung Dis* 2015; **19**(10): 1252-7.
22. Denguezli M, Daldoul H, Harrabi I, et al. COPD in Nonsmokers: Reports from the Tunisian Population-Based Burden of Obstructive Lung Disease Study. *PLoS One* 2016; **11**(3): e0151981.
23. El Rhazi K, Nejari C, BenJelloun MC, El Biaze M, Attassi M, Garcia-Larsen V. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Fez, Morocco: results from the BOLD study. *Int J Tuberc Lung Dis* 2016; **20**(1): 136-41.
24. Obaseki DO, Erhabor GE, Gnaniu L, Adewole OO, Buist SA, Burney PG. Chronic Airflow Obstruction in a Black African Population: Results of BOLD Study, Ile-Ife, Nigeria. *COPD* 2016; **13**(1): 42-9.
25. Adeyemi D, Chua S, Lee C, et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health* 2015; **5**(2): 020415.
26. Global Burden of Disease Study Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; **385**(9963): 117-71.
27. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J* 2006; **27**(2): 397-412.
28. World Health Organization. Projections of mortality and causes of death, 2016 and 2060, online information available here [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/projections/en/](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/projections/en/) [accesat în octombrie 2020].
29. Divo MJ, Celli BR, Poblador-Plou B, et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) as a disease of early aging: Evidence from the EpiChron Cohort. *PLoS One* 2018; **13**(2): e0193143.
30. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, FitzGerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2015; **3**(8): 631-9.
31. Mannino DM, Higuchi K, Yu TC, et al. Economic Burden of COPD in the Presence of Comorbidities. *Chest* 2015; **148**(1): 138-50.
32. World Health Organization. Evidence-Informed Policy Network: EVIPnet in Action. <http://www.who.int/evidence> (accesat în octombrie 2020).
33. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007; **370**(9589): 741-50.
34. Duong M, Islam S, Rangarajan S, et al. Global differences in lung function by region (PURE): an international, community-based prospective study. *Lancet Respir Med* 2013; **1**(8): 599-609.

35. Schneider A, Gantner L, Maag I, Borst MM, Wensing M, Szecsenyi J. Are ICD-10 codes appropriate for performance assessment in asthma and COPD in general practice? Results of a cross sectional observational study. *BMC Health Serv Res* 2005; **5**(1): 11.
36. Cooke CR, Joo MJ, Anderson SM, et al. The validity of using ICD-9 codes and pharmacy records to identify patients with chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Health Serv Res* 2011; **11**: 37.
37. Stein BD, Bautista A, Schumock GT, et al. The validity of International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification diagnosis codes for identifying patients hospitalized for COPD exacerbations. *Chest* 2012; **141**(1): 87-93.
38. Jensen HH, Godtfredsen NS, Lange P, Vestbo J. Potential misclassification of causes of death from COPD. *Eur Respir J* 2006; **28**(4): 781-5.
39. Hoyert DL, Xu JQ. Deaths: preliminary data for 2011. *Natl Vital Stat Rep* 2011; **61**(6): 1-65.
40. European Respiratory Society on behalf of the Forum of International Respiratory Societies (FIRS). The Global Impact of Respiratory Disease, Second Edition. 2017. [https://www.who.int/gard/publications/The\\_Global\\_Impact\\_of\\_Respiratory\\_Disease.pdf](https://www.who.int/gard/publications/The_Global_Impact_of_Respiratory_Disease.pdf) (accesat în 14 octombrie 2019).
41. Guarascio AJ, Ray SM, Finch CK, Self TH. The clinical and economic burden of chronic obstructive pulmonary disease in the USA. *Clinicoecon Outcomes Res* 2013; **5**: 235-45.
42. Sin DD, Stafinski T, Ng YC, Bell NR, Jacobs P. The impact of chronic obstructive pulmonary disease on work loss in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; **165**(5): 704-7.
43. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; **349**(9064): 1498-504.
44. GBD 2013 DALYs and HALE Collaborators, Murray CJ, Barber RM, et al. Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990-2013: quantifying the epidemiological transition. *Lancet* 2015; **386**(10009): 2145-91.
45. Murray CJ, Atkinson C, Bhalla K, et al. The state of US health, 1990-2010: burden of diseases, injuries, and risk factors. *JAMA* 2013; **310**(6): 591-608.
46. Thomsen M, Nordestgaard BG, Vestbo J, Lange P. Characteristics and outcomes of chronic obstructive pulmonary disease in never smokers in Denmark: a prospective population study. *Lancet Respir Med* 2013; **1**(7): 543-50.
47. Rennard SI, Vestbo J. COPD: the dangerous underestimate of 15%. *Lancet* 2006; **367**(9518): 1216-9.
48. Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha1-antitrypsin deficiency. *Lancet* 2005; **365**(9478): 2225-36.
49. Blanco I, Diego I, Bueno P, Pérez-Holanda S, Casas-Maldonado F, Miravittles M. Prevalence of  $\alpha$ (1)-antitrypsin PiZZ genotypes in patients with COPD in Europe: a systematic review. *Eur Respir Rev* 2020; **29**(157): 200014.
50. McCloskey SC, Patel BD, Hinchliffe SJ, Reid ED, Wareham NJ, Lomas DA. Siblings of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease have a significant risk of airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; **164**(8 Pt 1): 1419-24.
51. Hunninghake GM, Cho MH, Tesfaigzi Y, et al. MMP12, lung function, and COPD in high-risk populations. *N Engl J Med* 2009; **361**: 2599-608.
52. Ding Z, Wang K, Li J, Tan Q, Tan W, Guo G. Association between glutathione S-transferase gene M1 and T1 polymorphisms and chronic obstructive pulmonary disease risk: A meta-analysis. *Clin Genet* 2019; **95**(1): 53-62.
53. Cho MH, Boutaoui N, Klanderman BJ, et al. Variants in FAM13A are associated with chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Genet* 2010; **42**(3): 200-2.
54. Pillai SG, Ge D, Zhu G, et al. A genome-wide association study in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): identification of two major susceptibility loci. *PLoS Genet* 2009; **5**(3): e1000421.
55. Soler Artigas M, Wain LV, Repapi E, et al. Effect of five genetic variants associated with lung function on the risk of chronic obstructive lung disease, and their joint effects on lung function. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; **184**(7): 786-95.
56. Repapi E, Sayers I, Wain LV, et al. Genome-wide association study identifies five loci associated with lung function. *Nat Genet* 2010; **42**(1): 36-44.
57. Cho MH, McDonald ML, Zhou X, et al. Risk loci for chronic obstructive pulmonary disease: a genome-wide association study and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2014; **2**(3): 214-25.
58. Mercado N, Ito K, Barnes PJ. Accelerated ageing of the lung in COPD: new concepts. *Thorax* 2015; **70**(5): 482-9.
59. Landis SH, Muellerova H, Mannino DM, et al. Continuing to Confront COPD International Patient Survey: methods, COPD prevalence, and disease burden in 2012-2013. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; **9**: 597-611.
60. Foreman MG, Zhang L, Murphy J, et al. Early-onset chronic obstructive pulmonary disease is associated with female sex, maternal factors, and African American race in the COPD Gene Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; **184**(4): 414-20.
61. Lopez Varela MV, Montes de Oca M, Halbert RJ, et al. Sex-related differences in COPD in five Latin American cities: the PLATINO study. *Eur Respir J* 2010; **36**(5): 1034-41.
62. Silverman EK, Weiss ST, Drazen JM, et al. Gender-related differences in severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; **162**(6): 2152-8.
63. Martinez FJ, Curtis JL, Sciurba F, et al. Sex differences in severe pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; **176**(3): 243-52.

64. Tam A, Churg A, Wright JL, et al. Sex Differences in Airway Remodeling in a Mouse Model of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; **193**(8): 825-34. Barker DJ, Godfrey KM, Fall C, Osmond C, Winter PD, Shaheen SO. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *BMJ* 1991; **303**(6804): 671-5.
65. Todisco T, de Benedictis FM, Iannacci L, et al. Mild prematurity and respiratory functions. *Eur J Pediatr* 1993; **152**(1): 55-8.
66. Lawlor DA, Ebrahim S, Davey Smith G. Association of birth weight with adult lung function: findings from the British Women's Heart and Health Study and a meta-analysis. *Thorax* 2005; **60**(10): 851-8.
67. Allinson JP, Hardy R, Donaldson GC, Shaheen SO, Kuh D, Wedzicha JA. Combined Impact of Smoking and Early-Life Exposures on Adult Lung Function Trajectories. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; **196**(8): 1021-30.
68. Kohansal R, Martinez-Cambor P, Agusti A, Buist AS, Mannino DM, Soriano JB. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; **180**(1): 3-10.
69. Raad D, Gaddam S, Schunemann HJ, et al. Effects of water-pipe smoking on lung function: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2011; **139**(4): 764-74.
70. She J, Yang P, Wang Y, et al. Chinese water-pipe smoking and the risk of COPD. *Chest* 2014; **146**(4): 924-31.
71. Gunen H, Tarraf H, Nemati A, Al Ghobain M, Al Mutairi S, Aoun Bacah Z. Waterpipe tobacco smoking. *Tuberk Toraks* 2016; **64**(1): 94-6.
72. Tan WC, Lo C, Jong A, et al. Marijuana and chronic obstructive lung disease: a population-based study. *CMAJ* 2009; **180**(8): 814-20.
73. Yin P, Jiang CQ, Cheng KK, et al. Passive smoking exposure and risk of COPD among adults in China: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Lancet* 2007; **370**(9589): 751-7.
74. Tager IB, Ngo L, Hanrahan JP. Maternal smoking during pregnancy. Effects on lung function during the first 18 months of life. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; **152**: 977-83.
75. Paulin LM, Diette GB, Blanc PD, et al. Occupational exposures are associated with worse morbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; **191**(5): 557-65.
76. De Matteis S, Jarvis D, Darnton A, et al. The occupations at increased risk of COPD: analysis of lifetime job-histories in the population-based UK Biobank Cohort. *Eur Respir J* 2019; **54**(1).
77. Marchetti N, Garshick E, Kinney GL, et al. Association between occupational exposure and lung function, respiratory symptoms, and high-resolution computed tomography imaging in COPD Gene. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; **190**(7): 756-62.
78. Hnizdo E, Sullivan PA, Bang KM, Wagner G. Association between chronic obstructive pulmonary disease and employment by industry and occupation in the US population: a study of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 2002; **156**(8): 738-46.
79. Balmes J, Becklake M, Blanc P, et al. American Thoracic Society Statement: Occupational contribution to the burden of airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; **167**(5): 787-97.
80. Orozco-Levi M, Garcia-Aymerich J, Villar J, Ramirez-Sarmiento A, Anto JM, Gea J. Wood smoke exposure and risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006; **27**(3): 542-6.
81. Gan WQ, FitzGerald JM, Carlsen C, Sadatsafavi M, Brauer M. Associations of ambient air pollution with chronic obstructive pulmonary disease hospitalization and mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; **187**(7): 721-7.
82. Ezzati M. Indoor air pollution and health in developing countries. *Lancet* 2005; **366**(9480): 104-6.
83. Zhou Y, Zou Y, Li X, et al. Lung function and incidence of chronic obstructive pulmonary disease after improved cooking fuels and kitchen ventilation: a 9-year prospective cohort study. *PLoS Med* 2014; **11**(3): e1001621.
84. Sana A, Somda SMA, Meda N, Bouland C. Chronic obstructive pulmonary disease associated with biomass fuel use in women: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Respir Res* 2018; **5**(1): e000246.
85. Assad NA, Balmes J, Mehta S, Cheema U, Sood A. Chronic obstructive pulmonary disease secondary to household air pollution. *Semin Respir Crit Care Med* 2015; **36**(3): 408-21.
86. Sherrill DL, Lebowitz MD, Burrows B. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 1990; **11**(3): 375-87.
87. Ramirez-Venegas A, Velázquez-Uncal M, Aranda-Chávez A, et al. Bronchodilators for hyperinflation in COPD associated with biomass smoke: clinical trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019; **14**: 1753-62.
88. Chan KH, Kurmi OP, Bennett DA, et al. Solid Fuel Use and Risks of Respiratory Diseases. A Cohort Study of 280,000 Chinese Never-Smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; **199**(3): 352-61.
89. Liu S, Zhou Y, Liu S, et al. Association between exposure to ambient particulate matter and chronic obstructive pulmonary disease: results from a cross-sectional study in China. *Thorax* 2017; **72**(9): 788-95.
90. Doiron D, de Hoogh K, Probst-Hensch N, et al. Air pollution, lung function and COPD: results from the population-based UK Biobank study. *Eur Respir J* 2019; **54**(1).
91. Gauderman WJ, Avol E, Gilliland F, et al. The effect of air pollution on lung development from 10 to 18 years of age. *N Engl J Med* 2004; **351**(11): 1057-67.
92. Gauderman WJ, Urman R, Avol E, et al. Association of improved air quality with lung development in children. *N Engl J Med* 2015; **372**(10): 905-13.
93. Townend J, Minelli C, Mortimer K, et al. The association between chronic airflow obstruction and poverty in 12 sites of the multinational BOLD study. *Eur Respir J* 2017; **49**(6).

94. Beran D, Zar HJ, Perrin C, Menezes AM, Burney P, Forum of International Respiratory Societies working group c. Burden of asthma and chronic obstructive pulmonary disease and access to essential medicines in low-income and middle-income countries. *Lancet Respir Med* 2015; **3**(2): 159-70.
95. Gershon AS, Warner L, Cascagnette P, Victor JC, To T. Lifetime risk of developing chronic obstructive pulmonary disease: a longitudinal population study. *Lancet* 2011; **378**(9795): 991-6.
96. Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, Barbee RA. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest* 2004; **126**(1): 59-65.
97. Vonk JM, Jongepier H, Panhuysen CI, Schouten JP, Bleecker ER, Postma DS. Risk factors associated with the presence of irreversible airflow limitation and reduced transfer coefficient in patients with asthma after 26 years of follow up. *Thorax* 2003; **58**(4): 322-7.
98. Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P, Jensen G. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med* 1998; **339**(17): 1194-200.
99. McGeachie MJ, Yates KP, Zhou X, et al. Patterns of Growth and Decline in Lung Function in Persistent Childhood Asthma. *N Engl J Med* 2016; **374**(19): 1842-52.
100. de Marco R, Accordini S, Marcon A, et al. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; **183**(7): 891-7.
101. Fabbri LM, Romagnoli M, Corbetta L, et al. Differences in airway inflammation in patients with fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; **167**(3): 418-24.
102. To T, Zhu J, Larsen K, et al. Progression from Asthma to Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Is Air Pollution a Risk Factor? *Am J Respir Crit Care Med* 2016; **194**(4): 429-38.
103. Rijcken B, Schouten JP, Weiss ST, Speizer FE, van der Lende R. The relationship of nonspecific bronchial responsiveness to respiratory symptoms in a random population sample. *Am Rev Respir Dis* 1987; **136**(1): 62-8.
104. Hoppers JJ, Postma DS, Rijcken B, Weiss ST, Schouten JP. Histamine airway hyper-responsiveness and mortality from chronic obstructive pulmonary disease: a cohort study. *Lancet* 2000; **356**(9238): 1313-7.
105. Tashkin DP, Altose MD, Connett JE, Kanner RE, Lee WW, Wise RA. Methacholine reactivity predicts changes in lung function over time in smokers with early chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study Research Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; **153**(6 Pt 1): 1802-11.
106. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *BMJ* 1977; **1**(6077): 1645-8.
107. Allinson JP, Hardy R, Donaldson GC, Shaheen SO, Kuh D, Wedzicha JA. The Presence of Chronic Mucus Hypersecretion across Adult Life in Relation to Chronic Obstructive Pulmonary Disease Development. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; **193**(6): 662-72.
108. Guerra S, Sherrill DL, Venker C, Ceccato CM, Halonen M, Martinez FD. Chronic bronchitis before age 50 years predicts incident airflow limitation and mortality risk. *Thorax* 2009; **64**(10): 894-900.
109. Kim V, Han MK, Vance GB, et al. The chronic bronchitic phenotype of COPD: an analysis of the COPD Gene Study. *Chest* 2011; **140**(3): 626-33.
110. Eklof J, Sorensen R, Ingebrigtsen TS, et al. *Pseudomonas aeruginosa* and risk of death and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: an observational cohort study of 22 053 patients. *Clin Microbiol Infect* 2019.
111. Bigna JJ, Kenne AM, Asangbeh SL, Sibetcheu AT. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in the global population with HIV: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2018; **6**(2): e193-e202.
112. Byrne AL, Marais BJ, Mitnick CD, Lecca L, Marks GB. Tuberculosis and chronic respiratory disease: a systematic review. *Int J Infect Dis* 2015; **32**: 138-46.
113. Menezes AM, Hallal PG, Perez-Padilla R, et al. Tuberculosis and airflow obstruction: evidence from the PLATINO study in Latin America. *Eur Respir J* 2007; **30**(6): 1180-5.
114. Jordan TS, Spencer EM, Davies P. Tuberculosis, bronchiectasis and chronic airflow obstruction. *Respirology* 2010; **15**(4): 623-8.
115. Hogg JC, Timens W. The pathology of chronic obstructive pulmonary disease. *Annu Rev Pathol* 2009; **4**: 435-59.
116. Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2016; **138**(1): 16-27.
117. Sze MA, Dimitriu PA, Suzuki M, et al. Host Response to the Lung Microbiome in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; **192**(4): 438-45.
118. Lee SH, Goswami S, Grudo A, et al. Antielastin autoimmunity in tobacco smoking-induced emphysema. *Nat Med* 2007; **13**(5): 567-9.
119. Domej W, Oettl K, Renner W. Oxidative stress and free radicals in COPD--implications and relevance for treatment. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; **9**: 1207-24.
120. Malhotra D, Thimmulappa R, Vij N, et al. Heightened endoplasmic reticulum stress in the lungs of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the role of Nrf2-regulated proteasomal activity. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; **180**(12): 1196-207.
121. Stockley RA. Neutrophils and protease/antiprotease imbalance. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; **160**(5 Pt 2): S49-52.
122. Johnson SR. Untangling the protease web in COPD: metalloproteinases in the silent zone. *Thorax* 2016; **71**(2): 105-6.
123. Polosukhin VV, Richmond BW, Du RH, et al. Secretory IgA Deficiency in Individual Small Airways Is Associated with Persistent Inflammation and Remodeling. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; **195**(8): 1010-21.

124. Barnes PJ. Cellular and molecular mechanisms of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2014; **35**(1): 71-86.
125. Katzenstein AL, Mukhopadhyay S, Myers JL. Diagnosis of usual interstitial pneumonia and distinction from other fibrosing interstitial lung diseases. *Hum Pathol* 2008; **39**(9): 1275-94.
126. Washko GR, Hunninghake GM, Fernandez IE, et al. Lung volumes and emphysema in smokers with interstitial lung abnormalities. *N Engl J Med* 2011; **364**(10): 897-906.
127. Putman RK, Hatabu H, Araki T, et al. Association Between Interstitial Lung Abnormalities and All-Cause Mortality. *JAMA* 2016; **315**(7): 672-81.
128. Churg A, Tai H, Coulthard T, Wang R, Wright JL. Cigarette smoke drives small airway remodeling by induction of growth factors in the airway wall. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; **174**(12): 1327-34.
129. Rennard SI, Wachenfeldt K. Rationale and emerging approaches for targeting lung repair and regeneration in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2011; **8**(4): 368-75.
130. Hogg JC, McDonough JE, Gosselink JV, Hayashi S. What drives the peripheral lung-remodeling process in chronic obstructive pulmonary disease? *Proc Am Thorac Soc* 2009; **6**(8): 668-72.
131. Barnes PJ. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Immunol* 2008; **8**(3): 183-92.
132. Global Initiative for Asthma. 2015 Asthma, COPD and Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS). 2015 (accesat în 14 octombrie 2018).
133. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; **350**(26): 2645-53.
134. McDonough JE, Yuan R, Suzuki M, et al. Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2011; **365**(17): 1567-75.
135. Ofir D, Laveneziana P, Webb KA, Lam YM, O'Donnell DE. Mechanisms of dyspnea during cycle exercise in symptomatic patients with GOLD stage I chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; **177**(6): 622-9.
136. Elbehairy AF, Ciavaglia CE, Webb KA, et al. Pulmonary Gas Exchange Abnormalities in Mild Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Implications for Dyspnea and Exercise Intolerance. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; **191**(12): 1384- 94.
137. Casaburi R, Maltais F, Porszasz J, et al. Effects of tiotropium on hyperinflation and treadmill exercise tolerance in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc* 2014; **11**(9): 1351-61.
138. Rodriguez-Roisin R, Drakulovic M, Rodriguez DA, Roca J, Barbera JA, Wagner PD. Ventilation-perfusion imbalance and chronic obstructive pulmonary disease staging severity. *J Appl Physiol* 2009; **106**(6): 1902-8.
139. Burgel PR, Nadel JA. Epidermal growth factor receptor-mediated innate immune responses and their roles in airway diseases. *Eur Respir J* 2008; **32**(4): 1068-81.
140. Sakao S, Voelkel NF, Tatsumi K. The vascular bed in COPD: pulmonary hypertension and pulmonary vascular alterations. *Eur Respir Rev* 2014; **23**(133): 350-5.
141. Iyer KS, Newell JD, Jr., Jin D, et al. Quantitative Dual-Energy Computed Tomography Supports a Vascular Etiology of Smoking-induced Inflammatory Lung Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; **193**(6): 652-61.
142. Alford SK, van Beek EJ, McLennan G, Hoffman EA. Heterogeneity of pulmonary perfusion as a mechanistic image-based phenotype in emphysema susceptible smokers. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; **107**(16): 7485-90.
143. Peinado VI, Pizarro S, Barbera JA. Pulmonary vascular involvement in COPD. *Chest* 2008; **134**(4): 808-14.
144. Wells JM, Washko GR, Han MK, et al. Pulmonary arterial enlargement and acute exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2012; **367**(10): 913-21.
145. Parker CM, Voduc N, Aaron SD, Webb KA, O'Donnell DE. Physiological changes during symptom recovery from moderate exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2005; **26**(3): 420-8.
146. Barbera JA, Roca J, Ferrer A, et al. Mechanisms of worsening gas exchange during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997; **10**(6): 1285-91.
147. Miller J, Edwards LD, Agusti A, et al. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Respir Med* 2013; **107**(9): 1376-84.

## CAPITOLUL 2: DIAGNOSTICUL ȘI EVALUAREA ÎNȚIALĂ

### ASPECTE GENERALE IMPORTANTE:

- Diagnosticul de BPOC trebuie luat în considerare la orice pacient care prezintă simptome cronice de dispnee, tuse sau producție de spută, istoric de infecții recurente ale tractului respirator inferior și/sau istoric de expunere la factori de risc pentru această afecțiune.
- Pentru stabilirea diagnosticului este necesară efectuarea spirometriei; raportul VEMS/CVF post-bronhodilatator  $<0,70$  confirmă prezența unei limitări persistente a fluxului de aer.
- Scopul evaluării BPOC este de a stabili severitatea obstrucției la nivelul căilor respiratorii, impactul acesteia asupra stării de sănătate a pacienților și riscul de apariție a evenimentelor viitoare (exacerbări, spitalizări sau deces), cu scopul adaptării corecte a tratamentului.
- Pacienții cu BPOC prezintă adesea boli cronice concomitente, inclusiv boli cardiovasculare, afecțiuni ale musculaturii striate, sindrom metabolic, osteoporoză, depresie, anxietate și cancer pulmonar. Aceste comorbidități trebuie verificate în mod activ și tratate corespunzător, deoarece pot influența, în mod independent, mortalitatea și spitalizările.

### CRITERII PENTRU DIAGNOSTICUL BPOC

#### SIMPTOME

- Dificultăți la respirație
  - Tuse cronică
  - Spută

#### FACTORI DE RISC

- Caracteristicile pacientului
  - Fumat
  - Profesie
- Poluarea din spații aflate la interior/exterior

#### SPIROMETRIE:

Necesară pentru stabilirea diagnosticului

FIGURA 2.1

## DIAGNOSTIC

Diagnosticul de BPOC trebuie luat în considerare la orice pacient care prezintă dispnee, tuse cronică sau producție de spută și/sau istoric de expunere la factori de risc pentru această afecțiune (**Figura 2.1 și Tabelul 2.1**). Pentru stabilirea diagnosticului în acest context clinic este necesară efectuarea spirometriei<sup>1</sup>; VEMS/CVF post-bronhodilatator <0,70 demonstrează prezența unei limitării persistente a fluxului de aer, confirmând astfel diagnosticul de BPOC la pacienții cu simptome specifice și expunere semnificativă la stimuli nocivi. OMS a definit un set minim de indicatori pentru diagnosticul BPOC în îngrijirea primară.<sup>2</sup>

### INDICATORI CHEIE PENTRU LUAREA ÎN CONSIDERARE A UNUI DIAGNOSTIC DE BPOC

*La persoanele cu vârsta de peste 40 de ani care prezintă oricare dintre acești indicatori, este necesară luarea în considerare a diagnosticului de BPOC și efectuarea spirometriei. Indicatorii nu constituie un diagnostic în sine, dar prezența mai multor indicatori importanți crește probabilitatea diagnosticului de BPOC. Pentru stabilirea diagnosticului de BPOC este necesară efectuarea spirometriei.*

<b>Dispneea care:</b>	Este progresivă în timp. Se agravează, în mod deosebit, la efort fizic. Este persistentă.
<b>Tuse cronică:</b>	Poate fi intermitentă și poate fi neproductivă. Respirație șuierătoare recurentă.
<b>Producție cronică de spută:</b>	Orice tip de producție cronică de spută poate indica diagnosticul de BPOC.
<b>Infecții recurente ale tractului respirator inferior</b>	
<b>Factori de risc în antecedente:</b>	Factori întinseci (cum sunt factorii genetici, anomalii congenitale/de dezvoltare etc). Fumatul (inclusiv preparate locale populare). Fumul provenit de la combustibili utilizați pentru gătit și încălzire. Pulberi, vapori, fum, gaze și alte substanțe chimice prezente la locul de muncă.
<b>Istoric familial de BPOC și/sau alți factori de risc din copilărie:</b>	De exemplu, greutate scăzută la naștere, infecții respiratorii în copilărie.

TABELUL 2.1

## SIMPTOME

Dispneea cronică și progresivă este cel mai frecvent simptom al BPOC. Tusea cu producție de spută este prezentă într-un procent de până la 30% dintre pacienți. Aceste simptome pot varia de la o zi la alta<sup>3</sup> și se pot manifesta cu mulți ani înainte de apariția limitării fluxului de aer. La persoanele care prezintă aceste simptome, în special cele cu factori de risc pentru BPOC, se recomandă investigații pentru identificarea cauzei (cauzelor) subiacente. Aceste simptome trebuie avute în vedere pentru stabilirea intervențiilor adecvate. Limitarea semnificativă a fluxului de aer poate fi prezentă și fără dispnee cronică și/sau tuse și producție de spută și *vice versa*.<sup>4</sup> Deși BPOC este definită pe baza limitării fluxului de aer, în practică, decizia de a solicita suport medical este de obicei determinată de impactul simptomelor asupra stării funcționale a pacientului. Asistența medicală poate fi solicitată din cauza simptomelor respiratorii cronice sau din cauza unui episod acut, tranzitoriu, de exacerbare a simptomelor respiratorii.



**Dispnee.** Dispneea, unul dintre simptomele cardinale ale BPOC, reprezintă o cauză majoră a dizabilității și anxietății asociate afecțiunii.<sup>5</sup> Pacienții cu BPOC descriu, în mod frecvent, dispneea ca o senzație de efort crescut la respirație, greutate în piept, nevoia de aer sau gâfâit.<sup>6</sup> Cu toate acestea, termenii folosiți pentru a descrie dispneea pot varia atât la nivel individual cât și din punct de vedere cultural.<sup>6</sup>

**Tuse.** Tusea cronică este deseori primul simptom al BPOC și este frecvent trecută cu vederea de pacienți și interpretată ca o consecință anticipată a fumatului și/sau a expunerilor la mediu. Inițial, tusea poate fi intermitentă, dar ulterior poate fi prezentă în fiecare zi, adesea pe tot parcursul zilei. La pacienții cu BPOC, tusea cronică poate fi productivă sau neproductivă.<sup>7</sup> În unele cazuri, poate apărea o limitare semnificativă a fluxului de aer fără tuse. Alte cauze de tuse cronică sunt enumerate în **Tabelul 2.2**.

**Producția de spută.** La pacienții cu BPOC se produc de obicei cantități mici de spută în asocieră cu tusea. Producția regulată de spută cel puțin trei luni în decurs de doi ani consecutivi (în absența oricăror alte afecțiuni care ar putea explica acest simptom) reprezintă definiția clasică a bronșitei cronice,<sup>8</sup> care este, însă, o definiție arbitrară întrucât nu reflectă toate situațiile în care se poate produce spută la pacienții cu BPOC. Producția de spută este adesea dificil de evaluat, deoarece pacienții preferă să înghită secrețiile și nu să expectoreze, un obicei care variază semnificativ în funcție de factorii culturali și de sex. În plus, producția de spută poate fi intermitentă, cu episoade acute intercalate cu perioade de remisie.<sup>9</sup> Pacienții care produc volume mari de spută pot avea bronșiectazie subiacentă. Prezența sputei purulente reflectă o creștere a mediatorilor inflamatori,<sup>10,11</sup> iar dezvoltarea acesteia poate evidenția debutul unei exacerbări bacteriene, deși asocierea este relativ ne semnificativă.<sup>11,12</sup>

▶ ALTE CAUZE DE TUSE CRONICĂ	
<b>INTRATORACICE</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Astm</li><li>• Cancer pulmonar</li><li>• Tuberculoză</li><li>• Bronșiectazie</li><li>• Insuficiență cardiacă stângă</li><li>• Bronhopneumopatie interstițială</li><li>• Fibroză chistică</li><li>• Tuse idiopatică</li></ul>
<b>EXTRATORACICE</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Rinită alergică cronică</li><li>• Sindromul de picurare post-nazală</li><li>• Sindromul de tuse în căile respiratorii superioare</li><li>• Reflux gastroesofagian</li><li>• Diferite tratamente (de exemplu, inhibitori ECA)</li></ul>

TABELUL 2.2

**Respirație șuierătoare și constricție toracică.** Respirația șuierătoare și constricția toracică sunt simptome care pot varia de la o zi la alta sau pe parcursul aceleiași zile. Respirația șuierătoare (wheezing) poate apărea la nivelul laringelui fără să fie însoțită de modificarea sunetelor respiratorii identificabile la auscultație. În schimb, wheezing-ul inspirator sau expirator, prezent în multe dintre cazuri, poate fi identificat la auscultație. Constricția toracică apare frecvent în urma efortului expirator, este slab localizată, are un caracter muscular și poate fi rezultatul contracției izometrice a mușchilor intercostali. Absența wheezing-ului sau a constricției toracice nu exclude diagnosticul de BPOC, așa cum nici prezența acestor simptome nu confirmă diagnosticul de astm.

**Caracteristici suplimentare în cazul BPOC severă.** Fatigabilitatea, scăderea în greutate, pierderea de masă musculară și anorexia sunt probleme frecvente la pacienții cu BPOC severă și foarte severă.<sup>13-15</sup> Acestea au importanță prognostică<sup>16,17</sup> și pot fi, de asemenea, un semn al altor afecțiuni, cum sunt tuberculoza sau cancerul pulmonar, și, astfel, trebuie întotdeauna investigate. Sincopa în timpul tusei este cauzată de creșterea rapidă a

presiunii intratoracice în timpul episoadelor prelungite de tuse. Accesele de tuse pot provoca chiar fracturi costale, care sunt uneori asimptomatice. Edeleme periferice ar putea fi singurul indicator al prezenței cordului pulmonar. Simptomele depresiei și/sau anxietății necesită o atenție specială la efectuarea anamnezei, deoarece apar frecvent la pacienții cu BPOC<sup>18</sup> și sunt asociate cu o stare de sănătate precară, cu risc crescut de exacerbare și spitalizare de urgență.<sup>19</sup>

---

## ISTORIC MEDICAL

---

Anamneza detaliată la pacienții cu BPOC nou diagnosticat sau cu suspiciune de BPOC trebuie să includă:

- ▶ *Prezența expunerii la factori de risc, cum sunt fumatul și expunerile profesionale sau de mediu.*
- ▶ *Antecedente medicale, inclusiv astm, alergii, sinuzită sau polipoză nazală; infecții respiratorii în copilărie; alte afecțiuni cronice respiratorii și non-respiratorii.*
- ▶ *Istoric familial de BPOC sau alte afecțiuni respiratorii cronice.*
- ▶ *Tiparul dezvoltării simptomelor: BPOC apare, de obicei, la vârsta adultă iar majoritatea pacienților constată agravarea dispneei, episoade frecvente sau prelungite de răceală în timpul iernii” și unele restricții sociale timp de mai mulți ani înainte de a solicita suport medical.*
- ▶ *Istoricul de exacerbări sau spitalizări pentru afecțiuni respiratorii. Pacienții pot observa agravarea periodică a simptomelor, chiar dacă aceste episoade nu sunt identificate ca exacerbări ale BPOC.*
- ▶ *Prezența comorbidităților, cum sunt boala cardiacă, osteoporoza, tulburările musculo-scheletice și afecțiunile maligne care pot contribui, de asemenea, la restricționarea activității.*
- ▶ *Impactul afecțiunii asupra vieții pacientului, inclusiv limitarea activității, absenteismul de la locul de muncă și impactul economic, efectul asupra activităților familiale, sentimentele de depresie sau anxietate, starea de bine și activitatea sexuală.*
- ▶ *Sprijinul social și familial la dispoziția pacientului.*
- ▶ *Posibilitățile de reducere a factorilor de risc, în special renunțarea la fumat.*

### Examenul clinic

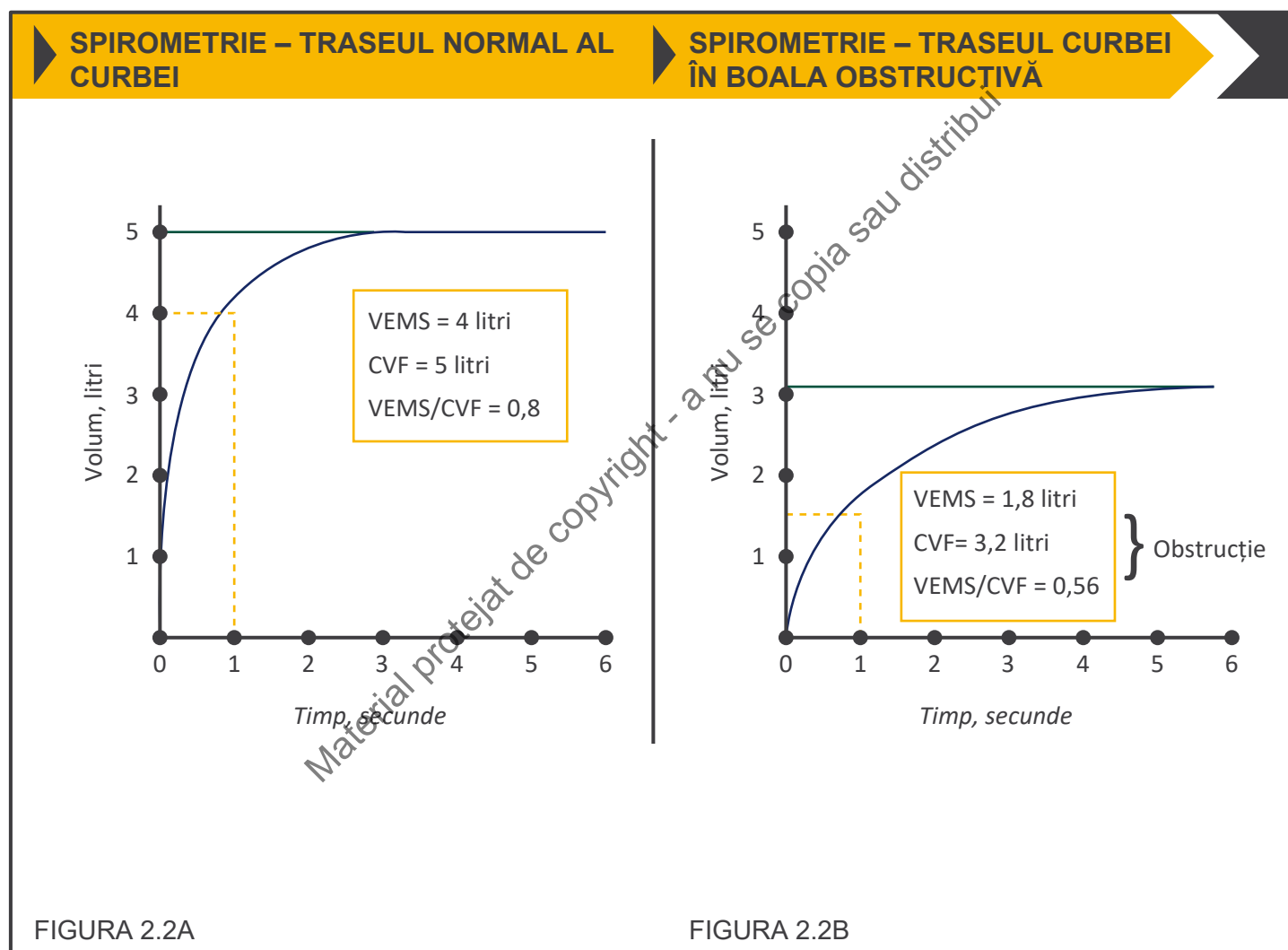
Deși este o parte importantă a îngrijirii pacienților cu BPOC, examenul fizic are rareori valoare diagnostică. Semnele fizice ale limitării fluxului de aer nu sunt de obicei prezente până la afectarea semnificativă a funcției pulmonare,<sup>20,21</sup> examenul fizic având un grad redus de sensibilitate și specificitate. Pacienții cu BPOC pot prezenta diverse semne fizice, dar absența acestora nu exclude diagnosticul.

### Spirometria

Spirometria este cea mai reproductibilă și obiectivă metodă de determinare a limitării fluxului de aer. Este un test non-invaziv și accesibil. Deși are un grad bun de sensibilitate, determinarea fluxului expirator maxim nu poate constitui singurul test de diagnostic din cauza specificității sale reduse.<sup>22,23</sup> O spirometrie de calitate poate fi realizată în orice unitate medicală, fiind necesar ca toate cadrele medicale care îngrijesc pacienți cu BPOC să aibă acces la efectuarea acestei investigații. Unii dintre factorii necesari pentru obținerea unor rezultate precise la test sunt sumarizați în **Tabelul 2.3.**<sup>24,25</sup>

Spirometria trebuie să măsoare volumul de aer expirat forțat din punctul de inspirație maxim (capacitate vitală forțată, CVF) și volumul de aer expirat în prima secundă a acestei manevre (volum expirator maxim în prima secundă, VEMS) pentru calcularea raportului dintre aceste două valori (VEMS/CVF). Uneori este determinat raportul dintre VEMS și capacitatea vitală lentă (CV), VEMS/CV, în locul raportului VEMS/CVF. În astfel de situații, valorile măsurate sunt mai mici, mai ales la pacienții cu limitare accentuată a fluxului de aer. Determinările spirometrice sunt evaluate prin comparație cu valorile de referință<sup>25</sup> în funcție de vârstă, înălțime, sex și rasă.

În **Figura 2.2A** este prezentat rezultatul unei spirograme în limite normale în timp ce **Figura 2.2B** ilustrează rezultatul spirogramei specifice unui pacient cu afecțiune obstructivă. Pacienții cu BPOC prezintă de obicei reducerea atât a VEMS, cât și a CVF.



**PREGĂTIRE**

- Spirometrele trebuie calibrate regulat.
- Spirometrele trebuie să genereze un rezultat tipărit pe hârtie sau să aibă un afișaj digital al curbei expiratorii pentru a permite detectarea erorilor tehnice sau să aibă un mesaj automat de identificare a unui test nesatisfăcător și motivului acestuia.
- Evaluatorul trebuie instruit cu privire la tehnica optimă și performanța de înaltă calitate în realizarea testului.
- La efectuarea testului, este necesar efortul maxim respirator al pacientului pentru a evita subestimarea valorilor și, prin urmare, erorile de diagnostic și tratament.

**BRONHODILATAȚIE**

- Protocoalele terapeutice recomandă utilizarea unui beta-2 agonist cu durată scurtă de acțiune în doză de 400 mg, un anticolinergic cu durată scurtă de acțiune de 160 mg sau o combinație a celor două.<sup>a</sup> VEMS trebuie măsurat la 10-15 minute după administrarea unui beta-2 agonist cu durată scurtă de acțiune sau la 30-45 minute după un anticolinergic cu durată scurtă de acțiune sau după o combinație a celor două medicamente.

**PERFORMANȚĂ**

- Spirometria trebuie efectuată folosind tehnici care respectă standardele cunoscute.<sup>b</sup>
- Traseul curbei volum expirator/timp trebuie să fie liniar și fără neregularități. Pauza dintre inspir și expir trebuie să fie <1 secundă.
- Înregistrarea trebuie să dureze suficient de mult pentru a se atinge un platou al volumului, care poate dura mai mult de 15 secunde în cazul BPOC severă.
- Atât pentru CVF, cât și pentru VEMS trebuie selectate cele mai mari valori obținute, din oricare dintre cele trei curbe satisfăcătoare din punct de vedere tehnic, iar valorile CVF și VEMS în cadrul acestor trei curbe trebuie să varieze cu cel mult 5% sau 150 ml, oricare este mai mare.
- Raportul VEMS/CVF trebuie preluat din curba acceptabilă din punct de vedere tehnic cu cea mai mare sumă valorilor CVF și VEMS.

**EVALUARE**

- Determinările spirometrice sunt evaluate prin compararea rezultatelor cu valori de referință corespunzătoare în funcție de vârstă, înălțime, sex și rasă.
- Un raport VEMS/CVF post-bronhodilatator <0,70 confirmă prezența limitării fluxului de aer.

a Pellegrino et al. Eur Respir J 2005; 26(5): 948-68;

b Miller et al. Eur Respir J 2005; 26(2): 319-38.

**TABELUL 2.3**

Criteriul spirometric pentru determinarea limitării fluxului de aer rămâne raportul fix VEMS/CVF post-bronhodilatator <0,70. Acest criteriu este simplu și independent de valorile de referință și a fost utilizat în numeroase studii clinice ale căror rezultate constituie baza dovezilor pentru majoritatea recomandărilor terapeutice la pacienții cu BPOC. Trebuie menționat faptul că utilizarea raportului fix VEMS/CVF pentru definirea limitării fluxului de aer poate avea ca rezultat un diagnostic mai frecvent al BPOC la vârstnici,<sup>26,27</sup> și un diagnostic mai puțin frecvent la adulții cu vârsta <45 de ani,<sup>27</sup> în special în cazul formelor ușoare, comparativ cu utilizarea unei valori prag bazată pe valorile normale minime (LLN) ale VEMS/CVF.

Valorile LLN se bazează pe distribuția normală și determină încadrarea procentului inferior de 5% din populația cu valori normale în categoria pacienților cu valori modificate. Dintr-o perspectivă științifică sau clinică, este dificil de stabilit care dintre aceste criterii conduce la o precizie diagnostică optimă a BPOC. Cu toate acestea, valorile LLN depind în mare măsură de alegerea ecuațiilor de referință valabile care utilizează VEMS post-bronhodilatator și nu sunt disponibile studii longitudinale care să valideze utilizarea LLN sau studii în care sunt utilizate ecuații de referință la pacienții în cazul cărora fumatul nu constituie cauza majoră a BPOC. Utilizarea raportului fix nu este inferioară față de LLN pentru prognostic.<sup>28</sup>

Spirometria normală poate fi definită printr-o nouă abordare a Global Lung Initiative (GLI).<sup>29,30</sup> Folosind ecuațiile

GLI, au fost calculate scorurile z pentru VEMS, CVF și VEMS/CVF. Algoritmul de diagnostic s-a bazat inițial pe un singur prag, și anume un scor z de -1,64 (definind LLN la percentila a cincea a distribuției normale). Rezultatele au fost comparate cu datele raportului fix. Constatările sugerează că, în cazul persoanelor adulte cu spirometrie normală conform GLI, utilizarea unui raport fix poate include pacientul, în mod eronat, în categoria celor cu afectare respiratorie. Este important ca aceste constatări să fie reproduse și la alte grupuri de pacienți.

Riscul de eroare de diagnostic și supra-tratament din cauza utilizării raportului fix drept criteriu de diagnostic este limitat, întrucât spirometria reprezintă un singur parametru pentru stabilirea diagnosticului clinic de BPOC, simptomele și factorii de risc constituind parametrii suplimentari. Simplitatea și consecvența diagnosticului sunt esențiale pentru eficientizarea activității medicilor clinicieni. Astfel, GOLD favorizează utilizarea raportului fix în detrimentul LLN.

Evaluarea prezenței sau absenței obstrucției fluxului de aer bazată pe o singură determinare a raportului VEMS/CVF post-bronhodilatator trebuie confirmată prin repetarea spirometriei la o dată diferită dacă valoarea este cuprinsă între 0,6 și 0,8, deoarece în unele cazuri raportul se poate modifica ca urmare a variației biologice atunci când determinarea este repetată.<sup>31,32</sup> Dacă raportul inițial VEMS/ CVF post-bronhodilatator este sub 0,6, este foarte puțin probabil să crească spontan peste 0,7.<sup>31</sup>

În timp ce spirometria efectuată după administrarea unui bronhodilatator este necesară pentru diagnosticul și evaluarea BPOC, măsurarea gradului de reversibilitate a limitării fluxului de aer (de exemplu, determinarea VEMS înainte și după un agent bronhodilatator sau corticosteroizi) pentru decizia terapeutică nu mai este recomandată.<sup>33</sup> Nu s-a demonstrat dacă gradul de reversibilitate ar putea crește acuratețea diagnosticului de BPOC, diferența diagnosticul de astm sau prezice răspunsul la tratamentul pe termen lung cu bronhodilatatoare sau corticosteroizi.<sup>34</sup>

Rolul de screening al spirometriei în populația generală este controversat.<sup>35,36</sup> La persoanele asimptomatice fără expuneri semnificative la fumat sau la alți stimuli nocivi, probabil că spirometria de screening nu este indicată, în timp ce la persoanele cu simptome sau factori de risc (de exemplu, > 20 pachete-ani sau infecții pulmonare recurente), randamentul diagnostic pentru BPOC este relativ ridicat iar spirometria trebuie luată în considerare ca metodă pentru depistarea precoce a cazurilor.<sup>37,38</sup> Atât VEMS, cât și CVF prezic mortalitatea de orice cauză, independent de fumat, iar modificările funcției pulmonare au capacitatea de identificare a subgrupului de fumători cu risc crescut de cancer pulmonar. Aceasta stă la baza argumentului conform căruia spirometria de screening trebuie utilizată ca instrument global de evaluare a sănătății.<sup>39,40</sup> Scorul de risc bazat pe date provenite din controalele de rutină înregistrate în dosarele medicale electronice în practica medicală primare poate facilita identificarea cazurilor de BPOC și poate fi eficient din punct de vedere al costurilor.<sup>41,42</sup> Cu toate acestea, nu există date care să indice că spirometria de screening este eficientă în direcționarea deciziilor terapeutice sau pentru îmbunătățirea rezultatelor la pacienții cu BPOC diagnosticați înainte de apariția simptomelor semnificative.<sup>43</sup> Acest aspect poate reflecta gradul de eficiență și aplicare a instrumentelor disponibile în prezent, care nu au fost utilizate pentru identificarea cazurilor noi de BPOC care ar putea beneficia cel mai mult de terapiile actuale.<sup>44,45</sup> Prin urmare, GOLD susține identificarea activă a BPOC,<sup>37,46</sup> de exemplu efectuarea spirometriei la pacienții cu simptome și/sau factori de risc, dar nu spirometria de screening. Identificarea sistematică activă a cazurilor într-un context de îngrijire medicală primară prin completarea unui chestionar de screening trimis prin poștă s-a dovedit a fi, de asemenea, o modalitate eficientă de identificare a pacienților cu BPOC fără diagnostic stabilit.<sup>48</sup>

Interpretarea severității afectării funcției pulmonare depinde de disponibilitatea unor valori de referință adecvate. În studiul PURE (Prospective Urban and Rural Epidemiological study) au fost analizate rezultatele spirometriei efectuată înainte de administrarea unui bronhodilatator de la 153996 de persoane sănătoase cu istoric de fumat < 5 pachete-ani, din 17 țări și au fost observate variații mari ale funcției pulmonare.<sup>49</sup> De exemplu, în comparație cu locuitorii din America de Nord sau Europa, persoanele care trăiesc în Asia de Sud-Est au avut valori ale VEMS în medie cu 31% mai mici, adaptate în funcție de vârstă, înălțime și sex. În mod similar, la subiecții din Africa subsahariană, Asia de Est, Orientul Mijlociu și America de Sud valorile VEMS au fost în medie cu 21%, 13%, 11% și, respectiv, 6% mai mici decât la cei din America de Nord sau Europa, indiferent de vârstă, înălțime, sex și de statutul de fumător sau nefumător.<sup>49</sup> Cu excepția cazului în care sunt utilizate valorile relevante precise, severitatea limitării fluxului de aer este supraestimată.

# EVALUARE

Scopul evaluării BPOC este de a stabili gradul de obstrucție a căilor respiratorii, impactul acesteia asupra stării de sănătate și riscul de apariție a unor evenimente viitoare (cum sunt exacerbări, spitalizări sau deces), cu scopul adaptării corecte a tratamentului.

Pentru atingerea acestor obiective, în evaluarea BPOC trebuie luate în considerare separat următoarele aspecte ale bolii:

- ▶ Prezența și severitatea unui rezultat modificat la spirometrie
- ▶ Natura și intensitatea actuală a simptomelor
- ▶ Istoricul de exacerbări moderate și severe și riscul de apariție a unor evenimente în viitor
- ▶ Prezența comorbidităților

## Clasificarea severității obstrucției respiratorii

În  **Tabelul 2.4**  este prezentată clasificarea severității limitării fluxului de aer la pacienții cu BPOC. Pentru simplificare, sunt folosite limite spirometrice specifice. Spirometria trebuie efectuată după administrarea unei doze adecvate de cel puțin un bronhodilatator inhalator cu durată scurtă de acțiune pentru a minimiza variabilitatea.

Trebuie remarcat faptul că există o corelație redusă între VEMS și prezența simptomelor și afectarea stării de sănătate.<sup>50,51</sup> Din acest motiv, este necesară și o evaluare standard a simptomelor.

CLASIFICAREA SEVERITĂȚII OBSTRUCȚIEI LA NIVELUL CĂILOR RESPIRATORII LA PACIENȚII CU BPOC (PE BAZA VEMS POST-BRONHODILATATOR)		
La pacienții cu VEMS/CVF < 0,70:		
<b>GOLD 1:</b>	Ușoară	VEMS ≥ 80% din valoarea prezisă
<b>GOLD 2:</b>	Moderată	50% ≤ VEMS < 80% din valoarea prezisă
<b>GOLD 3:</b>	Severă	30% ≤ VEMS < 50% din valoarea prezisă
<b>GOLD 4:</b>	Foarte severă	VEMS < 30% din valoarea prezisă

TABELUL 2.4

## Evaluarea simptomelor

În cele ce urmează sunt prezentate cele două metode de evaluare a simptomelor utilizate cel mai frecvent.

În trecut, BPOC era considerată o afecțiune caracterizată în principal de dispnee. O evaluare simplă a dispneei, de exemplu cu ajutorul chestionarului modificat al British Medical Research Council (mMRC)<sup>52</sup> ( **Tabelul 2.5** ) era considerată adecvată pentru evaluarea simptomelor, deoarece chestionarul mMRC reflectă eficient și alte determinări ale stării de sănătate<sup>53</sup> și estimează riscul de deces.<sup>54,55</sup>

## SCALA DE EVALUARE A DISPNEEI CONFORM MRC MODIFICAT (mMRC)<sup>a</sup>

BIFAȚI CĂSUȚA CARE SE APLICĂ ÎN CAZUL DUMNEAVOASTRĂ | BIFAȚI O SINGURĂ CĂSUȚĂ | Grad 0-4

<b>Grad 0.</b>	Am dificultate la respirație doar la efort susținut.	<input type="checkbox"/>
<b>Grad 1.</b>	Am dificultate la respirație la mers în pas alert pe teren plat sau la urcarea unei pante ușoare.	<input type="checkbox"/>
<b>Grad 2.</b>	Merg mai încet decât alte persoane de aceeași vârstă din cauza senzației delipsă de aer sau trebuie să mă opresc și să trag aer când merg în ritmul meu pe teren plat.	<input type="checkbox"/>
<b>Grad 3.</b>	Trebuie să mă opresc și să respir după aproximativ 100 de metri sau după câteva minute de mers pe teren plat.	<input type="checkbox"/>
<b>Grad 4.</b>	Lipsa de aer mă împiedică să ies din casă sau să mă îmbrac/dezbrac.	<input type="checkbox"/>

<sup>a</sup> Fletcher CM. BMJ 1960; 2: 1662.

TABELUL 2.5

Cu toate acestea, este recunoscut faptul că BPOC afectează pacienții mai mult decât prin dispnee.<sup>56</sup> Din acest motiv, se recomandă evaluarea completă a simptomelor și nu doar a respirației. Cele mai detaliate chestionare de evaluare a stării de sănătate specifică afecțiunii, cum sunt Chestionarul de evaluare a afecțiunilor respiratorii cronice (CRQ) și Chestionarul respirator St. George (SGRQ)<sup>58</sup> sunt prea complexe pentru a fi utilizate în practica curentă, dar au fost elaborate și sunt disponibile chestionare cuprinzătoare mai scurte, de exemplu, Testul de evaluare a BPOC (CAT<sup>™</sup>) și Chestionarul de control al BPOC (CCQ<sup>®</sup>).

**Testul de evaluare a BPOC (CAT<sup>™</sup>).** Testul de evaluare a BPOC<sup>™\*</sup> este o metodă unidimensională cu 8 întrebări de evaluare a stării de sănătate a pacienților cu BPOC (**Figura 2.3**).<sup>59</sup> A fost dezvoltat pentru a fi aplicabil la nivel internațional, fiind disponibil în diferite limbi. Scorul variază între 0 și 40, se corelează foarte strâns cu scorul SGRQ și a fost documentat pe larg în numeroase publicații.<sup>60</sup>

### Alegerea valorilor prag

CAT<sup>™</sup> și CCQ<sup>®</sup> evaluează impactul simptomelor BPOC, dar nu clasifică pacienții în grupuri de severitate a simptomelor în scop terapeutic. SGRQ este metoda comprehensivă de evaluare cel mai amplu documentată; scorul <25 este mai puțin frecvent la pacienții cu diagnostic de BPOC<sup>61</sup> iar un scor  $\geq 25$  este foarte puțin frecvent la persoanele sănătoase.<sup>62,63</sup> Prin urmare, se recomandă utilizarea unui scor al evaluării simptomelor echivalent cu scorul SGRQ  $\geq 25$ , ca prag pentru considerarea tratamentului regulat al simptomelor, inclusiv dispnee, întrucât corespunde intervalului de severitate observat la pacienții din studii care constituie baza de dovezi pentru recomandările terapeutice. Valoarea prag echivalentă CAT<sup>™</sup> este 10.<sup>64</sup>

Scorul mMRC echivalent nu poate fi calculat deoarece doar valoarea prag pentru dispnee nu poate echivala cu o valoare prag complexă a scorului de evaluare a simptomelor.

Marea majoritate a pacienților cu SGRQ  $\geq 25$  au mMRC  $\geq 1$ ; cu toate acestea, pacienții cu mMRC <1 pot prezenta, de asemenea, și alte simptome ale BPOC.<sup>65</sup> De aceea, se recomandă efectuarea unei evaluări complete a

\* Testul de evaluare a BPOC a fost elaborat de o echipă multidisciplinară de experți internaționali în BPOC, susținută de GSK. Testul de evaluare a BPOC și sigla CAT<sup>™</sup> sunt mărci comerciale ale grupului de companii GlaxoSmithKline. © 2009 GlaxoSmithKline. Toate drepturile rezervate. Activitățile GSK cu privire la Testul de evaluare a BPOC<sup>™</sup> sunt monitorizate de un comitet de guvernare care include experți externi independenți, unul dintre aceștia fiind președintele comitetului.

simptomelor. Însă, deoarece mMRC este larg utilizat, scorul mMRC  $\geq 2$  este considerat în continuare un prag pentru separarea dintre „dispnee mai ușoară” și „dispnee mai severă”. Cu toate acestea, este necesară și evaluarea altor simptome.<sup>65</sup>

Există și alte scale disponibile, cum sunt Chestionarul de control al BPOC (CCQ) și Chestionarul de evaluare a afecțiunilor respiratorii cronice (CRQ), care nu vor fi detaliate în acest raport.

### Evaluarea riscului de exacerbare

Exacerbările BPOC sunt definite ca agravarea acută a simptomelor respiratorii care necesită terapie suplimentară.<sup>66-69</sup> Aceste evenimente sunt clasificate ca ușoare (tratate doar cu bronhodilatatoare cu durată scurtă de acțiune (BADSA)), moderate (tratate cu BADSA în asociere cu antibiotice și/sau corticosteroizi orali) sau severe (pacientul necesită spitalizare sau se prezintă la camera de gardă). Exacerbările severe pot fi asociate și cu insuficiență respiratorie acută. Au fost efectuate mai multe studii ample în care pacienții au fost clasificați conform sistemului GOLD pe baza valorilor spirometriei.<sup>70-72</sup> Aceste studii demonstrează că rata exacerbărilor variază foarte mult de la un pacient la altul<sup>72</sup> și pe parcursul monitorizării.<sup>73</sup> Cel mai relevant factor predictor al exacerbărilor frecvente (definite ca două sau mai multe exacerbări pe an) este istoricul exacerbărilor tratate anterior.<sup>72</sup>

<b>TESTUL CAT™</b>								
<i>Pentru fiecare punct de mai jos, marcați cu X căsuța care descrie cel mai bine situația dumneavoastră actuală. Asigurați-vă că selectați un singur răspuns la fiecare întrebare.</i>								
<b>EXEMPLU: Sunt foarte fericit</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>Sunt foarte trist</b>	<b>SCOR</b>
Nu tușesc niciodată	0	1	2	3	4	5	Tușesc tot timpul	
Nu am deloc mucus la nivelul pieptului	0	1	2	3	4	5	Simt că pieptul este plin de mucus	
Nu am nicio senzație de constricție toracică	0	1	2	3	4	5	Am o senzație accentuată de constricție toracică	
Atunci când urc un deal sau scările nu simt că mi se taie respirația	0	1	2	3	4	5	Atunci când urc un deal sau scările simt că mi se taie respirația	
Nu resimt limitări în ceea ce privește realizarea activităților casnice	0	1	2	3	4	5	Resimt multe limitări în ceea ce privește realizarea activităților casnice	
Am încredere să plec de acasă în ciuda bolii mele pulmonare	0	1	2	3	4	5	Nu am deloc încredere să plec de acasă din cauza bolii mele pulmonare	
Dorm profund	0	1	2	3	4	5	Nu dorm profund din cauza bolii mele pulmonare	
Am multă energie	0	1	2	3	4	5	Nu am deloc energie	
<b>SCOR TOTAL:</b>								○
<b>Referință:</b> Jones et al. ERJ 2009; 34 (3); 648-54.								

FIGURA 2.3



În plus, agravarea obstrucției căilor respiratorii este asociată cu o prevalență crescută a exacerbărilor, spitalizare<sup>74</sup> și risc de deces.<sup>61,75</sup> Spitalizarea pentru o exacerbare a BPOC este asociată cu prognostic nefavorabil și risc crescut de deces.<sup>76</sup> Există, de asemenea, o corelație semnificativă între severitatea rezultatului spirometriei și riscul de exacerbare și deces. La nivelul populației, aproximativ 20% dintre pacienții în stadiul GOLD 2 (limitare moderată a fluxului de aer) pot prezenta exacerbări frecvente care necesită tratament cu antibiotice și/sau corticosteroizi sistemici.<sup>72</sup> Riscul de exacerbare este semnificativ mai mare la pacienții în stadiile GOLD 3 (severă) și GOLD 4 (foarte severă). Cu toate acestea, doar valoarea VEMS nu are o precizie suficientă (prezintă o variație mare) pentru a fi utilizată în context clinic ca factor predictor pentru apariția exacerbărilor sau deces la pacienții cu BPOC.<sup>75</sup>

Asocierea dintre numărul de eozinofile din sânge și riscul de exacerbare este prezentată în **Capitolul 3**.

### Evaluarea afecțiunilor cronice concomitente (comorbidități)

Pacienții cu BPOC prezintă frecvent afecțiuni cronice concomitente importante la momentul diagnosticului, iar BPOC este o componentă importantă a multimorbidității, în special la vârstnici, ca răspuns la factorii de risc frecvent întâlniți (de exemplu, îmbătrânire, fumat, alcool, alimentație și inactivitate).<sup>76-79</sup> BPOC în sine determină și efecte extrapulmonare (sistemice) semnificative, inclusiv pierdere în greutate, tulburări de nutriție și disfuncție musculară scheletică. Aceasta din urmă se caracterizează atât prin sarcopenie (pierderea celulelor musculare), cât și prin apariția modificărilor funcționale ale fibrelor musculare restante.<sup>80</sup> Cauzele sale sunt probabil multifactoriale (de exemplu, inactivitate, alimentație deficitară, inflamație și hipoxie) și poate contribui la apariția intoleranței la efort și la o stare precară de sănătate a pacienților cu BPOC. Este important de menționat că disfuncția musculaturii striate este o cauză modificabilă a intoleranței la efort.<sup>81</sup>

Comorbiditățile frecvente includ boală cardiovasculară,<sup>82</sup> tulburări ale musculaturii striate, sindrom metabolic, osteoporoză, depresie, anxietate și cancer pulmonar. Prezența BPOC poate crește riscul pentru alte afecțiuni; aceasta se aplică în mod deosebit în cazul asocierii cu cancerul pulmonar.<sup>83,84</sup> Nu este clar dacă această asociere se datorează factorilor de risc comuni celor două afecțiuni (de exemplu, fumatul), implicării genelor predispozante sau reducerii eliminării factorilor cancerigeni din organism.

Comorbiditățile pot apărea la pacienții cu limitare ușoară, moderată sau severă a fluxului de aer,<sup>61</sup> reprezintă un factor independent al riscului de spitalizare și deces<sup>85</sup> și trebuie adresate specific. Prin urmare, comorbiditățile trebuie verificate în mod curent și tratate corespunzător la toți pacienții cu BPOC. Recomandările pentru diagnosticul, evaluarea severității și managementul comorbidităților la pacienții cu BPOC sunt similare pacienților fără BPOC. În **Capitolul 6** este prezentată o descriere detaliată a managementului BPOC și al comorbidităților.

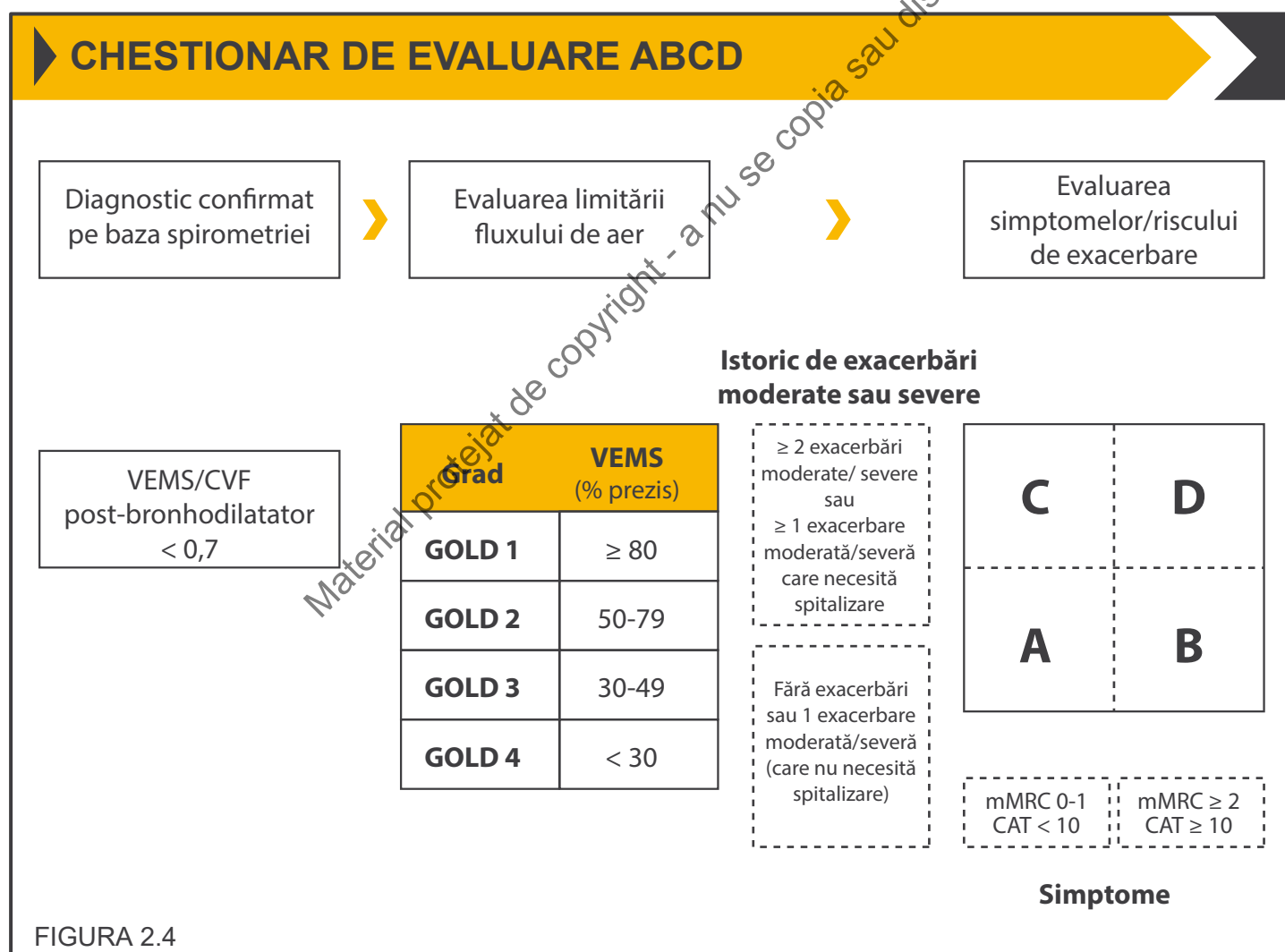
### Evaluarea combinată a BPOC

Înțelegerea impactului BPOC asupra fiecărui pacient combină evaluarea simptomatică cu clasificarea spirometrică și/sau riscul de exacerbare. Instrumentul de evaluare „ABCD” al clasificării GOLD actualizată în 2011 a constituit un progres important al trecerii de la sistemul simplu de evaluare spirometrică din versiunile GOLD anterioare, deoarece a integrat rezultatele raportate de pacienți și a evidențiat importanța prevenirii exacerbărilor în managementul BPOC. Cu toate acestea, existau câteva limitări importante. În primul rând, metoda ABCD nu a realizat o evaluare mai bună decât clasificarea în funcție de rezultatele la spirometrie în ceea ce privește riscul de deces sau alte efecte importante asupra stării de sănătate în BPOC.<sup>75,86,87</sup> În plus, rezultatele din grupa „D” au fost modificate de doi parametri: funcția pulmonară și/sau istoricul de exacerbare, ceea ce a cauzat confuzie.<sup>51</sup> Pentru a rezolva aceste aspecte și nu numai (menținând totodată consecvența și simplitatea pentru medicii clinicieni), s-a propus o revizuire a instrumentului de evaluare ABCD pentru a separa gradele spirometrice de grupele „ABCD”. Pentru unele recomandări terapeutice, grupele ABCD vor fi derivate exclusiv din simptomele pacienților și din istoricul de exacerbări. Spirometria, corelată cu simptomele și istoricul exacerbărilor moderate și severe este esențială pentru diagnostic, prognostic și stabilirea altor abordări terapeutice importante. Această nouă abordare a evaluării este ilustrată în **Figura 2.4**.

Conform schemei de evaluare revizuite, spirometria trebuie realizată pentru a stabili severitatea obstrucției

fluxului de aer (adică gradul spirometric). De asemenea, trebuie evaluată dispneea cu ajutorul mMRC sau simptomele în general cu ajutorul CAT™. În cele din urmă, trebuie înregistrat istoricul exacerbărilor moderate și severe (inclusiv spitalizările anterioare).

Numărul oferă informații cu privire la severitatea limitării fluxului de aer (grad spirometric de la 1 la 4), în timp ce litera (grupele A - D) oferă informații cu privire la povara simptomelor și riscul de exacerbare, care pot fi utilizate în stabilirea terapiei. VEMS este un parametru foarte important la nivel populațional ca factor predictor al unor rezultate clinice importante, cum sunt mortalitatea și spitalizările sau pentru inițierea stimularea terapiliilor non-farmacologice, cum sunt reducerea volumului pulmonar sau transplantul pulmonar. Cu toate acestea, este important de menționat că, la nivel individual, VEMS își pierde precizia și, prin urmare, nu poate fi utilizat independent pentru stabilirea tuturor opțiunilor terapeutice. În plus, în anumite situații, cum sunt spitalizarea sau prezentarea de urgență în clinică sau la camera de gardă, capacitatea de a evalua pacienții pe baza simptomelor și a istoricului exacerbărilor, independent de valoarea spirometrică, permite medicilor să inițieze un plan de tratament bazat doar pe schema ABCD revizuită. Această abordare recunoaște limitările VEMS în luarea deciziilor terapeutice pentru îngrijirea individualizată și evidențiază importanța simptomelor și a riscului de exacerbare în stabilirea terapiei. Separarea limitării fluxului de aer de parametrii clinici clarifică elementele care sunt evaluate și clasificate. Aceasta facilitează elaborarea unor recomandări de tratament mai precise în funcție de parametrii care definesc simptomele pacientului la un moment dat.



**Exemplu:** Vă propunem să aveți în vedere doi pacienți - ambii cu VEMS <30% din valoarea prezisă, cu un scor CAT™ de 18, unul dintre aceștia fără exacerbări în ultimul an și al doilea cu trei exacerbări moderate în ultimul an. Conform versiunii anterioare a schemei de clasificare, ambii ar fi fost încadrați în grupa D. Însă, pe baza noii scheme propuse, pacientul cu trei exacerbări moderate în ultimul an va fi încadrat în grupa GOLD D, grad 4. Deciziile individualizate de tratament farmacologic se vor baza pe recomandările din Capitolul 4 în funcție de

evaluarea ABCD, cu scopul de a adresa problema majoră a pacientului în acest moment, și anume persistența exacerbărilor. Celălalt pacient, fără exacerbări, va fi încadrat în grupa GOLD B, grad 4. La acest tip de pacienți, pe lângă farmacoterapie și reabilitare, reducerea volumului pulmonar, transplantul pulmonar sau îndepărtarea chirurgicală a bulelor de emfizem pot constitui variante terapeutice importante, având în vedere povara simptomelor și severitatea obstrucției căilor respiratorii determinată spirometric.

**Notă:** În cazurile în care există o discrepanță semnificativă între nivelul de limitare a fluxului de aer și simptomele descrise de pacient, trebuie efectuată o evaluare mai detaliată pentru a înțelege mai bine mecanica pulmonară (de exemplu, evaluarea completă a funcției pulmonare), structura pulmonară (de exemplu, tomografie computerizată) și/sau comorbiditățile (de exemplu, boala cardiacă ischemică) care pot influența simptomele. În unele cazuri, pacienții pot descrie simptome minime, deși prezintă limitare severă a fluxului de aer. Prin adaptarea la limitările induse de BPOC, pacienții își pot reduce nivelul activității fizice, subestimând astfel povara simptomelor. În aceste cazuri, testele de efort, cum este testul de mers pe jos timp de 6 minute, pot dezvălui un grad înalt al obstrucției fluxului de aer care necesită tratament mai intens decât sugerează evaluarea inițială.

Rolul spirometriei pentru diagnosticul, evaluarea și monitorizarea BPOC este prezentat pe scurt în **Tabelul 2.6**.

<b>ROLUL SPIROMETRIEI</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Diagnostic</li><li>• Evaluarea severității obstrucției fluxului de aer (pentru prognostic)</li><li>• Evaluare ulterioară<ul style="list-style-type: none"><li>» Decizii terapeutice.<ul style="list-style-type: none"><li>- Terapie farmacologică în anumite situații (de exemplu, discrepanță între spirometrie și nivelul simptomelor).</li><li>- Luați în considerare diagnostice alternative atunci când simptomele sunt disproporționate față de gradul de obstrucție a fluxului de aer.</li><li>- Terapie non-farmacologică (de exemplu, proceduri intervenționale).</li></ul></li><li>» Identificarea declinului rapid</li></ul></li></ul>

TABELUL 2.6

### Deficitul de alfa-1 antitripsină (AATD)

**Testul de screening pentru deficitului de alfa-1 antitripsină (AATD).** Organizația Mondială a Sănătății recomandă efectuarea unui screening la toți pacienții cu diagnostic de BPOC, în special în regiunile cu prevalență ridicată a AATD.<sup>88,89</sup> Deși pacientul tipic este tânăr (<45 de ani) cu emfizem bazal panlobular, se știe că întârzierea diagnosticului poate conduce la identificarea AATD la vârste mai înaintate când pacienții prezintă o distribuție mai bine definită a emfizemului (apical centrilobular).<sup>90</sup> Concentrația scăzută (<20% decât valoarea normală) sugerează un deficit homozigot. Membrii familiei trebuie să fie evaluați și, împreună cu pacientul, să fie direcționați către centre specializate pentru recomandări și tratament (consultați **Capitolul 3**).

## Investigații suplimentare

Următoarele investigații suplimentare pot fi considerate ca parte a diagnosticului și evaluării în BPOC.

**Imagistică.** Radiografia toracică nu este utilă pentru stabilirea diagnosticului de BPOC, dar este are valoare în diagnosticul diferențial și stabilirea prezenței unor comorbidități semnificative, cum sunt afecțiunile concomitente respiratorii (fibroză pulmonară, bronșiectazii, afecțiuni pleurale), scheletice (de exemplu, cifoscolioză) și boli cardiace (de exemplu, cardiomegalie). Modificările radiologice asociate BPOC includ semne de hiperinflație pulmonară (diafragmă aplatizată și creșterea volumului de aer retrosternal), hiperlučența plămânilor și diminuarea rapidă a marcajelor vasculare. De obicei, tomografia computerizată (TC) toracică nu este recomandată decât în scopul depistării bronșiectaziilor și în cazul pacienților cu BPOC care îndeplinesc criteriile de evaluare a riscului de cancer pulmonar. Prezența emfizemului, în mod deosebit, poate crește riscul de apariție a cancerului pulmonar. Cu toate acestea, examenul imagistic TC poate fi util în diagnosticul diferențial în cazul în care sunt prezente afecțiuni concomitente. În plus, dacă este necesară o procedură chirurgicală, cum este reducerea volumului pulmonar,<sup>91</sup> sau reducerea progresivă a volumului pulmonar prin metode nechirurgicale,<sup>92</sup> se impune efectuarea TC toracic, deoarece distribuția emfizemului este unul dintre cei mai importanți factori în evaluarea indicației pentru intervenție chirurgicală. Examenul TC este, de asemenea, necesar la pacienții care sunt evaluați în vederea efectuării transplantului pulmonar.

**Volumele pulmonare și capacitatea de difuzie.** Pacienții cu BPOC prezintă fenomenul de “air trapping” (o creștere a volumului rezidual) încă din stadiile incipiente ale bolii și, pe măsură ce limitarea fluxului de aer se agravează, apare hiperinflația statică (o creștere a capacității pulmonare totale). Aceste modificări pot fi documentate prin pletismografie corporală sau mai puțin precis prin măsurarea volumului pulmonar diluat cu heliu. Aceste determinări ajută la caracterizarea severității BPOC, dar nu sunt esențiale pentru managementul pacientului. Măsurarea capacității de difuzie (DLCO) oferă informații despre impactul funcțional al emfizemului în BPOC și este adesea utilă la pacienții cu dispnee care poate părea disproporționată față de gradul de limitare a fluxului de aer.

**Pulsoximetria și determinarea gazelor din sângele arterial.** Pulsoximetria poate fi utilizată pentru a evalua saturația de oxigen în sângele arterial și necesitatea administrării suplimentare de oxigen. Pulsoximetria trebuie utilizată pentru a evalua pacienții cu semne clinice sugestive de insuficiență respiratorie sau insuficiență cardiacă dreaptă. În cazul în care saturația oxigenului în sângele periferic este <92%, trebuie evaluate gazele sangvine în artere sau capilar.<sup>93,94</sup>

**Testul de efort și evaluarea activității fizice.** Afectarea performanței la efort măsurată în mod obiectiv, evaluată printr-o reducere a distanței de mers pe jos în ritm propriu<sup>95,96</sup> sau în timpul testelor de creștere progresivă a efortului,<sup>97</sup> este un indicator puternic al afectării stării de sănătate și un factor de prognostic; capacitatea de efort poate să scadă în anul dinaintea decesului.<sup>98</sup> Testele de mers pot fi utile pentru evaluarea dizabilității și a riscului de deces<sup>99</sup> și sunt utilizate pentru a evalua eficacitatea reabilitării pulmonare. Pot fi utilizate atât testul de mers ritmat pe un traseu<sup>100</sup> cât și testul de mers pe jos timp de 6 minute.<sup>101,102</sup> Deoarece lungimea traseului are un impact semnificativ asupra distanței parcurse, ecuațiile de referință existente stabilite pentru un traseu de 30 de metri nu pot fi aplicate pentru a prezice distanța realizată pe trasee mai scurte.<sup>103</sup> Testele realizate în cabinete specializate, care utilizează o bicicletă ergometrică sau banda de alergare pot ajuta la identificarea unor afecțiuni concomitente sau alternative, ca de exemplu, unele boli cardiace.

Monitorizarea activității fizice poate fi mai relevantă pentru stabilirea prognosticului decât evaluarea capacității de efort.<sup>104</sup> Aceasta poate fi efectuată folosind accelerometre sau instrumente cu senzori multipli.

**Scoruri compozite.** Sunt disponibile mai multe variabile pentru identificarea pacienților cu risc crescut de deces, inclusiv VEMS, toleranța la efort evaluată prin distanța de mers sau consumul maxim de oxigen, pierderea în greutate și reducerea saturației arteriale a oxigenului. A fost propusă o abordare relativ simplă pentru identificarea severității bolii folosind o combinație a majorității variabilelor menționate anterior. Metoda BODE (indicele de masă corporală, obstrucție, dispnee și efort) oferă un scor compozit care constituie un factor predictor pentru supraviețuire mai bun decât orice componentă individuală.<sup>105,106</sup> Au fost sugerate alternative

mai simple care nu includ un test de efort, însă toate aceste abordări necesită validare pentru o gamă largă de severități ale bolii și contexte clinice pentru a confirma că sunt adecvate pentru utilizarea în practica clinică curentă.<sup>107,108</sup>

**Diagnostic diferențial.** La unii pacienți cu astm cronic, este dificilă diferențierea clară de BPOC folosind tehnicile imagistice actuale și testelor fiziologice disponibile în prezent, întrucât cele două afecțiuni au caracteristici și expresii clinice comune. Pentru majoritatea celorlalte afecțiuni posibile, diagnosticul diferențial față de BPOC este mai ușor de realizat (**Tabelul 2.7**).

**Biomarkeri.** Există un interes din ce în ce mai crescut pentru utilizarea biomarkerilor la pacienții cu BPOC. Biomarkerii sunt „caracteristici determinate în mod obiectiv și evaluate ca indicatori ai proceselor biologice normale sau patologice sau al răspunsurilor farmacologice la intervențiile terapeutice”. În general, acest tip de date este dificil de interpretat, în mare parte din cauza asocierilor slabe și a lipsei reproductibilității la grupuri mari de pacienți,<sup>109</sup> fapt confirmat ulterior în studiul SUMMIT.<sup>110</sup> În unele studii (consultați **Capitolul 5 - Exacerbări**) a fost indicată utilizarea proteinei C-reactive (CRP) și a procalcitoninei<sup>111</sup> pentru reducerea utilizării antibioticelor în timpul exacerbărilor, deși culoarea sputei este foarte sensibilă și specifică pentru o încărcare bacteriană ridicată în timpul acestor episoade.

În prezent, evaluarea eozinofilelor oferă cele mai bune informații pentru stabilirea terapiei pe bază de corticosteroizi,<sup>109</sup> mai ales în prevenirea exacerbărilor (**consultați Capitolul 3 - Corticosteroizi inhalatori**).

Este necesară în continuare o interpretare prudentă și realistă a rolului biomarkerilor în managementul caracteristicilor clinice identificate.

**Alte considerente.** Este clar că unii pacienți fără dovezi ale limitării fluxului de aer prezintă dovezi imagistice ale unei afecțiuni pulmonare structurale (emfizem, fenomenul de blocare a aerului, îngroșarea peretelui căilor respiratorii) în concordanță cu observațiile la pacienții cu BPOC. Acești pacienți pot raporta exacerbări ale simptomelor respiratorii sau pot necesita tratament medicamentos cronic. În prezent, nu este clar dacă acești pacienți prezintă bronșită acută sau cronică, o formă persistentă de astm sau o manifestare precoce a BPOC, așa cum este definită în prezent, fiind necesare studii suplimentare în acest sens.

Material protejat de copyright în Republica Moldova și în alte țări

## DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL ÎN BPOC

DIAGNOSTIC	CARACTERISTICI SUGESTIVE
<b>BPOC</b>	Debut la persoane de vârstă mijlocie. Simptome cu progresie lentă. Istoric de fumat sau de expunere la alte tipuri de gaze.
<b>Astm</b>	Debut la vârstă tânără (adesea, în copilărie). Simptomele variază foarte mult de la o zi la alta. Simptomele se agravează noaptea/la primele ore ale dimineții. Prezintă alergii, rinită și/sau eczeme. Istoric familial de astm. Obezitate.
<b>Insuficiență cardiacă congestivă</b>	Radiografia toracică evidențiază cardiomegalie, edem pulmonar. Testele asupra funcției pulmonare indică restricție de volum, fără limitarea fluxului de aer.
<b>Bronșiectazie</b>	Volum mare de spută purulentă. Asociată frecvent cu infecții bacteriene. Radiografia toracică/TC evidențiază dilatații bronșice, îngroșarea pereților bronșici.
<b>Tuberculoză</b>	Debut la orice vârstă. Radiografia toracică evidențiază infiltrat pulmonar. Confirmare la examenul microbiologic. Prevalență ridicată a tuberculozei la nivel local.
<b>Bronșiolită obliterantă</b>	Debut la vârstă tânără, la nefumători. Pot exista antecedente de poliartrită reumatoidă sau de expunere acută la fum. Observată după transplant pulmonar sau medular. Tomografia computerizată în expir prezintă arii hipodense.
<b>Panbronșiolită difuză</b>	Observată predominant la pacienții de origine asiatică. Majoritatea pacienților sunt bărbați nefumători. Aproape toți prezintă sinuzită cronică. Radiografia toracică și tomografia computerizată de înaltă rezoluție (HRCT) indică opacități nodulare mici centrilobulare difuze și hiperinflație.

*Aceste caracteristici par să fie specifice afecțiunilor respective, dar nu sunt obligatorii. De exemplu, o persoană care nu a fumat niciodată poate dezvolta BPOC (mai ales în țările în curs de dezvoltare, unde alți factori de risc pot fi mai importanți decât fumatul); astmul poate apărea la pacienții adulți și chiar la pacienții vârstnici.*

TABELUL 2.7

# REFERINȚE

1. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007; **370**(9589): 741-50.
2. World Health Organization. WHO package of essential noncommunicable (PEN) disease interventions for primary health care. Geneva. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO, documentul online disponibil aici: [https://www.who.int/publications/i/item/who-package-of-essential-non-communicable-\(pen\)-disease-interventions-for-primary-health-care](https://www.who.int/publications/i/item/who-package-of-essential-non-communicable-(pen)-disease-interventions-for-primary-health-care) [accesat în octombrie 2020].
3. Kessler R, Partridge MR, Miravittles M, et al. Symptom variability in patients with severe COPD: a pan-European cross-sectional study. *Eur Respir J* 2011; **37**(2): 264-72.
4. Montes de Oca M, Perez-Padilla R, Talamo C, et al. Acute bronchodilator responsiveness in subjects with and without airflow obstruction in five Latin American cities: the PLATINO study. *Pulm Pharmacol Ther* 2010; **23**(1): 29-35.
5. Miravittles M, Worth H, Soler Cataluna JJ, et al. Observational study to characterise 24-hour COPD symptoms and their relationship with patient-reported outcomes: results from the ASSESS study. *Respir Res* 2014; **15**: 122.
6. Elliott MW, Adams L, Cockcroft A, MacRae KD, Murphy K, Guz A. The language of breathlessness. Use of verbal descriptors by patients with cardiopulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1991; **144**(4): 826-32.
7. Cho SH, Lin HC, Ghoshal AG, et al. Respiratory disease in the Asia-Pacific region: Cough as a key symptom. *Allergy Asthma Proc* 2016; **37**(2): 131-40.
8. Medical Research Council Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis. Definition and classification of chronic bronchitis for clinical and epidemiological purposes. A report to the Medical Research Council by their Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis. *Lancet* 1965; **1**(7389): 775-9.
9. Allinson JP, Hardy R, Donaldson GC, Shaheen SO, Kuh D, Wedzicha JA. The Presence of Chronic Mucus Hypersecretion across Adult Life in Relation to Chronic Obstructive Pulmonary Disease Development. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; **193**(6): 662-72.
10. Soler N, Esperatti M, Ewig S, Huerta A, Agusti C, Torres A. Sputum purulence-guided antibiotic use in hospitalised patients with exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2012; **40**(6): 1344-53.
11. Brusse-Keizer MG, Grotenhuis AJ, Kerstjens HA, et al. Relation of sputum colour to bacterial load in acute exacerbations of COPD. *Respir Med* 2009; **103**(4): 601-6.
12. Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000; **117**(6): 1638-45.
13. von Haehling S, Anker SD. Cachexia as a major underestimated and unmet medical need: facts and numbers. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2010; **1**(1): 1-5.
14. Schols AM, Soeters PB, Dingemans AM, Mostert R, Frantzen PJ, Wouters EF. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. *Am Rev Respir Dis* 1993; **147**(5): 1151-6.
15. Attaway AH, Welch N, Hatipoglu U, Zein JG, Dasarathy S. Muscle loss contributes to higher morbidity and mortality in COPD: An analysis of national trends. *Respirology* 2020: online ahead of print; 10.1111/resp.13877.
16. Rutten EP, Calverley PM, Casaburi R, et al. Changes in body composition in patients with chronic obstructive pulmonary disease: do they influence patient-related outcomes? *Ann Nutr Metab* 2013; **63**(3): 239-47.
17. Schols AM, Broekhuizen R, Weling-Scheepers CA, Wouters EF. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr* 2005; **82**(4): 53-9.
18. Hanania NA, Mullerova H, Locantore NW, et al. Determinants of depression in the ECLIPSE chronic obstructive pulmonary disease cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; **183**(5): 604-11.
19. Blakemore A, Dickens C, Chew-Graham CA, et al. Depression predicts emergency care use in people with chronic obstructive pulmonary disease: a large cohort study in primary care. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019; **14**: 1343-53.
20. Holleman DR, Jr., Simel DL. Does the clinical examination predict airflow limitation? *JAMA* 1995; **273**(4): 313-9.
21. Kesten S, Chapman KR. Physician perceptions and management of COPD. *Chest* 1993; **104**(1): 254-8.
22. Colak Y, Nordestgaard BG, Vestbo J, Lange P, Afzal S. Prognostic significance of chronic respiratory symptoms in individuals with normal spirometry. *Eur Respir J* 2019; **54**(3).
23. Jackson H, Hubbard R. Detecting chronic obstructive pulmonary disease using peak flow rate: cross sectional survey. *BMJ* 2003; **327**(7416): 653-4.
24. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; **26**(2): 319-38.
25. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005; **26**(5): 948-68.
26. van Dijk W, Tan W, Li P, et al. Clinical relevance of fixed ratio vs lower limit of normal of FEV1/FVC in COPD: patient-reported outcomes from the CanCOLD cohort. *Ann Fam Med* 2015; **13**(1): 41-8.
27. Guder G, Brenner S, Angermann CE, et al. „GOLD or lower limit of normal definition? A comparison with expert-based diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in a prospective cohort-study“. *Respir Res* 2012; **13**(1): 13.

28. Bhatt SP, Balte PP, Schwartz JE, et al. Discriminative Accuracy of FEV1:FVC Thresholds for COPD-Related Hospitalization and Mortality. *JAMA* 2019; **321**(24): 2438-47.
29. Vaz Fragoso CA, McAvay G, Van Ness PH, et al. Phenotype of normal spirometry in an aging population. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; **192**(7): 817-25.
30. Vaz Fragoso CA, McAvay G, Van Ness PH, et al. Phenotype of Spirometric Impairment in an Aging Population. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; **193**(7): 727-35.
31. Aaron SD, Tan WC, Bourbeau J, et al. Diagnostic Instability and Reversals of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Diagnosis in Individuals with Mild to Moderate Airflow Obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; **196**(3): 306-14.
32. Schermer TR, Robberts B, Crockett AJ, et al. Should the diagnosis of COPD be based on a single spirometry test? *NPJ Prim Care Respir Med* 2016; **26**: 16059.
33. Albert P, Agusti A, Edwards L, et al. Bronchodilator responsiveness as a phenotypic characteristic of established chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2012; **67**(8): 701-8.
34. Hansen JE, Porszasz J. Counterpoint: Is an increase in FEV(1) and/or FVC  $\geq$  12% of control and  $\geq$  200 mL the best way to assess positive bronchodilator response? No. *Chest* 2014; **146**(3): 538-41.
35. Siu AL, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, et al. Screening for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2016; **315**(13): 1372-7.
36. Qaseem A, Snow V, Shekelle P, et al. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2007; **147**(9): 633-8.
37. Hill K, Goldstein RS, Guyatt GH, et al. Prevalence and underdiagnosis of chronic obstructive pulmonary disease among patients at risk in primary care. *CMAJ* 2010; **182**(7): 673-8.
38. Lopez Varela MV, Montes de Oca M, Rey A, et al. Development of a simple screening tool for opportunistic COPD case finding in primary care in Latin America: The PUMA study. *Respirology* 2016; **21**(7): 1227-34.
39. Tammemagi MC, Lam SC, McWilliams AM, Sin DD. Incremental value of pulmonary function and sputum DNA image cytometry in lung cancer risk prediction. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011; **4**(4): 552-61.
40. de-Torres JP, Wilson DO, Sanchez-Salcedo P, et al. Lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Development and validation of the COPD Lung Cancer Screening Score. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; **191**(3): 285-91.
41. Haroon S, Adab P, Riley RD, Fitzmaurice D, Jordan RE. Predicting risk of undiagnosed COPD: development and validation of the Target-COPD score. *Eur Respir J* 2017; **49**(6).
42. Lambe T, Adab P, Jordan RE, et al. Model-based evaluation of the long-term cost-effectiveness of systematic case-finding for COPD in primary care. *Thorax* 2019; **74**(8): 730-9.
43. U.S. Preventive Services Task Force, Siu AL, Bibbins-Domingo K, et al. Screening for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2016; **315**(13): 1372-7.
44. Tan WC, Sin DD, Bourbeau J, et al. Characteristics of COPD in never-smokers and ever-smokers in the general population: results from the CanCOLD study. *Thorax* 2015; **70**(9): 822-9.
45. Han MK, Steenrod AW, Bacci ED, et al. Identifying Patients with Undiagnosed COPD in Primary Care Settings: Insight from Screening Tools and Epidemiologic Studies. *Chronic Obstr Pulm Dis (Miami)* 2015; **2**(2): 103-21.
46. Dirven JA, Tange HJ, Muris JW, van Haaren KM, Vink G, van Schayck OC. Early detection of COPD in general practice: implementation, workload and socioeconomic status. A mixed methods observational study. *Prim Care Respir J* 2013; **22**(3): 338-43.
47. Le Rouzic O, Roche N, Coriot AB, et al. Defining the „Frequent Exacerbator“ Phenotype in COPD: A Hypothesis-Free Approach. *Chest* 2018; **153**(5): 1106-15.
48. Jordan RE, Adab P, Sitch A, et al. Targeted case finding for chronic obstructive pulmonary disease versus routine practice in primary care (TargetCOPD): a cluster-randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2016; **4**(9): 720-30.
49. Duong M, Islam S, Rangarajan S, et al. Global differences in lung function by region (PURE): an international, community-based prospective study. *Lancet Respir Med* 2013; **1**(8): 599-609.
50. Jones PW. Health status and the spiral of decline. *COPD* 2009; **6**(1): 59-63.
51. Han MK, Muellerova H, Curran-Everett D, et al. GOLD 2011 disease severity classification in COPD Gene: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2013; **1**(1): 43-50.
52. Fletcher CM. Standardised questionnaire on respiratory symptoms: a statement prepared and approved by the MRC Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis (MRC breathlessness score). *BMJ* 1960; **2**: 1662.
53. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; **54**(7): 581-6.
54. Sundh J, Janson C, Lisspers K, Stallberg B, Montgomery S. The Dyspnoea, Obstruction, Smoking, Exacerbation (DOSE) index is predictive of mortality in COPD. *Prim Care Respir J* 2012; **21**(3): 295-301.
55. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest* 2002; **121**(5): 1434-40.



56. Jones PW. Health status measurement in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001; **56**(11): 880-7.
57. Guyatt GH, Berman LB, Townsend M, Pugsley SO, Chambers LW. A measure of quality of life for clinical trials in chronic lung disease. *Thorax* 1987; **42**(10): 773-8.
58. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis* 1992; **145**(6): 1321-7.
59. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J* 2009; **34**(3): 648-54.
60. Karloh M, Fleig Mayer A, Maurici R, Pizzichini MM, Jones PW, Pizzichini E. The COPD Assessment Test: What Do We Know So Far?: A Systematic Review and Meta-Analysis About Clinical Outcomes Prediction and Classification of Patients Into GOLD Stages. *Chest* 2016; **149**(2): 413-25.
61. Agusti A, Calverley PM, Celli B, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res* 2010; **11**: 122.
62. Nishimura K, Mitsuma S, Kobayashi A, et al. COPD and disease-specific health status in a working population. *Respir Res* 2013; **14**: 61.
63. Miravittles M, Soriano J, Garcia-Rio F, et al. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax* 2009; **64**: 863-8.
64. Jones PW, Tabberer M, Chen WH. Creating scenarios of the impact of COPD and their relationship to COPD Assessment Test (CAT) scores. *BMC Pulm Med* 2011; **11**: 42.
65. Jones PW, Adamek L, Nadeau G, Banik N. Comparisons of health status scores with MRC grades in COPD: implications for the GOLD 2011 classification. *Eur Respir J* 2013; **42**(3): 647-54.
66. Hurst JR, Wedzicha JA. What is (and what is not) a COPD exacerbation: thoughts from the new GOLD guidelines. *Thorax* 2007; **62**(3): 198-9.
67. Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet* 2007; **370**(9589): 786-96.
68. Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; **157**(5 Pt 1): 1418-22.
69. Burge S, Wedzicha JA. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur Respir J Suppl* 2003; **41**: 46s-53s.
70. Decramer M, Celli B, Kesten S, et al. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; **374**(9696): 1171-8.
71. Jenkins CR, Jones PW, Calverley PM, et al. Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease: analysis from the randomised, placebo-controlled TORCH study. *Respir Res* 2009; **10**: 59.
72. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010; **363**(12): 1128-38.
73. Han MK, Quibrera PM, Carretta EE, et al. Frequency of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: an analysis of the SPIROMICS cohort. *Lancet Respir Med* 2017; **5**(8): 619-26.
74. Mullerova H, Maselli DJ, Locantore N, et al. Hospitalized exacerbations of COPD: risk factors and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Chest* 2015; **147**(4): 999-1007.
75. Soriano JB, Lamprecht B, Ramirez AS, et al. Mortality prediction in chronic obstructive pulmonary disease comparing the GOLD 2007 and 2011 staging systems: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Respir Med* 2015; **3**(6): 443-50.
76. Soler-Cataluna JJ, Martinez-Garcia MA, Roman Sanchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; **60**(11): 925-31.
77. Soriano JB, Visick GT, Mullerova H, Payvandi N, Hansell AL. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest* 2005; **128**(4): 2099-107.
78. National Institute for Health and Care Excellence. Multimorbidity: clinical assessment and management; NICE guideline [NG56]Data publicării: 21 septembrie 2016. 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng56> (accesat în octombrie 2020).
79. Vanfleteren LE, Spruit MA, Groenen M, et al. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; **187**(7): 728-35.
80. Wagner PD. Possible mechanisms underlying the development of cachexia in COPD. *Eur Respir J* 2008; **31**(3): 492-501.
81. Maltais F, Decramer M, Casaburi R, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update on limb muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; **189**(9): e15-62.
82. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, FitzGerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2015; **3**(8): 631-9.
83. Brenner DR, Boffetta P, Duell EJ, et al. Previous lung diseases and lung cancer risk: a pooled analysis from the International Lung Cancer Consortium. *Am J Epidemiol* 2012; **176**(7): 573-85.
84. Fry JS, Hamling JS, Lee PN. Systematic review with meta-analysis of the epidemiological evidence relating FEV1 decline to lung cancer risk. *BMC Cancer* 2012; **12**: 498.
85. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J* 2008; **32**(4): 962-9.

86. Goossens LM, Leimer I, Metzdorf N, Becker K, Rutten-van Molken MP. Does the 2013 GOLD classification improve the ability to predict lung function decline, exacerbations and mortality: a post-hoc analysis of the 4-year UPLIFT trial. *BMC Pulm Med* 2014; **14**: 163.
87. Kim J, Yoon HI, Oh YM, et al. Lung function decline rates according to GOLD group in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; **10**: 1819-27.
88. WHO meeting participants. Alpha 1-antitrypsin deficiency: memorandum from a WHO meeting. *Bull World Health Organ* 1997; **75**(5): 397-415.
89. Miravittles M, Dirksen A, Ferrarotti I, et al. European Respiratory Society statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in alpha1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J* 2017; **50**(5).
90. Parr DG, Stoel BC, Stolk J, Stockley RA. Pattern of emphysema distribution in alpha1-antitrypsin deficiency influences lung function impairment. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; **170**(11): 1172-8.
91. Fishman A, Martinez F, Naunheim K, et al. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* 2003; **348**(21): 2059-73.
92. Klooster K, ten Hacken NH, Hartman JE, Kerstjens HA, van Rikxoort EM, Slebos DJ. Endobronchial Valves for Emphysema without Interlobar Collateral Ventilation. *N Engl J Med* 2015; **373**(24): 2325-35.
93. Amalakanti S, Pentakota MR. Pulse Oximetry Overestimates Oxygen Saturation in COPD. *Respir Care* 2016; **61**(4): 423-7.
94. Kelly AM, McAlpine R, Kyle E. How accurate are pulse oximeters in patients with acute exacerbations of chronic obstructive airways disease? *Respir Med* 2001; **95**(5): 336-40.
95. Durham MT, Smith PJ, Babyak MA, et al. Six-minute-walk distance and accelerometry predict outcomes in chronic obstructive pulmonary disease independent of Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2011 Group. *Ann Am Thorac Soc* 2015; **12**(3): 349-56.
96. Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H, Taylor J, Celli BR. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. *Eur Respir J* 2004; **23**(1): 28-33.
97. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiro T. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease: role of exercise capacity and health status. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; **167**(4): 544-9.
98. Polkey MI, Spruit MA, Edwards LD, et al. Six-minute-walk test in chronic obstructive pulmonary disease: minimal clinically important difference for death or hospitalization. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; **187**(4): 382-6.
99. Celli B, Tetzlaff K, Criner G, et al. The 6-Minute-Walk Distance Test as a Chronic Obstructive Pulmonary Disease Stratification Tool. Insights from the COPD Biomarker Qualification Consortium. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; **194**(12): 1483-93.
100. Reville SM, Morgan MD, Singh SJ, Williams J, Hardman AE. The endurance shuttle walk: a new field test for the assessment of endurance capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; **54**(3): 213-22.
101. Casanova C, Cote CG, Marin JM, et al. The 6-min walking distance: long-term follow up in patients with COPD. *Eur Respir J* 2007; **29**(3): 535-40.
102. Puente-Maestu L, Palange P, Casaburi R, et al. Use of exercise testing in the evaluation of interventional efficacy: an official ERS statement. *Eur Respir J* 2016; **47**(2): 429-60.
103. Beekman E, Mesters I, Hendriks EJ, et al. Course length of 30 metres versus 10 metres has a significant influence on six-minute walk distance in patients with COPD: an experimental crossover study. *J Physiother* 2013; **59**(3): 169-76.
104. Waschki B, Kirsten A, Holz O, et al. Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD: a prospective cohort study. *Chest* 2011; **140**(2): 331-42.
105. Guerra B, Haile SR, Lamprecht B, et al. Large-scale external validation and comparison of prognostic models: an application to chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Med* 2018; **16**(1): 33.
106. Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; **350**(10): 1005-12.
107. Jones RC, Donaldson GC, Chavannes NH, et al. Derivation and validation of a composite index of severity in chronic obstructive pulmonary disease: the DOSE Index. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; **180**(12): 1189-95.
108. Puhan MA, Garcia-Aymerich J, Frey M, et al. Expansion of the prognostic assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the updated BODE index and the ADO index. *Lancet* 2009; **374**(9691): 704-11.
109. Stockley RA, Halpin DMG, Celli BR, Singh D. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Biomarkers and Their Interpretation. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; **199**(10): 1195-204.
110. Celli BR, Anderson JA, Brook R, et al. Serum biomarkers and outcomes in patients with moderate COPD: a substudy of the randomised SUMMIT trial. *BMJ Open Respir Res* 2019; **6**(1): e000431.
111. Ni W, Bao J, Yang D, et al. Potential of serum procalcitonin in predicting bacterial exacerbation and guiding antibiotic administration in severe COPD exacerbations: a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis (Lond)* 2019; **51**(9): 639-50.

# CAPITOLUL 3: DOVEZI ÎN SPRIJINUL TRATAMENTULUI DE PREVENȚIE ȘI ÎNTREȚINERE

## ASPECTE GENERALE IMPORTANTE:

- *Renunțarea la fumat este esențială. Farmacoterapia și substituția nicotinică îmbunătățesc categoric rata de abținere pe termen lung. Măsurile legislative privind interzicerea fumatului și consilierea oferită de profesioniștii din domeniul sănătății cresc rata renunțării la fumat.*
- *Eficacitatea și siguranța țigărilor electronice folosite ca metodă de renunțare la fumat, nu sunt dovedite în prezent.*
- *Terapia farmacologică poate ameliora simptomele BPOC, poate reduce frecvența și severitatea exacerbărilor și poate îmbunătăți starea de sănătate și toleranța la efort. Există date recente care sugerează reducerea mortalității.*
- *Fiecare regim farmacologic trebuie individualizat și adaptat în funcție de severitatea simptomelor, riscul de exacerbare, reacții adverse, comorbidități, disponibilitatea și costul medicamentelor, precum și răspunsul, preferința și capacitatea pacientului de a utiliza diferite dispozitive de administrare a medicamentelor.*
- *Tehnica de utilizare a inhalatorului trebuie evaluată periodic.*
- *Vaccinarea anti-gripală scade incidența infecțiilor de tract respirator inferior.*
- *Vaccinarea anti-pneumococică scade rata infecțiilor de tract respirator inferior.*
- *CDC recomandă vaccinarea Tdap (dTAP/dTPa) la pacienții cu BPOC pentru protecție împotriva tusei convulsive, tetanosului și difteriei, în cazul celor care nu au fost vaccinați în adolescență.*
- *Reabilitarea pulmonară ameliorează simptomele, calitatea vieții și gradul de implicare fizică și emoțională la activitățile cotidiene.*
- *La pacienții cu hipoxemie cronică severă în repaus, oxigenoterapia pe termen lung îmbunătățește rata de supraviețuire.*
- *La pacienții cu BPOC stabilă și desaturare moderată în repaus sau la efort, oxigenoterapia pe termen lung nu trebuie prescrisă de rutină. Cu toate acestea, la evaluarea necesității de suplimentare cu oxigen, trebuie luați în considerare factorii individuali ai pacientului.*
- *La pacienții cu hipercapnie cronică severă și cu antecedente de spitalizare pentru insuficiență respiratorie acută, ventilația noninvazivă pe termen lung poate reduce mortalitatea și poate preveni spitalizările ulterioare.*
- *La anumiți pacienți cu emfizem în stadiu avansat refractar la îngrijire medicală optimizată, pot fi benefice tratamentele intervenționale chirurgicale sau bronhoscopice.*
- *Abordările paliative sunt eficiente în controlul simptomelor din BPOC în stadiu avansat.*

În acest capitol sunt prezentate pe scurt dovezile referitoare la eficacitatea și siguranța strategiilor de întreținere și prevenție în BPOC. Modul în care se traduc aceste dovezi în practica clinică este detaliat în **Capitolul 4**.

## RENUNȚAREA LA FUMAT

Renunțarea la fumat poate avea cea mai mare influență asupra evoluției naturale a BPOC. Dacă se alocă resurse eficiente și timp procesului de renunțare la fumat, se pot atinge rate de succes pe termen lung de până la 25%.<sup>1</sup>

În afara abordărilor individuale privind renunțarea la fumat, măsurile legislative privind interzicerea fumatul sunt eficiente în creșterea ratelor de renunțare la fumat și reducerea efectelor nocive cauzate de expunerea la fumatul pasiv.<sup>2</sup>

## Farmacoterapie pentru renunțarea la fumat

**Produse de substituție nicotinică.** Terapia de substituție nicotinică (gumă de mestecat cu nicotină, inhalator, spray nazal, plasture transdermic, comprimate sublinguale sau comprimate cu nicotină) crește rata de abținere pe termen lung<sup>3-5</sup>, fiind semnificativ mai eficientă decât placebo. Contraindicațiile terapiei de substituție nicotinică includ infarctul miocardic sau accidentul vascular cerebral recente.<sup>6,7</sup> Contraindicația terapiei de substituție nicotinică după sindromul coronarian acut rămâne neclară, iar dovezile sugerează că acest tratament trebuie să înceapă la >2 săptămâni după un eveniment cardiovascular.<sup>8</sup> Mestecatul continuu al gumei cu nicotină produce secreții care sunt înghițite și mai puțin absorbite prin mucoasa bucală, ceea ce are ca rezultat o absorbție redusă, care poate provoca apariția senzației de greață. Băuturile acide, în special cafeaua, sucurile și băuturile răcoritoare, interferează cu absorbția nicotinei.

Țigările electronice au fost evaluate din punct de vedere al renunțării la fumat, dar eficacitatea lor rămâne controversată.<sup>9,10</sup> Țigările electronice presupun inhalare de nicotină vaporizată și dozabilă. Gradul lor de utilizare a crescut, ca alternativă la țigări pentru persoanele care doresc să renunțe la acestea, fiind, de asemenea, observată o tendință de utilizare în creștere în rândul tinerilor care nu au fumat anterior. Țigările electronice sunt disponibile pe piață de peste 15 ani și pot conține nu numai nicotină, ci și alte substanțe chimice, cum sunt glicina vegetală, propilen glicol, diferiți agenți aromatizanți, carbonili volatili, diacetil, specii de oxigen reactiv, furone și metale, ale căror efecte pe termen lung asupra sănătății sunt, în mare parte, necunoscute.

Informațiile cunoscute în prezent se bazează, în mare parte, pe raportări individuale sau serii de cazuri despre efectele acute ale țigărilor electronice, inclusiv leziuni pulmonare asociate cu utilizarea acestora. Au fost raportate cazuri de leziuni acute pulmonare severe, pneumonie eozinofilă, hemoragie alveolară, bronșiolită respiratorie și alte forme de anomalii pulmonare legate de utilizarea țigărilor electronice; ocazional, au fost raportate și decese.<sup>11-14</sup> Centrul pentru Controlul Bolilor din SUA (CDC), Agenția pentru alimente și medicamente din SUA (FDA), parteneri guvernamentali, unități medicale și alți parteneri din domeniul sănătății publice au investigat un focar de leziuni pulmonare asociate cu utilizarea țigărilor electronice (E-cigarette or Vaping Product Use-Associated Lung Injury - EVALI). Începând cu 18 februarie 2020, un număr total de 2807 cazuri de afecțiuni pulmonare și 68 de decese au fost asociate cu utilizarea produselor din categoria țigărilor electronice (dispozitive, lichide, capsule ce pot fi reumplute și/sau cartușe).<sup>14</sup> A fost raportată îmbunătățirea clinică cu terapie sistemică cu glucocorticoizi și majoritatea persoanelor au primit cure prelungite.<sup>13</sup> Datele de laborator au arătat că acetatul de vitamina E, un aditiv prezent în unele țigări electronice care conțin THC, a fost puternic asociat cu focarul de EVALI.<sup>15</sup> În urma identificării acetatului de vitamina E drept cauză principală a EVALI, s-a înregistrat o scădere a numărului de cazuri, începând cu septembrie 2019.

Inflamația neutrofilă a căilor respiratorii, iritabilitatea căilor respiratorii, pareza ciliară și hipersecreția crescută de mucus sunt observate la modelele animale și în studiile in vitro pe celule umane din căile respiratorii, similar cu modificările induse de fumul de țigară și caracteristicile recunoscute ale BPOC. Aceste date sunt prezentate pe scurt într-o revizuire a datelor efectuată de Gotts și echipa sa,<sup>16</sup> deși, probabil, vor mai trece mulți ani înainte ca riscurile pe termen lung ale țigărilor electronice, inclusiv riscul de cancer, să fie clarificate, în special la pacienții cu BPOC sau până se va determina dacă utilizarea țigărilor electronice reprezintă un factor de risc independent pentru dezvoltarea BPOC.<sup>11-14</sup>

**Produse farmacologice.** Vareniclina,<sup>17</sup> bupropiona,<sup>18</sup> și nortriptilina s-au asociat cu creștere a ratelor de renunțare pe termen lung,<sup>19</sup> dar trebuie folosite întotdeauna ca o componentă a unui program de intervenție de susținere și nu ca intervenție unică în scopul renunțării la fumat. Eficacitatea clonidinei, un antihipertensiv, este limitată de reacțiile sale adverse.<sup>19</sup> Recomandările pentru tratarea consumului și dependenței de tutun sunt prezentate pe scurt în **Capitolul 4**.

Programul de intervenție în cinci pași (**Tabelul 3.1**)<sup>3,5,20</sup> oferă un cadru strategic util pentru îndrumarea cadrelor medicale interesate să ajute pacienții să renunțe la fumat.<sup>3,5,21</sup> Deoarece dependența de fumat este o afecțiune

cronică,<sup>3,5</sup> medicii clinicieni trebuie să cunoască faptul că recidiva este frecventă, reflectând natura cronică a dependenței și nu reprezintă un eșec al pacientului sau al medicului.

Consilierea acordată de medici și de alți profesioniști din domeniul sănătății îmbunătățește semnificativ ratele de succes ale renunțării la fumat, față de strategiile de auto-instruire.<sup>22</sup> Chiar și sesiuni scurte (de 3 minute) de consiliere, în care fumătorul este încurajat să renunțe, cresc rata renunțării la fumat.<sup>22</sup> Există o corelare între intensitatea consilierii și succesul renunțării la fumat.<sup>23</sup> Modalitățile de intensificare a tratamentului includ creșterea duratei ședinței de tratament, a numărului de ședințe de tratament și a numărului de săptămâni în care este administrat tratamentul. S-au obținut rate de renunțare susținute de 10,9% la 6 luni, atunci când sesiunile de consiliere au fost însoțite de tutoriale clinice și feedback din partea medicului.<sup>24</sup> Modelele bazate pe stimulente financiare au fost, de asemenea, raportate a fi eficiente pentru facilitarea renunțării la fumat. În general, programele bazate pe stimulente au fost mai eficiente decât îngrijirea obișnuită în ceea ce privește creșterea ratelor de renunțare la fumat la 6 luni.<sup>25</sup> Combinația dintre farmacoterapie și sprijin comportamental crește rata de renunțare la fumat.<sup>26</sup>

## STRATEGII CONCISE DE AJUTOR PENTRU PACIENȚII CARE DORESC SĂ RENUNȚE LA FUMAT

### • ÎNTREBAȚI: "ASK"

Identificați sistematic toți fumătorii, la fiecare vizită.

*Implementați un sistem la nivelul cabinetului sau clinicii prin care să vă asigurați că, pentru FIECARE pacient, la FIECARE vizită la cabinet, este evaluat și documentat statusul de fumător.*

### • SFĂTUȚI: "ADVISE"

Încurajați ferm toți fumătorii să renunțe la fumat.

*Într-o manieră clară, convingătoare și personalizată, îndemnați fiecare fumător să renunțe la fumat.*

### • EVALUAȚI: "ASSESS"

Evaluati voința și motivația dorinței pacientului de a încerca să renunțe la fumat.

*Întrebați fiecare fumător dacă este dispus să încerce să renunțe la fumat în momentul respectiv (de exemplu, în următoarele 30 de zile).*

### • OFERIȚI SPRIJIN: "ASSIST"

Sprijiniți pacientul pe parcursul procesului de renunțare la fumat.

*Ajutați pacientul cu un plan de renunțare la fumat, oferiți-i consiliere practică, sprijin social în timpul tratamentului; ajutați pacientul să obțină sprijin social în afara perioadei de tratament; recomandați utilizarea unui tratament farmacologic aprobat, cu excepția situațiilor speciale; oferiți materiale suplimentare.*

### • PLANIFICAȚI: "ARRANGE"

Planificați monitorizarea pacientului.

*Planificați discuții ulterioare, fie prin vizita la cabinet, fie telefonic.*

TABELUL 3.1

## VACCINARE

### Vaccinul anti-gripal

Vaccinul anti-gripal poate reduce riscul de afecțiuni severe (cum sunt infecțiile de tract respirator inferior care necesită spitalizare)<sup>27</sup> și de deces la pacienții cu BPOC.<sup>28-31</sup> Sunt disponibile puține studii care au evaluat exacerbările BPOC demonstrând o reducere semnificativă a numărului total de episoade de exacerbare per pacient vaccinat în comparație cu pacienții care au primit placebo.<sup>28</sup> Sunt recomandate atât vaccinurile care conțin virioni fragmentați, cât și cele conținând virusuri vii, inactivate<sup>32</sup>, deoarece sunt mai eficiente la pacienții

vârstnici cu BPOC.<sup>33</sup> Rezultatele unui studiu populațional au sugerat faptul că pacienții cu BPOC, în special cei în vârstă, prezintă un risc mai scăzut de boală cardiacă ischemică dacă au fost vaccinați anti-gripal pe parcursul mai multor ani.<sup>34</sup> Reacțiile adverse post-vaccinare sunt, în general, ușoare și trecătoare.

### Vaccinul anti-pneumococic

Vaccinurile anti-pneumococice, PCV13 și PPSV23, sunt recomandate tuturor pacienților cu vârsta  $\geq 65$  ani (**Tabelul 3.2**). Vaccinul PPSV23 se recomandă și pacienților cu BPOC mai tineri care prezintă comorbidități semnificative, cum sunt bolile cardiace sau pulmonare cronice.<sup>35</sup> Informațiile specifice despre efectele PPSV și PCV la pacienții cu BPOC sunt puține și contradictorii.<sup>36</sup> Într-o analiză sistematică a vaccinurilor injectabile administrate pacienților cu BPOC au fost identificate și incluse douăsprezece studii randomizate și s-a observat că vaccinul pneumococic polivalent injectabil a furnizat o protecție semnificativă împotriva pneumoniilor comunitare, deși nu au existat dovezi care să indice că vaccinarea scade riscul de pneumonie pneumococică confirmată, aceasta survenind în destul de puține cazuri. Vaccinarea a redus probabilitatea exacerbărilor BPOC, fiind disponibile dovezi de calitate medie care sugerează beneficiile vaccinării anti-pneumococice la pacienții cu BPOC. Nu există suficiente date pentru compararea diferitelor tipuri de vaccinuri anti-pneumococice.<sup>37</sup> S-a demonstrat că PPSV23 reduce incidența pneumoniei comunitare la pacienții cu BPOC cu vârsta  $< 65$  ani, cu VEMS  $< 40\%$  din valoarea prezisă sau care prezintă comorbidități (în special comorbidități cardiace).<sup>38</sup> S-a dovedit că PCV13 are o imunogenitate egală sau mai mare decât PPSV23, până la 2 ani de la inoculare, la pacienții cu BPOC.<sup>39</sup> Datele dintr-un studiu amplu controlat, randomizat au demonstrat eficiența semnificativă a PCV13 în prevenția pneumoniei comunitare (45,6%) cu tulpini incluse în vaccin și a bolii pneumococice invazive (75%) cu tulpinile incluse în vaccin, la adulții cu vârsta  $\geq 65$  ani, iar eficacitatea a persistat timp de cel puțin 4 ani de la inoculare.<sup>40</sup>

### Alte vaccinuri

Centrul pentru Controlul Bolilor din SUA (CDC) recomandă vaccinarea adulților cu BPOC cu vaccin dTpa (cunoscut și sub denumirea de dTPa/DTaP) care asigură protecție împotriva pertussis (tuse convulsivă), tetanos-ului și difteriei, la persoanele care nu au fost vaccinate în adolescență.<sup>41,42</sup>

## VACCINAREA PENTRU BPOC STABILĂ

- Vaccinarea anti-gripală reduce numărul afecțiunilor severe și riscul de deces la pacienții cu BPOC (**nivel de evidență B**).
- S-a demonstrat că vaccinul anti-pneumococic polizaharidic cu 23 de valențe (PPSV23) reduce incidența pneumoniei comunitare la pacienții cu BPOC cu vârsta  $< 65$  de ani, cu VEMS  $< 40\%$  din valoarea prezisă și la cei cu comorbidități (**nivel de evidență B**).
- În populația generală de vârstă adultă, cu vârsta  $\geq 65$  de ani, vaccinul anti-pneumococic conjugat cu 13 valențe (PCV13) a demonstrat eficacitate semnificativă în reducerea bacteriemiei și a bolii pneumococice invazive severe (**nivel de evidență B**).
- CDC recomandă vaccinarea dTpa ( dTPa/DTaP) a pacienților adulți cu BPOC care nu au fost vaccinați în adolescență, pentru protecție împotriva pertussis (tusea convulsivă).

TABELUL 3.2

## TERAPIA FARMACOLOGICĂ ÎN BPOC STABILĂ

### Prezentare generală a claselor de medicamente

Terapia farmacologică în BPOC este utilizată pentru ameliorarea simptomelor, reducerea frecvenței și severității exacerbărilor și pentru îmbunătățirea toleranței la efort și a stării de sănătate. Nu există, până în prezent, dovezi concludente din studii clinice care să arate că oricare dintre tratamentele existente pentru BPOC modifică declinul funcției pulmonare pe termen lung.<sup>43-47</sup> Dovezile *post-hoc* în sprijinul unui astfel de efect al bronhodilatatoarelor

cu durată lungă de acțiune și/sau corticoizilor inhalatori<sup>48,49</sup> necesită confirmare prin studii clinice cu design specific.

Clasele de medicamente utilizate frecvent în tratamentul BPOC sunt prezentate în **Tabelul 3.3**. Alegerea unui medicament dintr-o anumită clasă terapeutică depinde de disponibilitatea și costul medicamentului și de răspunsul favorabil al pacientului la tratamentul respectiv raportate la reacțiile adverse. Fiecare regim terapeutic trebuie individualizat, întrucât relația dintre severitatea simptomatologiei, obstrucția căilor respiratorii și severitatea exacerbărilor pot varia de la un pacient la altul. OMS a stabilit un set minim de intervenții pentru îngrijirea primară a BPOC stabilă.<sup>50</sup>

## Bronhodilatatoare

Bronhodilatatoarele sunt medicamente care cresc VEMS și/sau modifică alte variabile identificate la spirometrie. Acestea acționează prin modificarea tonusului musculaturii netede de la nivelul căilor respiratorii iar îmbunătățirea fluxului expirator se datorează dilatării căilor respiratorii și mai puțin modificărilor compensatorii ale reculului elastic pulmonar. Bronhodilatatoarele au tendința de a reduce hiperinflația dinamică în repaus și la efort<sup>51,52</sup> și îmbunătățesc performanța la efort. Dimensiunea acestor modificări, în special la pacienții cu BPOC severă sau foarte severă, este greu de apreciat doar prin ameliorarea VEMS măsurat în stare de repaus.<sup>53,54</sup>

Curbele de răspuns în funcție de doză (modificarea VEMS) sunt relativ liniare pentru toate clasele de bronhodilatatoare.<sup>55-61</sup> Creșterea dozei de beta<sub>2</sub>-agonist sau de anticolinergic cu o unitate, mai ales la administrarea prin nebulizare, pare să aducă beneficii subiective în timpul acutizărilor<sup>62</sup> dar fără beneficii certe dacă afecțiunea este stabilă.<sup>63</sup> Medicația bronhodilatatoare în BPOC se administrează de obicei în mod regulat pentru a preveni sau a reduce simptomatologia. Toxicitatea acestei medicații este, de asemenea, dependentă de doză (**Tabelul 3.3**). În general, nu se recomandă folosirea regulată a bronhodilatatoarelor cu durată scurtă de acțiune.

**Beta<sub>2</sub>-agoniștii.** Principala acțiune a beta<sub>2</sub>-agoniștilor este relaxarea musculaturii netede de la nivelul căilor respiratorii prin stimularea receptorilor beta<sub>2</sub>-adrenergici, cu creșterea consecutivă a AMP ciclic și antagonizarea funcțională a bronhoconstricției. Există beta<sub>2</sub>-agoniști cu durată scurtă de acțiune (BADSA) și cu durată lungă de acțiune (BADLA). Efectele BADSA durează de obicei până la 4-6 ore.<sup>57,58</sup> Folosirea regulată sau la nevoie a BADSA îmbunătățește VEMS și ameliorează simptomele.<sup>64</sup> În doză unică, așa cum se administrează la nevoie în BPOC, nu pare că administrarea de rutină a levalbuterol prezintă avantaje în comparație cu bronhodilatatoarele convenționale.<sup>65</sup> BADLA au o durată de acțiune de 12 ore sau mai mult și administrarea lor nu contraindică asocierea, la nevoie, a BADSA pentru obținerea unor beneficii terapeutice adiționale.<sup>66</sup>

Formoterol și salmeterol sunt BADLA care se administrează de două ori pe zi și cresc semnificativ VEMS și volumele pulmonare, dispneea, starea de sănătate, reducând rata exacerbărilor și numărul de spitalizări,<sup>67</sup> dar nu influențează rata mortalității sau rata de declin a funcției pulmonare. Indacaterol este un BADLA, administrat o dată pe zi, care ameliorează dispneea<sup>68,69</sup>, starea de sănătate<sup>69</sup> și scade rata exacerbărilor.<sup>69</sup> Unii pacienți pot prezenta tuse după administrarea inhalatorie de indacaterol. Oladaterol și vilanterol sunt alte BADLA care se administrează o dată pe zi și care îmbunătățesc funcția pulmonară și ameliorează simptomele.<sup>70,71</sup>

**Reacții adverse.** Stimularea receptorilor beta<sub>2</sub>-adrenergici poate determina tahicardie sinusală de repaus și poate, de asemenea, precipita apariția tulburărilor de ritm cardiac la pacienții cu o anumită predispoziție. Tremorul somatic accentuat poate pune probleme unora dintre pacienții vârstnici tratați cu doze mari de beta<sub>2</sub>-agoniști, indiferent de calea de administrare. Poate apărea hipopotasemie, în special dacă se adaugă la tratament și diuretice tiazidice,<sup>72</sup> iar consumul de oxigen poate fi crescut în condiții de repaus la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică,<sup>73</sup> dar aceste efecte metabolice se diminuează în timp (de ex., apariția tahifilaxiei). Pot apărea scăderi ușoare ale presiunii parțiale a oxigenului (PaO<sub>2</sub>) la administrarea atât a BADSA cât și a BADLA<sup>74</sup> dar semnificația clinică a acestor modificări este neclară. Deși există temeri în legătură cu utilizarea beta<sub>2</sub>-agoniștilor în tratamentul astmului bronșic, nu au fost raportate asocieri între administrarea beta<sub>2</sub>-agoniștilor și scăderea marcată a funcției pulmonare sau creșterea mortalității la pacienții cu BPOC.<sup>67,75,76</sup>

# TRATAMENTE DE ÎNTREȚINERE FOLOSITE FRECVENT ÎN BPOC\*

## MOD DE ADMINISTRARE

Denumirea generică a medicamentului	Tipul de inhalator	Soluție pentru nebulizator	Administrare orală	Administrare injectabilă	Durata de acțiune
<b>BETA2-AGONIȘTI</b>					
<b>CU DURATĂ SCURTĂ DE ACȚIUNE (BADSA)</b>					
Fenoterol	MDI	√	comprimate, sirop		4-6 ore
Levalbuterol	MDI	√			6-8 ore
Salbutamol (albuterol)	MDI & DPI	√	comprimate, sirop, comprimate cu eliberare prelungită	√	4-6 ore, 12 ore (eliberare prelungită)
Terbutalină	DPI		comprimate	√	4-6 ore
<b>CU DURATĂ LUNGĂ DE ACȚIUNE (BADLA)</b>					
Arformoterol		√			12 ore
Formoterol	DPI	√			12 ore
Indacaterol	DPI				24 ore
Olodaterol	SMI				24 ore
Salmeretol	MDI & DPI				12 ore
<b>ANTICOLINERGICE</b>					
<b>CU DURATĂ SCURTĂ DE ACȚIUNE (ACDSA)</b>					
Bromură de ipratropiu	MDI				6-8 ore
Bromură de oxitropiu	MDI				7-9 ore
<b>CU DURATĂ LUNGĂ DE ACȚIUNE (ACDLA)</b>					
Bromură de aclidiniu	DPI, MDI				12 ore
Bromură de glicopirioniu	DPI		soluție		12-24 ore
Tiotropiu	DPI, SMI, MDI				24 ore
Umeclidiniu	DPI				24 ore
Glicopirolat					12 ore
Revefenacin					24 ore
<b>COMBINAȚIE BETA2-AGONIST CU DURATĂ SCURTĂ DE ACȚIUNE + ANTICOLINERGIC CU DURATĂ SCURTĂ DE ACȚIUNE ÎNTR-UN SINGUR DISPOZITIV INHALATOR (BADSA/ACDSA)</b>					
Fenoterol/ipratropiu	SMI				6-8 ore
Salbutamol/ipratropiu	SMI, DPI				6-8 ore
<b>COMBINAȚIE BETA2-AGONIST CU DURATĂ LUNGĂ DE ACȚIUNE + ANTICOLINERGIC CU DURATĂ LUNGĂ DE ACȚIUNE ÎNTR-UN SINGUR DISPOZITIV INHALATOR (BADLA/ACDLA)</b>					
Formoterol/aclidiniu	DPI				12 ore
Formoterol/glicopirioniu	MDI				12 ore
Indacaterol/glicopirioniu	DPI				12-24 ore
Vilanterol/umeclidiniu	DPI				12 ore
Olodaterol/tiotropiu	SMI				12 ore
<b>METILXANTINE</b>					
Aminofilină			soluție		Variabilă, până la 24 ore
Teofilină (SR)			comprimate		Variabilă, până la 24 ore
<b>COMBINAȚIE BETA2-AGONIST CU DURATĂ LUNGĂ DE ACȚIUNE + CORTICOSTEROID ÎNTR-UN SINGUR DISPOZITIV INHALATOR (BADLA/CSI)</b>					
Formoterol/beclometazonă	MDI, DPI				12 ore
Formoterol/budesonidă	MDI, DPI				12 ore
Formoterol/mometazonă	MDI				12 ore
Salmeterol/propionat de fluticazonă	MDI, DPI				12 ore
Vilanterol/furoat de fluticazonă	DPI				24 ore
<b>TRIPLĂ TERAPIE ÎNTR-UN SINGUR DISPOZITIV INHALATOR (BADLA/ACDLA/CSI)</b>					
Fluticazonă /umeclidiniu/vilanterol	DPI				24 ore
Beclometazonă/formoterol/glicopirioniu	MDI				12 ore
Budesonid/formoterol/glicopirolat	MDI				12 ore
<b>INHIBITORI DE FOSFODIESTERAZĂ 4</b>					
Roflumilast			comprimate		24 ore
<b>AGENȚI MUCOLITICI</b>					
Erdosteină			comprimate		12 ore
Carbocisteină†			comprimate		
N-acetilcisteină†			comprimate		

TABELUL 3.3

\*Nu toate formele farmaceutice sunt disponibile în toate țările; în unele țări, pot fi disponibile și alte forme farmaceutice și/sau alte doze; †Dozele prescrise sunt în faza de discuție; MDI = inhalator cu doze măsurate; DPI = inhalator cu pulbere uscată; SMI = inhalator cu dispersie fină. A se avea în vedere că glicopirolat și glicopirioniu sunt același compus chimic.



## Medicamente anticolinergice

Medicamentele antimuscarinice sau anticolinergice blochează efectul bronhoconstrictor al acetilcolinei asupra receptorilor muscarinici M3 exprimați la nivelul musculaturii netede a căilor respiratorii.<sup>77</sup> Medicamentele antimuscarinice cu durată scurtă de acțiune (ACDSA), ipratropiu și oxitropiu, blochează și receptorul inhibitor neuronal M2, putând astfel induce bronhoconstricție prin mecanism vagal.<sup>78</sup> Anticolinergicele cu durată lungă de acțiune (ACDLA), cum sunt tiotropiu, aclidiniu, bromura de glicopirioniu (cunoscută și sub denumirea de glicopirolat) și umeclidiniu, se leagă o perioadă mai lungă de timp de receptorii muscarinici M3 și disociază mai rapid de receptorii muscarinici M2, prelungind astfel durata efectului bronhodilatator.<sup>77</sup>

O analiză sistematică a studiilor randomizate, controlate (RCT) arată că ipratropiu, un anticolinergic cu durată scurtă de acțiune, administrat în monoterapie aduce beneficii limitate comparativ cu beta<sub>2</sub>-agoniștii cu durată scurtă de acțiune în ceea ce privește funcția pulmonară, starea de sănătate și necesitatea administrării corticosteroizilor pe cale orală.<sup>79</sup> Dintre ACDLA, unele se administrează o dată pe zi (tiotropiu și umeclidiniu), altele de două ori pe zi (aclidiniu) iar alți agenți au indicație aprobată pentru administrare o dată pe zi în unele țări și de două ori pe zi în alte țări (glicopirioniu).<sup>77,80</sup> Tratamentul cu ACDLA (tiotropiu) ameliorează simptomatologia și starea de sănătate.<sup>77,81</sup> De asemenea, ACDLA cresc eficiența terapiilor de reabilitare pulmonară<sup>82,83</sup> și reduc incidența exacerbărilor și spitalizărilor asociate acestora.<sup>81</sup> Studiile clinice arată că tratamentul cu ACDLA (tiotropiu) are un efect mai mare asupra ratei exacerbărilor decât tratamentul cu BADLA.<sup>84,85</sup> Într-un studiu clinic de lungă durată care a inclus 5993 de pacienți cu BPOC, tiotropiu asociat cu alte tratamente standard nu a influențat rata declinului funcției pulmonare.<sup>47</sup> Totuși, într-un studiu care a înrolat pacienți cu BPOC în stadiu incipient caracterizat prin simptomatologie ușoară și obstrucție ușoară spre moderată a fluxului de aer, terapia cu tiotropiu a determinat creșterea VEMS, reducerea exacerbărilor moderate dar nu și a celor severe și ameliorarea declinului VEMS post-bronhodilatator dar nu și pre-bronhodilatator.<sup>86</sup>

**Reacții adverse.** Medicamentele anticolinergice inhalatorii au o absorbție scăzută, fapt ce limitează efectele negative sistemice observate la terapia cu atropină.<sup>77,87</sup> Folosirea extinsă a acestei clase de medicamente, într-o gamă largă de doze și situații clinice, a demonstrat că acestea au un profil de siguranță foarte bun. Principala reacție adversă este xerostomia.<sup>78,88</sup> Deși au fost raportate ocazional simptome urinare, nu a fost evidențiată o relație cauzală certă.<sup>89</sup> Unii dintre pacienții cărora li s-a administrat ipratropiu, au descris apariția unui gust amar, metalic. A fost raportată, de asemenea, o ușoară și neașteptată creștere a incidenței evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu BPOC în tratament regulat cu bromura de ipratropiu.<sup>90,91</sup> Rezultatele unui studiu amplu, pe termen lung, care a înrolat pacienți cu BPOC, au evidențiat că tiotropiu în asociere cu alte tratamente standard nu a influențat riscul cardiovascular.<sup>47</sup> Deși au existat inițial unele preocupări în legătură cu administrarea în siguranță a tiotropiu prin intermediul dispozitivului inhalator Respimat®,<sup>92</sup> datele obținute într-un studiu extins au arătat că nu există diferențe între ratele de mortalitate sau de exacerbare la administrarea tiotropiu prin intermediul unui dispozitiv inhalator cu pulbere uscată față de administrarea cu dispozitivul Respimat®.<sup>93</sup> Sunt disponibile puține date de siguranță pentru alți agenți din clasa ACDLA, dar administrarea medicamentelor din această clasă se asociază cu o rată scăzută și, în general, similară de apariție a reacțiilor adverse de tip anticolinergic. Administrarea preparatelor tip soluție concomitent cu folosirea măștilor faciale poate declanșa glaucom acut, probabil ca o consecință directă a contactului dintre soluție și ochi.<sup>94-96</sup>

## Metilxantine

Există în continuare controverse în legătură cu efectele exacte ale derivaților de xantină. Aceștia pot acționa ca inhibitori neselectivi de fosfodiesterază, dar au fost raportate și alte acțiuni non-bronhodilatatoare a căror semnificație reprezintă un subiect controversat.<sup>97-99</sup> Nu există date despre durata de acțiune a derivaților de xantină convenționali sau cu eliberare prelungită, la pacienții cu BPOC.

Teofilina, cel mai utilizat medicament din clasa metilxantinelor, este metabolizată prin intermediul citocromului P450, component al oxidazelor cu funcții mixte microzomale. Clearance-ul medicamentului scade odată cu vârsta. Metabolizarea teofilinei este influențată de multe alte variabile fiziologice sau de administrarea altor medicamente. În cazul pacienților tratați cu metilxantine s-a observat o îmbunătățire a funcției mușchilor respiratori<sup>97</sup> dar este neclar dacă acest efect se datorează fenomenului de blocare a gazelor (*gas trapping*) sau unui efect direct asupra musculaturii striate respiratorii. În toate studiile care au evidențiat eficacitatea teofilinei în BPOC, au fost administrate preparate cu eliberare prelungită.

Există dovezi care arată un ușor efect bronhodilatator față de placebo la pacienții cu BPOC stabilă.<sup>100</sup> Asocierea teofilinei la tratamentul cu salmeterol îmbunătățește VEMS și ameliorează dispneea mai mult decât salmeterol în monoterapie.<sup>101,102</sup>

Există date limitate și contradictorii în ceea ce privește efectele teofilinei în doze mici asupra ratelor de exacerbare.<sup>103,104</sup> Un studiu care a evaluat eficiența asocierii de teofilină în doze mici la CSI la pacienții cu BPOC și risc crescut de exacerbare a arătat că nu există diferențe față de placebo în ceea ce privește numărul de exacerbări BPOC, pe parcursul unui an.<sup>105</sup>

**Reacții adverse.** Toxicitatea este dependentă de doză, ceea ce reprezintă o problemă deosebită în cazul derivaților de xantină, deoarece intervalul dozelor terapeutice este mic și majoritatea beneficiilor terapeutice apar la administrarea unor doze apropiate de limita de apariție a toxicității.<sup>98,100</sup> Metilxantinele sunt inhibitori nespecifici ai tuturor variantelor enzimatică de fosfodiesterază, ceea ce explică gama lor variată de efecte toxice. Problemele pot include apariția palpitațiilor cauzate de aritmii atriale sau ventriculare (care pot fi fatale) și convulsii de *Grand mal* (care pot apărea independent de istoricul de crize epileptice). Alte reacții adverse includ cefalee, insomnie, senzație de greață și pirozis, iar aceste efecte pot apărea la niveluri serice terapeutice ale teofilinei. Aceste medicamente pot interacționa semnificativ cu alte medicamente utilizate frecvent cum sunt eritromicina (dar nu azitromicina), anumite antibiotice din clasa chinolonelor (ciprofloxacina, dar nu ofloxacina), alopurinol, cimetidina (dar nu ranitidina), inhibitori ai recaptării serotoninei (fluvoxamina) și zileuton, care este un inhibitor de 5-lipooxigenază.

## ▶ TERAPIA BRONHODILATATOARE ÎN BPOC STABILĂ

- Bronhodilatatoarele inhalatorii administrate în BPOC sunt esențiale pentru controlul simptomelor și, administrate în mod regulat, previn și reduc simptomele (**nivel de evidență A**).
- Utilizarea regulată și la nevoie a ACDSA sau BADSA ameliorează VEMS și simptomele (**nivel de evidență A**).
- Combinațiile cu ACDSA și BADSA sunt superioare monoterapiei cu fiecare medicament separat în îmbunătățirea VEMS și ameliorarea simptomelor (**nivel de evidență A**).
- BADLA și ACDLA îmbunătățesc semnificativ funcția pulmonară, ameliorează dispneea, îmbunătățesc starea de sănătate și reduc rata exacerbărilor (**nivel de evidență A**).
- ACDLA au un efect mai mare asupra reducerii episoadelor de exacerbare în comparație cu BADLA (**nivel de evidență A**) și reducerea spitalizărilor (**nivel de evidență B**).
- Tratamentul combinat cu ACDLA și BADLA îmbunătățește VEMS și reduce simptomele în comparație cu monoterapia (**nivel de evidență A**).
- Tratamentul combinat cu BADLA/ACDLA reduce rata exacerbărilor în comparație cu monoterapia (**nivel de evidență B**).
- Tiotropiu crește eficacitatea reabilitării pulmonare prin creșterea capacității de efort (**nivel de evidență B**).
- Teofilina exercită un efect bronhodilatator slab în BPOC stabilă (**nivel de evidență A**) și este asociată cu beneficii modeste asupra simptomatologiei (**nivel de evidență B**).

TABELUL 3.4

### Terapia combinată bronhodilatatoare

Combinațiile de bronhodilatatoare cu mecanisme și durate de acțiune diferite, poate crește gradul de bronhodilatare concomitent cu menținerea unui risc scăzut de reacții adverse, în comparație cu creșterea dozei unui singur bronhodilatator.<sup>106,107</sup> Combinațiile cu BADSA și ACDSA sunt mai eficiente în ameliorarea VEMS și a simptomatologiei în comparație cu administrarea unui singur medicament.<sup>108</sup> Tratamentul cu formoterol și tiotropiu în *inhalatoare separate* are un impact mai mare asupra VEMS decât oricare dintre aceste componente administrate separat (monoterapie).<sup>109</sup> Sunt disponibile numeroase combinații terapeutice cu BADLA și ACDLA într-un *singur inhalator* (**Tabelul 3.3**) Aceste combinații îmbunătățesc funcția pulmonară comparativ cu placebo<sup>106</sup>; această ameliorare este semnificativ mai importantă în comparație cu efectele monoterapiei cu un bronhodilatator cu durată lungă de acțiune, deși amplitudinea îmbunătățirii este mai mică decât suma răspunsurilor terapeutice maxime anticipate cu fiecare medicament în parte.<sup>110</sup> În studiile în care rezultatele raportate de pacienți (PRO) reprezintă obiectivul primar sau în analizele datelor cumulate, combinațiile de bronhodilatatoare au demonstrat un

impact mai mare asupra PRO în comparație cu monoterapia.<sup>111-114</sup> Într-un studiu clinic, administrarea combinației terapeutice BADLA/ACDLA a demonstrat cea mai mare creștere a calității vieții în comparație cu placebo sau cu componentele combinației luate separat, la pacienți cu o povară mai mare a simptomelor la momentul inițial.<sup>115</sup> Datele dintr-un alt studiu clinic au arătat că terapia combinată BADLA/ACDLA îmbunătățește funcția pulmonară și ameliorează simptomele în comparație cu un bronhodilatator cu durată lungă de acțiune în monoterapie, la pacienții simptomatici cu risc scăzut de exacerbare care nu au primit corticosteroizi inhalatori.<sup>116</sup> Aceste studii clinice analizează date statistice la nivel de grup, dar răspunsul la combinațiile BADLA/ACDLA din punct de vedere al simptomelor este cel mai bine evaluat la nivelul individual. O doză mică de BADLA/ACDLA, administrată de 2 ori pe zi, a demonstrat, de asemenea, că poate ameliora simptomele și starea de sănătate la pacienții cu BPOC117 (**Tabelul 3.4**). Aceste date au fost colectate de la pacienți din diferite grupuri etnice (de origine asiatică și europeană).<sup>118</sup>

Cele mai multe studii care au evaluat combinațiile BADLA/ACDLA au înrolat pacienți cu rate scăzute de exacerbare. Rezultatele unui studiu care a inclus pacienți cu istoric de exacerbări a arătat că o combinație de bronhodilatatoare cu durată lungă de acțiune este mai eficientă în prevenirea exacerbărilor decât monoterapia cu un bronhodilatator cu durată lungă de acțiune.<sup>119</sup> Un alt studiu amplu a pus în evidență faptul că o combinație de BADLA cu ACDLA nu reduce rata exacerbărilor conform așteptărilor în comparație cu un ACDLA în monoterapie.<sup>120</sup> Datele dintr-un alt studiu efectuat la pacienți cu istoric de exacerbări au confirmat că o combinație BADLA/ACDLA a scăzut numărul de exacerbări într-o mai mare măsură decât o combinație de tip BADLA/CSI.<sup>121</sup> Totuși, un alt studiu realizat la pacienți cu risc crescut de exacerbare ( $\geq 2$  exacerbări și/sau 1 spitalizare în ultimul an) a evidențiat că BADLA/CSI a redus mai mult rata exacerbărilor comparativ cu BADLA/ACDLA în condițiile unui nivel mai mare al eozinofiliei sangvine (vezi **Capitolul 2**).<sup>122</sup> Rezultatele dintr-un studiu observațional farmaco-epidemiologic amplu au demonstrat că BADLA/ACDLA și BADLA/CSI au o eficacitate similară, dar pacienții tratați cu BADLA/CSI prezintă un risc semnificativ mai mare de pneumonie.<sup>123</sup>

## Medicamente anti-inflamatorii

Până în prezent, exacerbările (de exemplu, rata exacerbărilor, pacienți cu cel puțin o exacerbare, intervalul de timp până la prima exacerbare) reprezintă principalul obiectiv clinic relevant utilizat pentru evaluarea eficacității tratamentului anti-inflamator (**Tabelul 3.5**).

## Corticosteroizi inhalatori (CSI)

**Considerații generale.** Sunt disponibile dovezi *in vitro* care sugerează că inflamația asociată BPOC are un răspuns limitat la terapia cu corticosteroizi. În plus, anumite medicamente, inclusiv beta<sub>2</sub>-agoniștii, teofilina sau macrolidele pot facilita parțial răspunsul la corticosteroizi la pacienții cu BPOC.<sup>124,125</sup> Importanța clinică a acestui efect nu a fost încă pe deplin stabilită.

Datele *in vivo* sugerează că relațiile între răspunsul terapeutic și doză și siguranța pe termen lung (> 3 ani) în cazul terapiei cu corticosteroizi inhalatori (CSI) la pacienții cu BPOC sunt încă neclare și necesită cercetări suplimentare.<sup>109</sup> Deoarece efectele CSI în BPOC pot fi modulate prin administrarea concomitentă de bronhodilatatoare cu durată lungă de acțiune, aceste două opțiuni terapeutice vor fi discutate separat.

Atât foștii fumători, cât și actualii fumători cu BPOC prezintă beneficii la administrarea CSI în ceea ce privește funcția pulmonară și rata exacerbărilor, deși amploarea acestui efect este mai mică la marii fumători sau la fumătorii actuali în comparație cu pacienții care fumează puțin sau au renunțat la fumat.<sup>122,126</sup>

**Eficacitatea CSI (în monoterapie).** Cele mai multe studii au demonstrat că, la pacienții cu BPOC, utilizarea regulată a CSI în monoterapie nu modifică declinul VEMS pe termen lung, nici rata mortalității.<sup>127</sup> Studiile și meta-analizele care au evaluat efectul tratamentului regulat cu CSI în monoterapie asupra mortalității la pacienții cu BPOC, nu au adus dovezi concludente privind beneficiile administrării.<sup>127</sup> În studiul TORCH s-a observat o tendință de creștere a mortalității la pacienții tratați cu propionat de fluticazonă în monoterapie în comparație cu pacienții care au primit placebo sau salmeterol în combinație cu propionat de fluticazonă.<sup>128</sup> Totuși, nu s-a observat o creștere a mortalității la pacienții cu BPOC tratați cu furoat de fluticazonă în studiul SUMMIT (Survival in Chronic Obstructive Pulmonary Disease with Heightened Cardiovascular Risk – Supraviețuirea la pacienții cu Bronhopneumopatie Obstructivă Cronică și Risc Crescut Cardiovascular).<sup>129</sup> Totuși, la pacienții cu BPOC moderată, furoatul de fluticazonă administrat în monoterapie sau în combinație cu vilanterol s-a asociat cu un declin mai lent

al VEMS în comparație cu placebo sau cu vilanterol în monoterapie, în medie cu 9 ml/an.<sup>130</sup> Mai multe studii au investigat dacă există o relație între tratamentul cu CSI și riscul de apariție a cancerului pulmonar, dar rezultatele obținute au fost contradictorii.<sup>131</sup>

**CSI în combinație cu terapia bronhodilatatoare cu durată lungă de acțiune.** La pacienții cu BPOC moderată și foarte severă, care prezintă exacerbări, combinația CSI plus BADLA este mai eficientă în îmbunătățirea funcției pulmonare, a stării de sănătate și în reducerea exacerbărilor decât oricare dintre componente administrate separat.<sup>132,133</sup> Studiile clinice care au avut ca obiectiv primar evaluarea ratei de deces de orice cauză, nu au reușit să demonstreze o eficiență semnificativă statistic a terapiei combinate asupra supraviețuirii.<sup>128,129</sup>

## ▶ TERAPIA ANTI-INFLAMATOARE ÎN BPOC

### CORTICOSTEROIZI INHALATORI

- La pacienții cu BPOC moderată până la foarte severă, un CSI combinat cu BADLA este mai eficient în îmbunătățirea funcției pulmonare și a stării de sănătate și în reducerea exacerbărilor decât oricare dintre componente administrate separat. **(nivel de evidență A)**
- Tratamentul regulat cu CSI crește riscul de pneumonie, în special la pacienții cu o formă severă de boală **(nivel de evidență A)**
- Tripla terapie inhalatorie cu BADLA/ACDLA/CSI îmbunătățește funcția pulmonară, ameliorează simptomele și starea de sănătate și reduce exacerbările, în comparație cu BADLA/CSI, BADLA/ACDLA sau ACDLA în monoterapie (nivel de evidență A). Datele recente sugerează un efect benefic asupra mortalității față de combinațiile BADLA/ACDLA în doză fixă la pacienții cu BPOC simptomatici și cu istoric de exacerbări frecvente și/sau severe.

### GLUCOCORTICOIZI ORALI

- Utilizarea pe termen lung a glucocorticoizilor orali are numeroase efecte adverse **(nivel de evidență A)** fără beneficii evidente **(nivel de evidență C)**.

### INHIBITORII DE PDE4

- La pacienții cu bronșită cronică, BPOC severă și foarte severă cu istoric de exacerbări:
  - » Administrarea unui inhibitor PDE4 îmbunătățește funcția pulmonară și reduce exacerbările moderate și severe **(nivel de evidență A)**
  - » Administrarea unui inhibitor PDE4 îmbunătățește funcția pulmonară și scade incidența exacerbărilor la pacienții tratați cu o combinație în doză fixă cu BADLA/CSI **(nivel de evidență A)**.

### ANTIBIOTICE

- Terapia pe termen lung cu azitromicină și eritromicină reduce incidența exacerbărilor pe o perioadă de un an **(nivel de evidență A)**.
- Tratamentul cu azitromicină este asociat cu un risc crescut de rezistență bacteriană **(nivel de evidență A)** și deteriorare a acuității auditive **(nivel de evidență B)**.

### MUCOLITICE ȘI ANTIOXIDANȚI

- Utilizarea regulată a medicamentelor mucolitice cum sunt erdoestina, carbocisteina și NAC, reduce riscul de exacerbare la anumite categorii de pacienți **(nivel de evidență B)**

### ALȚI AGENȚI ANTI-INFLAMATORII

- Simvastatina nu previne exacerbările la pacienții cu BPOC cu risc crescut de exacerbare care nu au indicație pentru terapia cu statine **(nivel de evidență A)**. Cu toate acestea, datele din studiile observaționale sugerează că statinele pot avea efecte pozitive asupra unor parametri la pacienții cu BPOC tratați pentru afecțiuni cardiovasculare și metabolice **(nivel de evidență C)**.
- Antagoniștii de leucotriene nu au fost testați adecvat la pacienții cu BPOC.

TABELUL 3.5

Majoritatea studiilor care au demonstrat efectul benefic al combinației CSI/BADLA în doză fixă (CDF) în comparație cu BADLA în monoterapie asupra ratei exacerbărilor, au înrolat pacienți cu istoric de cel puțin un episod de exacerbare în anul anterior.<sup>132</sup> Un studiu controlat randomizat cu design pragmatic, efectuat într-o unitate de asistență medicală primară din Marea Britanie, a comparat terapia combinată cu BADLA/CSI cu tratamentul standard, administrat în mod obișnuit. Rezultatele au arătat o reducere cu 8,4% a exacerbărilor moderate și severe (rezultat primar) și o îmbunătățire semnificativă a scorului CAT™, fără nicio diferență în ceea ce privește nevoia de asistență medicală și incidența pneumoniei. Totuși, este dificilă stabilirea unor recomandări pe baza acestor rezultate din cauza heterogenității tratamentelor raportate la pacienții din grupul cu terapie standard, a unei rate mai mari de modificare a tratamentului în grupul care a primit terapia combinată cu CSI/BADLA și a modelelor de practică medicală unice regiunii din Marea Britanie unde a fost realizat studiul.<sup>134</sup>

**Numărul eozinofilelor sangvine.** Mai multe studii au arătat că numărul eozinofilelor sangvine reprezintă un factor predictor pentru eficiența CSI (asociați la tratamentul bronhodilatator administrat regulat, de întreținere) pentru prevenirea exacerbărilor.<sup>122,135-139</sup> Există o asociere continuă între numărul de eozinofile și efectele CSI; la un număr scăzut de eozinofile nu a fost observat niciun efect sau acesta a fost ne semnificativ, efectele crescând progresiv la valori mai mari ale eozinofiliei. Interpretarea datelor obținute a indicat faptul că regimurile terapeutice pe bază de CSI au un efect ne semnificativ sau niciun efect la valori ale eozinofilelor sangvine < 100 celule/ $\mu$ l,<sup>135</sup> de aceea această valoare prag poate fi folosită pentru identificarea pacienților cu probabilitate mică de a beneficia de tratamentul cu CSI. Valoarea prag a eozinofiliei > 300 celule/ $\mu$ l reprezintă limita superioară a intervalului în care funcționează relația continuă între numărul eozinofilelor și CSI și poate fi utilizată pentru identificarea pacienților cu cea mai mare probabilitate de a beneficia de tratamentul cu CSI. Aceste valori prag < 100 celule/ $\mu$ l și > 300 celule/ $\mu$ l trebuie considerate valori estimative și nu valori prag fixe care ar putea anticipa beneficiul tratamentului cu diferite grade de probabilitate. În concluzie, valoarea eozinofiliei poate ajuta medicii clinicieni să estimeze eventualitatea unui răspuns la asocierea CSI cu tratamentul bronhodilatator utilizat regulat și, prin urmare, poate fi folosită ca biomarker împreună cu evaluarea clinică în decizia de utilizare a CSI.

Datele provin din: 1) Analize *post-hoc* care au comparat BADLA/CSI cu BADLA<sup>135,136,138</sup>; 2) Analize pre-specificate care au comparat tripla terapie cu BADLA/ACDLA sau ACDLA<sup>122,137,139</sup> și 3) alte analize care au comparat BADLA/CSI cu BADLA/ACDLA<sup>140</sup> sau care au investigat întreruperea tratamentului cu CSI.<sup>141-143</sup>

Efectul terapeutic al terapiei pe bază de CSI (BADLA/ACDLA/CSI și BADLA/CSI comparativ cu BADLA/ACDLA) este mai mare la pacienții cu risc crescut de exacerbare ( $\geq 2$  episoade de exacerbare și/sau 1 spitalizare în anul anterior).<sup>121,122,137</sup> Astfel, pentru a anticipa efectul terapiei cu CSI, valoarea eozinofiliei trebuie întotdeauna corelată cu evaluarea clinică a riscului de exacerbare (conform istoricului de exacerbări). Există și alți factori (statusul de fumător, etnia, localizarea geografică) care pot influența relația dintre efectul CSI și numărul eozinofilelor sangvine, dar aceste aspecte necesită cercetări suplimentare. Mecanismul prin care terapia cu CSI are un efect semnificativ la pacienții cu BPOC și eozinofilie crescută este încă insuficient studiat.

Reproductibilitatea răspunsului pe baza valorilor eozinofiliei pare rezonabilă<sup>144</sup> la o populație amplă, care beneficiază de asistență medicală primară, deși s-a observat o variabilitate mai mare în cazul valorilor prag de la limita superioară.<sup>145</sup> S-a constatat o reproductibilitate mai bună la valorile prag mici (de ex., 100 celule/ $\mu$ l).<sup>146</sup>

Studiile de cohortă au avut rezultate diferite în ceea ce privește capacitatea eozinofilelor sangvine de a constitui un factor predictor al exacerbărilor, raportările demonstrând fie absența unei relații de acest tip<sup>147</sup>, fie o relație pozitivă.<sup>148,149</sup> Diferențele între rezultatele studiilor sunt cel mai probabil asociate cu istoricul diferit de exacerbări și utilizarea CSI. Nu există date suficiente pentru a susține utilizarea valorilor eozinofiliei pentru precizarea riscului individual de exacerbare la pacienții cu BPOC.

În **Figura 3.1** sunt prezentați factorii care trebuie luați în considerare la inițierea tratamentului cu CSI în combinație cu unul sau două bronhodilatatoare cu durată lungă de acțiune.<sup>150</sup>

**Reacții adverse.** Există date de calitate înaltă obținute din studii randomizate, controlate (RCT) care arată că utilizarea CSI este asociată cu o prevalență mai mare a cazurilor de candidoză orală, voce răgușită, echimoze și pneumonie.<sup>127</sup> Acest risc crescut a fost confirmat în studiile cu CSI în care a fost utilizat furoatul de fluticazonă, chiar și la administrarea în doze mici.<sup>151</sup> Pacienții cu risc crescut de pneumonie sunt fumătorii activi, cu vârsta

≥ 55 de ani, cu istoric de exacerbări sau pneumonie și indice de masă corporală < 25 kg/m<sup>2</sup>, cu un scor MRC mare corespunzător severității dispneei și/sau obstrucție respiratorie severă.<sup>152,152</sup> Independent de utilizarea CSI, există dovezi care arată că valoarea eozinofilelor sangvine < 2% crește riscul de pneumonie.<sup>154</sup> Datele din studiile care au inclus pacienți cu BPOC moderată, arată că utilizarea CSI în monoterapie sau în combinație cu BADLA nu crește riscul de pneumonie.<sup>129,153</sup>

<b>FACTORI DE LUAT ÎN CONSIDERARE LA ÎNȚIEREA TRATAMENTULUI CU CSI</b>		
Factori de luat în considerare la inițierea tratamentului cu CSI în combinație cu unul sau două medicamente bronhodilatatoare cu durată lungă de acțiune (a se avea în vedere că scenariul este diferit în cazul întreruperii CSI):		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ARGUMENTE PUTERNICE ÎN FAVOAREA ÎNȚIERII •</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SE POATE LUA ÎN CONSIDERARE ÎNȚIEREA •</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ARGUMENTE ÎMPOTRIVA ÎNȚIERII •</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Istoric de spitalizare/spitalizări pentru exacerbări BPOC#</li> <li>• ≥ 2 exacerbări moderate ale BPOC pe an#</li> <li>• Eozinofilie &gt; 300 celule/μl</li> <li>• Antecedente de astm bronșic sau astm bronșic activ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 exacerbare moderată BPOC pe an#</li> <li>• Eozinofilie între 100 și 300 celule/μl</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pneumonii recurente</li> <li>• Eozinofilie &lt; 100 celule/μl</li> <li>• Istoric de infecții cu micobacterii</li> </ul>
<p>#deși este administrat un tratament de întreținere adecvat cu bronhodilatator cu durată lungă de acțiune (consultați Tabelul 3.4 și Figura 4.3 pentru recomandări);</p> <p>*valorile eozinofiliei se încadrează într-un anumit interval; valorile menționate mai sus reprezintă valori limită aproximative; valorile eozinofilelor sangvine pot fluctua</p>		
<p>Reprodus cu permisiunea © ERS 2019: <i>European Respiratory Journal</i> 52 (6) 1801219; DOI: 10.1183/13993003.01219-2018 Publicat în 13 decembrie 2018</p>		
<p>FIGURA 3.1</p>		

În studiile controlate și randomizate au fost obținute rezultate variate în ceea ce privește riscul de reducere a densității osoase și de fractură asociat tratamentului cu CSI, iar aceste rezultate diferite pot fi explicate prin diferențele între designurile studiilor și/sau folosirea diferiților CSI.<sup>45,151,155-157</sup> Rezultatele unor studii observaționale sugerează faptul că tratamentul cu CSI poate fi asociat, de asemenea, cu risc de apariție a diabetului/control redus al diabetului,<sup>158</sup> cataractă,<sup>159</sup> și infecții cu micobacterii<sup>160</sup> inclusiv tuberculoză.<sup>161,162</sup> În absența unor studii controlate și randomizate în legătură cu aceste riscuri, nu este posibilă stabilirea unor concluzii ferme.<sup>163</sup> Un risc crescut de tuberculoză a fost descris atât în studii observaționale cât și în meta-analiza unor studii controlate și randomizate.<sup>124,125</sup>

**Întreruperea terapiei cu CSI.** Rezultate studiilor sunt neclare în ceea ce privește consecințele întreruperii terapiei cu CSI asupra funcției pulmonare, simptomatologiei și exacerbărilor.<sup>164-168</sup> Unele studii, dar nu toate, au demonstrat creșterea exacerbărilor și/sau a simptomelor după întreruperea CSI, în timp ce alte studii nu au arătat acest lucru. Există dovezi care arată o ușoară scădere a VEMS (aproximativ 40 ml) la întreruperea administrării CSI,<sup>168</sup> care ar putea fi corelată cu valorile crescute ale eozinofiliei la momentul inițial.<sup>141</sup> Datele dintr-un studiu care a evaluat efectele întreruperii terapiei cu CSI la pacienți care au primit terapie duală bronhodilatatoare, au arătat că atât scăderea VEMS, cât și creșterea incidenței exacerbărilor asociate cu întreruperea CSI au avut cea mai mare amploare la pacienții cu valori ale eozinofilelor sangvine ≥ 300 celule/μl la momentul inițial.<sup>143</sup> Diferențele observate între studii pot fi cauzate de diferențele metodologice, inclusiv utilizarea medicației de fond bronhodilatatoare cu durată lungă de acțiune, care poate diminua oricare dintre efectele întreruperii CSI.

## Tripla terapie (BADLA/ACDLA/CSI)

Trecerea la o treaptă superioară în strategia terapeutică cu medicație inhalatorie BADLA plus ACDLA plus CSI (tripla terapie) se poate realiza prin diverse abordări<sup>169</sup> și poate îmbunătăți funcția pulmonară și rezultatele raportate de pacienți, reducând incidența exacerbărilor comparativ cu ACDLA în monoterapie sau cu terapiile combinate BADLA/ACDLA și BADLA/CSI.<sup>122,137,139,170-177</sup>

O analiză *post-hoc* a datelor cumulate din trei studii clinice asupra terapiei triple la pacienții cu BPOC, cu obstrucție respiratorie severă și istoric de exacerbări, a arătat o tendință nesemnificativă de scădere a mortalității (evaluată ca rezultat de siguranță) la administrarea triplei terapii inhalatorii în comparație cu tratamentele care nu conțineau CSI.<sup>178</sup> Două studii randomizate controlate ample, cu durata de un an, prezentate în continuare (IMPACT și ETHOS) au adus informații noi despre reducerea mortalității în cazul administrării terapiei triple inhalatorii în doză fixă în comparație cu terapia duală bronhodilatatoare.<sup>179,180</sup> În ambele studii a fost comparată o combinație triplă fixă (BADLA/ACDLA/CSI) (cu două doze de CSI în studiul ETHOS) cu două variante de terapie duală (BADLA/ACDLA și BADLA/CSI). Studiile au inclus pacienți simptomatici, cu istoric de exacerbări frecvente și/sau severe. Majoritatea pacienților primiseră terapie triplă deschisă sau o schemă cu BADLA/CSI înaintea includerii în studiu. Deși mortalitatea nu a fost un obiectiv primar în niciunul dintre cele două studii, a fost totuși un obiectiv pre-specificat; datele privind statusul vital au fost colectate în mod riguros astfel încât datele lipsă au fost minime. În ambele studii au fost realizate analize de tipul „intențiede-trăatament”. În studiul IMPACT (n=10355), în grupul în care s-a administrat terapia triplă, mortalitatea a fost semnificativ mai scăzută comparativ cu grupul cu dublă terapie bronhodilatatoare,<sup>179</sup> iar date similare au fost obținute și în studiul ETHOS (n=8509) în varianta cu CSI în doză mai mare (dar nu și în cazul CSI în dozei mai mică).<sup>180</sup> În cele două studii nu au fost observate diferențe față de terapia cu BADLA/CSI.

Împreună, aceste rezultate sugerează un efect benefic al triplei terapii inhalatorii în doză fixă față de combinațiile duale BADLA/ACDLA în doză fixă de reducere a mortalității la pacienții cu BPOC simptomatici, cu istoric de exacerbări frecvente și/sau severe, care au primit anterior tratament de întreținere cu triplă terapie, BADLA/CSI sau unul sau două bronhodilatatoare cu durată lungă de acțiune. Studiile și analizele ulterioare vor determina dacă există și alte subgrupuri de pacienți care prezintă un beneficiu crescut în ceea ce privește supraviețuirea.

## Glucocorticoizi orali

Glucocorticoizii orali au numeroase reacții adverse, inclusiv miopatie indusă de steroizi<sup>181</sup> care poate cauza slăbiciune musculară, reducerea funcționalității musculare și insuficiență respiratorie la pacienții cu BPOC foarte severă. S-a demonstrat că administrarea glucocorticoizilor sistemici în tratamentul episoadelor acute la pacienții spitalizați sau care se prezintă la camera de gardă a redus rata de eșec terapeutic și rata recăderilor și a determinat ameliorarea funcției pulmonare și a dispneei.<sup>182</sup> În schimb, există puține studii prospective despre efectul pe termen lung al administrării de glucocorticoizi orali în BPOC stabilă.<sup>183,184</sup> Prin urmare, deși glucocorticoizii orali au un rol important în tratamentul exacerbărilor, nu au niciun rol în tratamentul cronic zilnic al BPOC, întrucât rata beneficiilor este mică în comparație cu rata ridicată a complicațiilor sistemice.

## Inhibitorii de fosfodisterază-4 (PDE4)

**Eficacitate.** Principala acțiune a inhibitorilor PDE4 este de a reduce inflamația prin inhibarea degradării AMPc la nivel intracelular.<sup>185</sup> Roflumilast este un medicament cu administrare orală, o dată pe zi, care nu are acțiune bronhodilatatoare directă. Roflumilast scade incidența exacerbărilor moderate și severe tratate cu corticosteroizi sistemici, la pacienții cu bronșită cronică, BPOC severă și foarte severă și istoric de exacerbări.<sup>186</sup> S-au constatat, de asemenea, efecte asupra funcției pulmonare în cazul asocierii roflumilast la tratamentul cu bronhodilatatoare cu durată lungă de acțiune,<sup>187</sup> la pacienții care nu obțin un control suficient cu combinații BADLA/CSI în doză fixă.<sup>188</sup> Efectul benefic al roflumilast este mai mare la pacienții cu istoric de spitalizare pentru exacerbări.<sup>189,190</sup> Nu există studii comparative directe între roflumilast și un corticosteroid inhalator.

**Reacții adverse.** Inhibitorii PDE4 au mai multe reacții adverse decât medicația inhalatorie administrată în BPOC.<sup>191</sup> Cele mai frecvente sunt diaree, senzație de greutate, scăderea apetitului alimentar, scădere ponderală, durere abdominală, tulburări ale somnului și cefalee. Reacțiile adverse au determinat într-o mare măsură

Înteruperea participării în studiile clinice. Reacțiile adverse apar precoce după inițierea tratamentului, sunt reversibile, iar incidența scade în timp dacă tratamentul continuă. În studiile controlate a fost raportat un efect de scădere ponderală inexplicabilă, în medie cu 2 kg, de aceea se recomandă monitorizarea greutății corporale pe parcursul tratamentului și evitarea administrării roflumilast la pacienții subponderali. De asemenea, roflumilast trebuie administrat cu precauție la pacienții care prezintă depresie.

## Antibiotice

Studii desfășurate cu mai mult timp în urmă au demonstrat că utilizarea *continuă*, în scop profilactic, a antibioticelor la pacienții cu BPOC, nu are niciun efect asupra frecvenței exacerbărilor<sup>192,193</sup> iar un studiu care a evaluat eficacitatea profilaxiei în lunile de iarnă, pe o perioadă de 5 ani, a arătat că nu există niciun beneficiu.<sup>194</sup> Studiile recente au arătat că utilizarea regulată a anumitor antibiotice poate reduce rata exacerbărilor.<sup>195,195</sup>

Azitromicina (în doză de 250 mg/zi sau 500 mg de 3 ori pe săptămână) sau eritromicina (în doză de 250 mg de două ori pe zi) administrată timp de 1 an la pacienții cu risc de exacerbare, a redus riscul de exacerbare în comparație cu tratamentul standard.<sup>197-199</sup> Azitromicina s-a asociat cu creșterea incidenței rezistenței bacteriene, prelungirea intervalului QTc și afectarea acuității auditive.<sup>199</sup> O analiză post-hoc a sugerat beneficii mai mici la fumătorii activi.<sup>190</sup> Nu există date privind eficacitatea și siguranța tratamentului cronic cu azitromicină în prevenirea exacerbărilor la pacienții cu BPOC, în cazul administrării pe o perioadă mai lungă de 1 an.

Puls-terapia cu moxifloxacină (400 mg/zi timp de 5 zile la fiecare 8 săptămâni) la pacienții cu bronșită cronică și exacerbări frecvente nu avut niciun efect benefic asupra ratei globale a exacerbărilor.<sup>200</sup>

## Agenți mucolitici (mucokinetici, mucoreglatori) și antioxidanți (N-acetilcisteină, carbocisteină, erdosteina)

La pacienții cu BPOC care nu primesc corticosteroizi inhalatori, tratamentul cu agenți mucolitici precum carbocisteina și N-acetilcisteina (NAC) poate reduce frecvența exacerbărilor și poate îmbunătăți ușor starea de sănătate.<sup>201-204</sup> În schimb, s-a demonstrat că erdosteina ar putea avea un efect semnificativ asupra exacerbărilor (ușoare), indiferent dacă se administrează sau nu tratament concomitent cu CSI. Din cauza heterogenității populațiilor studiate, dozelor utilizate și tratamentelor concomitente, datele disponibile în prezent nu permit identificarea cu precizie a populației țintă pentru administrarea agenților antioxidanți în BPOC.<sup>205</sup>

## Alte medicamente care pot reduce exacerbările

Datele din două studii randomizate, controlate efectuate la pacienți cu BPOC înainte de anul 2005, în care a fost investigată utilizarea medicamentelor imunoreglatoare au arătat o scădere a severității și frecvenței exacerbărilor.<sup>206,207</sup> Sunt necesare studii suplimentare pentru a evalua efectele pe termen lung ale acestui tip de tratament la pacienții care primesc terapie de întreținere în BPOC.

Recent, patru studii ample de fază 3 au fost evaluat eficacitatea anticorpului monoclonal anti-IL-5, mepolizumab<sup>208</sup> și a anticorpului cu acțiune antagonistă pe subunitatea alfa a receptorului pentru IL-5, benralizumab<sup>209</sup> la pacienți cu BPOC severă, exacerbări recurente și inflamație eozinofilică evidențiată în sângele periferic, în contextul administrării unei terapii inhalatorii agresive. Studiile au arătat reducerea cu 15-20% a ratei exacerbărilor severe, dar efectul nu a fost întotdeauna semnificativ statistic și a variat între studii și în funcție de doză. Nu s-a constatat niciun efect asupra VEMS sau scorurilor de calitate a vieții și nu a fost observată nicio relație între răspunsul la tratament și valoarea eozinofiliei în sângele periferic. O analiză *post-hoc* a datelor din studiul cu mepolizumab a arătat un beneficiu mai mare și dovezi mai concludente ale efectelor tratamentului în funcție de nivelul eozinofilei comparativ cu efectele corticosteroizilor orali administrați pentru tratamentul exacerbărilor, evidențiindu-se, astfel, posibilitatea ca această terapie să aibă un anumit rol în cazul unui subgrup de pacienți cu BPOC atent selecționați, care prezintă eozinofilia și au nevoie frecvent de corticosteroizi orali. Sunt necesare studii suplimentare pentru a investiga această posibilitate.

Nedocromil și alți modificatori de leucotriene nu au fost testați corespunzător la pacienții cu BPOC, iar dovezile disponibile în prezent nu susțin administrarea lor.<sup>210,211</sup>



Tratamentul cu anticorpi anti-TNF-alpha (influximab) la pacienții cu BPOC moderată și severă nu a demonstrat niciun beneficiu dar există date care arată posibilitatea apariției unor efecte nocive, inclusiv afecțiuni maligne și pneumonie.<sup>212</sup>

Un studiu randomizat, controlat asupra terapiei cu metoprolol, un blocant selectiv al receptorilor  $\beta_1$ , la pacienții cu BPOC moderată sau severă, fără indicație de tratament beta-blocant, a arătat că acesta nu întârzie apariția primului episod de exacerbare la pacienții cu BPOC în comparație cu grupul care a primit placebo, iar spitalizarea pentru exacerbări au fost mai frecvente la pacienții tratați cu metoprolol.<sup>213</sup> Nu există date care să susțină administrarea terapiei cu beta-blocante la pacienții cu BPOC fără indicație pentru o afecțiune cardiovasculară.

Simvastatina nu a prevenit apariția exacerbărilor la pacienții cu BPOC fără indicație de tratament cu statină pentru o afecțiune cardiovasculară sau metabolică.<sup>214</sup> În studiile observaționale la pacienții cu BPOC care au primit tratament cu statine pentru o afecțiune cardiovasculară sau metabolică a fost raportată o asociere între utilizarea terapiei cu statine și îmbunătățirea rezultatelor (inclusiv scăderea frecvenței exacerbărilor și a mortalității).<sup>215</sup>

Nu există date care să arate că suplimentele cu vitamina D au un impact pozitiv asupra exacerbărilor la pacienții neselectați.<sup>216</sup> Într-o meta-analiză, suplimentarea cu vitamina D a redus rata exacerbărilor la pacienții cu un nivel scăzut de vitamina D la momentul inițial.<sup>217</sup>

### Aspecte importante legate de administrarea inhalatorie

La administrarea unui tratament pe cale inhalatorie, nu trebuie subestimată importanța educării și pregătirii pacienților în ceea ce privește tehnica de utilizare a dispozitivului inhalator. Dispozitivele inhalatorii includ nebulizatoare, inhalatoare presurizate cu doze măsurate (MDI) fără cameră de inhalație (spacer), inhalatoare cu dispersie fină și dispozitive acționate de respirație cum sunt MDI acționate de respirație (BAI) și inhalatoare cu pulbere uscată mono-doză sau multi-doză (DPI).<sup>218</sup> În cazul DPI multi-doză, pulberea este conținută într-un rezervor sau în blistere individuale.<sup>218</sup> Nu toate clasele de medicamente inhalatorii se pot administra prin orice tip de dispozitiv inhalator. Particulele  $> 5$  micrometri ( $\mu\text{m}$ ) se acumulează cel mai probabil în orofaringe. Pentru ca medicamentul să ajungă în tractul respirator inferior și la nivelul plămânilor, dimensiunea particulelor (diametrul median al particulelor aerodinamice) trebuie să fie mică (2-5  $\mu\text{m}$ ) sau foarte mică ( $< 2$   $\mu\text{m}$ ), ceea ce influențează fracția respirabilă totală (particule  $< 5$   $\mu\text{m}$ ) precum și cantitatea de medicament și locul unde acesta se va depozita (particulele foarte mici se vor depozita spre periferie).<sup>218</sup> Studiile randomizate, controlate nu au evidențiat superioritatea niciunui dispozitiv inhalator/tip de administrare inhalatorie.<sup>218</sup> Totuși, pacienții incluși în aceste studii stăpânesc foarte bine tehnica de inhalare adecvată, fiind bine instruiți și monitorizați în acest sens și de aceea este posibil să nu fie reprezentativi pentru pacienții din practica clinică curentă. În medie, mai mult de două treimi dintre pacienți fac cel puțin o eroare de utilizare a dispozitivelor inhalatorii.<sup>219-222</sup> Datele dintr-un studiu observațional prospectiv riguros care a înrolat pacienți cu BPOC după externare au confirmat utilizarea corespunzătoare a dispozitivelor DPI la doar 23% dintre pacienți.<sup>223</sup>

Studiile observaționale au identificat o legătură semnificativă între utilizarea inadecvată a dispozitivului inhalator și controlul simptomelor la pacienții cu BPOC.<sup>220</sup> Factorii determinanți pentru tehnica inhalatorie deficitară la pacienții cu astm și BPOC includ: vârsta înaintată, utilizarea mai multor tipuri de dispozitive și lipsa instruirii cu privire la tehnica inhalatorie.<sup>224</sup> La acest tip de pacienți, instruirea îmbunătățește tehnica inhalatorie (dar nu este valabil în cazul tuturor pacienților<sup>224</sup>), în special dacă se aplică o metodă de învățare interactivă de tip „teach-back” (pacientul este rugat să arate cum trebuie folosit dispozitivul).<sup>225</sup> Este important ca pacienții să fie monitorizați permanent în ceea ce privește utilizarea corectă a dispozitivului inhalator. Lipsa inhalatoarelor de tip placebo în secțiile clinice poate constitui o limitare sau chiar o barieră în calea instruirii adecvate a pacienților în legătură cu utilizarea corectă a dispozitivelor. Încurajarea pacienților să se prezinte la clinică cu dispozitivele lor inhalatorii reprezintă o alternativă utilă. Pacienții care nu reușesc să folosească optim dispozitivul pot avea nevoie de schimbarea tipului de dispozitiv inhalator. Ajutorul oferit de farmaciști<sup>226</sup> sau de consilierii în probleme de sănătate<sup>227</sup> poate îmbunătăți tehnica inhalatorie și crește aderența la tratament a pacienților cu BPOC.

## CALEA INHALATORIE

- La administrarea unui tratament pe cale inhalatorie, nu trebuie subestimată importanța educării și pregătirii pacientului în ceea ce privește tehnica de utilizare a dispozitivului inhalator.
- Alegerea dispozitivului inhalator trebuie adaptată individual și depinde de accesibilitate, cost, medicul care prescrie tratamentul și, cel mai important, de abilitatea și preferința pacientului.
- La prescrierea unui dispozitiv inhalator este esențială oferirea instrucțiunilor și demonstrarea tehnicii inhalatorii corecte pentru a avea certitudinea că tehnica inhalatorie este adecvată, iar la fiecare consultație este necesară verificarea utilizării corecte a dispozitivului inhalator.
- Tehnica inhalatorie (și aderența la tratament) se evaluează înainte de a stabili dacă terapia curentă este insuficientă.

TABELUL 3.6

Principalele greșeli care apar în legătură cu utilizarea dispozitivelor de administrare sunt legate de debitul inhalator, durata inhalării, coordonarea, pregătirea dozei, manevra de expir înainte de inhalare și menținerea respirației după inhalarea dozei (**Tabelul 3.6**)<sup>223</sup> Există instrucțiuni de utilizare specifice fiecărui dispozitiv inhalator.<sup>218</sup> Studiile observaționale la pacienți cu BPOC au arătat că, deși tipurile de greșeli și frecvența acestora variază în funcție de caracteristicile fiecărui dispozitiv inhalator, nu există niciun dispozitiv pentru utilizarea căruia să nu fie necesare explicarea, demonstrarea tehnicii corecte de inhalare și verificarea regulată a aplicării acestei tehnici de către pacient.<sup>228-234</sup> Experții și grupurile de lucru pe baza de consens au propus strategii de alegere a dispozitivului inhalator în funcție de caracteristicile fiecărui pacient (**Tabelul 3.6**), dar niciuna dintre aceste strategii nu a fost încă testată prospectiv.<sup>218,234,235</sup> Terapia prin nebulizare nu a dovedit superioritate în comparație cu celelalte dispozitive manevrate manual la pacienții care le utilizează corect.

### Alte tratamente farmacologice

Alte tratamente farmacologice pentru pacienții cu BPOC sunt prezentate pe scurt în **Tabelul 3.7**.

## ALTE TRATAMENTE FARMACOLOGICE

### TERAPIA DE AUGMENTARE CU ALFA-1 ANTITRIPSINĂ

- Terapia de augmentare intravenoasă poate încetini evoluția emfizemului (**nivel de evidență B**).

### ANTITUSIVE

- Nu există dovezi concludente privind rolul benefic al antitusivelor la pacienții cu BPOC (**nivel de evidență C**).

### VASODILATOARE

- Vasodilatatoarele nu îmbunătățesc evoluția și pot agrava oxigenarea (**nivel de evidență B**).

TABELUL 3.7

**Terapia de augmentare cu alfa-1 antitripsină.** Abordarea evidentă pentru a încetini evoluția și progresia afectării pulmonare la pacienții cu deficit de alfa-1 antitripsină (DAAT) este creșterea (augmentarea) cantității de alfa-1 antitripsină. Această terapie este disponibilă în multe țări, dar nu în toate, încă din anii 1980. Deoarece DAAT este o boală rară, nu au fost efectuate studii clinice care să evalueze formal eficacitatea acestei terapii folosind indicii spirometrici convenționali. Totuși, au fost realizate numeroase studii observaționale care sugerează că există o reducere a degradării indicilor spirometrici la pacienții tratați față de cei fără tratament<sup>236</sup> și că această reducere are cea mai mare eficiență la pacienții cu VEMS 35-49% din valoarea prezisă.<sup>237</sup> Persoanele care nu au fumat niciodată sau foștii fumători cu VEMS 35-60% din valoarea prezisă sunt considerați cei mai potriviți pentru terapia de augmentare DAAT (**nivel de evidență B**).

Studiile care au analizat parametrii sensibili de progresie a emfizemului determinați prin imagistică CT au evidențiat un efect de protecție a țesutului pulmonar în comparație cu placebo.<sup>238-240</sup> Pe baza celui mai recent studiu, indicațiile pentru utilizarea acestei terapii au fost extinse pentru a include „pacienții care prezintă dovezi ale afectării pulmonare progresive deși au primit în pofida terapiei optimizate”. Totuși, degradarea rapidă a valorilor spirometrice nu apare sau nu persistă la toți pacienții cu DAAT, în special după renunțarea la fumat.<sup>241</sup> Întrucât scopul terapiei de augmentare este să păstreze funcția și structura pulmonară, este rezonabil ca o astfel de terapie costisitoare să fie rezervată pacienților cu dovezi de progresie continuă și rapidă a bolii după renunțarea la fumat.<sup>241</sup>

Indicația pentru terapia de augmentare cu alfa-1 antitripsină este prezența emfizemului, deși nu există criterii clare de diagnostic sau confirmare. Datele privind eficacitatea terapiei de augmentare variază în funcție de obiectivele evaluate.<sup>242</sup> Terapia de augmentare administrată intravenos a fost recomandată pacienților cu deficit de alfa-1 antitripsină și VEMS  $\leq 65\%$  din valoarea prezisă, pe baza studiilor observaționale anterioare. Cu toate acestea, pe baza rezultatelor celui mai recent studiu care a avut puterea statistică de evaluare a datelor obținute prin imagistică CT, se recomandă ca toți pacienții la care a fost evidențiată afectarea pulmonară progresivă să fie tratați similar celor cu afectare pulmonară legată de DAAT, cu VEMS  $> 65\%$ . Se recomandă discuții individuale în ceea ce privește costul terapiei și lipsa datelor legate de existența unui beneficiu major.<sup>243</sup> Limitarea principală a acestei terapii este costul foarte ridicat și lipsa disponibilității în multe țări.

**Antitusivele.** Rolul antitusivelor la pacienții cu BPOC este neconcludent.<sup>244</sup>

**Vasodilatatoarele.** Vasodilatatoarele nu au fost evaluate adecvat la pacienții cu BPOC și hipertensiune pulmonară severă/disproporționată. Oxidul nitric inhalator poate agrava schimburile gazoase din cauza reglării defectuoase a raportului ventilație-perfuzie secundare hipoxiei și este contraindicat în BPOC stabilă.<sup>245</sup> Studiile au arătat că sildenafilul nu îmbunătățește rezultatele reabilitării pulmonare la pacienții cu BPOC și determină o creștere moderată a presiunii arteriale pulmonare.<sup>246</sup> Tadalafilul nu pare să îmbunătățească capacitatea de efort sau starea de sănătate la pacienții cu BPOC și hipertensiune pulmonară ușoară.<sup>247</sup>

---

## REABILITAREA, EDUCAȚIA ȘI AUTO-MANAGEMENTUL

---

### Reabilitarea pulmonară

Reabilitarea pulmonară este definită ca „o intervenție complexă efectuată în urma unei evaluări amănunțite, urmată de stabilirea unor tratamente personalizate pentru fiecare pacient care includ, dar nu sunt limitate la, programe de exerciții fizice, educație, auto-îngrijire, cu scopul de a obține o schimbare comportamentală care să îmbunătățească condiția fizică și psihologică a persoanelor cu boală respiratorie cronică și care să promoveze aderența pe termen lung la un stil de viață sănătos”.<sup>248</sup>

Reabilitarea pulmonară trebuie să fie considerată o parte integrantă a tratamentului, care implică, de obicei, mai mulți profesioniști din domeniul sănătății pentru a asigura o acoperire optimă a multiplelor aspecte ale procesului.<sup>249</sup> Este necesară o evaluare atentă a pacienților înainte de înscrierea în programul de reabilitare, inclusiv prin identificarea obiectivelor pacientului, a nevoilor specifice de îngrijire medicală, statusului de fumător/nefumător, alimentației sănătoase, capacității de auto-îngrijire, educației medicale, statusului sănătății psihologice și circumstanțelor sociale, comorbidităților precum și capacității sau limitărilor de a face efort fizic.<sup>250-251</sup> Cele mai mari beneficii sunt obținute în urma programelor care durează între 6 și 8 săptămâni. Datele existente sugerează că nu există beneficii adiționale prin extinderea reabilitării pulmonare pe o perioadă de 12 săptămâni.<sup>251</sup> Se recomandă efectuarea supravegheată de exerciții fizice de cel puțin două ori pe săptămână, incluzând exerciții de anduranță, exerciții de tip *interval training*, exerciții de rezistență/forță; este ideal să fie incluse și exerciții pentru membrele superioare și inferioare, precum și exerciții de mers pe jos; pot fi incluse și exerciții de flexibilitate, antrenament pentru musculatura respiratorie și stimulare electrică neuro-musculară. Reabilitarea pulmonară (conținut, scop, frecvență și intensitate) trebuie să fie personalizată pentru a obține maximum de beneficii funcționale.<sup>251</sup> Dacă intervenția de reabilitare include feedback permanent (prin apeluri telefonice, bio feedback prin intermediul pedometrelor și stabilirea unor obiective de îndeplinit în mod progresiv) dar programul nu este supravegheat, aceasta nu este mai eficientă pentru îmbunătățirea capacității de efort

decât un program de mers fără feedback.<sup>252</sup> În discuția cu pacientul trebuie subliniată importanța schimbării stilului de viață pe termen lung în vederea îmbunătățirii capacității de efort și reducerii impactului psihologic al BPOC.

Beneficiile reabilitării pulmonare la pacienții cu BPOC sunt considerabile (**Tabelul 3.8**) și s-a dovedit că reabilitarea este cea mai eficientă strategie terapeutică pentru ameliorarea dispneei, stării de sănătate și pentru creșterea toleranței la efort.<sup>253</sup> Reabilitarea pulmonară este indicată la majoritatea pacienților cu BPOC; îmbunătățirea capacității funcționale de efort și a calității vieții legată de statusul de sănătate a fost demonstrată la pacienții cu BPOC indiferent de gradul de severitate a bolii, deși dovezile sunt mai importante la pacienții cu afectare moderată și severă. Există beneficii chiar și la pacienții cu insuficiență cronică hipercapnică.<sup>254</sup>

<b>REABILITAREA PULMONARĂ, AUTO-ÎNGRIJIREA ȘI TRATAMENTUL INTEGRAT ÎN BPOC</b>
<b>REABILITARE PULMONARĂ</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Reabilitarea pulmonară ameliorează dispneea, îmbunătățește starea de sănătate și crește toleranța la efort la pacienții stabili (<b>nivel de evidență A</b>).</li><li>• Reabilitarea pulmonară reduce spitalizările în rândul pacienților care au suferit recent o exacerbare (<math>\leq 4</math> săptămâni de la spitalizarea anterioară) (<b>nivel de evidență B</b>).</li><li>• Reabilitarea pulmonară poate determina ameliorarea simptomelor de anxietate și depresie (<b>nivel de evidență A</b>).</li></ul>
<b>EDUCAȚIE ȘI AUTO-ÎNGRIJIRE</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Educația neînsoțită de alte măsuri nu s-a dovedit eficientă (<b>nivel de evidență C</b>).</li><li>• Auto-îngrijirea monitorizată prin comunicarea cu un cadru medical specializat îmbunătățește starea de sănătate și reduce internările și consultațiile de urgență (<b>nivel de evidență B</b>).</li></ul>
<b>PROGRAME DE ÎNGRIJIRE INTEGRATE</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Asistența integrată și telemedicina nu au beneficii demonstrate în prezent (<b>nivel de evidență B</b>).</li></ul>
TABELUL 3.8

Reducerea saturației în oxigen indusă de efortul fizic poate constitui o problemă la pacienții cu BPOC fără hipoxemie cronică. Suplimentarea cu oxigen în perioadele de efort fizic este o practică obișnuită în cursul reabilitării pulmonare, având scopul de a permite creșterea intensității efortului fizic. O analiză sistematică din 2007 a adus puține date în sprijinul suplimentării cu oxigen pe perioada efortului fizic la pacienții cu BPOC<sup>255</sup> iar aceste dovezi au fost limitate de calitatea slabă a studiului. Rezultatele dintr-un studiu amplu randomizat, controlat,<sup>256</sup> cu design orb pentru participanți, antrenori și evaluatori, au demonstrat că antrenamentul pacienților cu BPOC și suplimentarea cu oxigen sau a unui amestec de aer comprimat pregătit din punct de vedere medical a crescut semnificativ capacitatea de efort și calitatea vieții legată de statusul de sănătate; nu s-a observat un beneficiu mai mare la administrarea de oxigen. Incidența și severitatea reacțiilor adverse au fost similare în ambele grupuri. La pacienții cu BPOC severă și oxigenoterapie pe termen lung (LTOT) la care programul de exerciții fizice se face cu oxigenare, s-a observat un interes crescut pentru utilizarea unui dispozitiv alternativ, și anume un amestec de oxigen și aer umidificat administrat intranasal cu un debit de 20-60 l/minut (HFNT). HFNT poate reduce sarcina musculaturii respiratorii și frecvența respiratorie, cu creșterea timpului expirator.<sup>257</sup> Într-un studiu randomizat, controlat administrarea HFNT pe perioada sesiunilor de antrenament, în comparație cu administrarea de oxigen simplu, nu s-a asociat cu o ameliorare mai mare a timpului de anduranță, ca rezultat primar, sau a statusului de sănătate.<sup>258</sup> S-a observat, totuși, o creștere mai mare a distanței parcurse la testul de mers de 6 minute cu HFNT. Proporția pacienților care au atins diferența minimă semnificativă clinic (MCID) în ceea ce privește timpul de anduranță și distanța parcursă la testul de mers de 6 minute a fost, de asemenea, semnificativ mai mare în cazul celor care au primit HFNT. În final, nu a existat nicio diferență semnificativă între cele două terapii din punct de vedere al gradului de satisfacție a pacienților. Este nevoie de studii suplimentare pentru a evalua eficacitatea acestui tratament.

Există date limitate legate de eficiența reabilitării pulmonare după un episod de exacerbare a BPOC, dar evaluările sistematice au arătat că, la pacienții care au avut recent o exacerbare ( $\leq 2$  săptămâni de la spitalizarea anterioară), reabilitarea pulmonară poate reduce riscul de reinternare și deces.<sup>259</sup> Totuși, inițierea terapiei de reabilitare pulmonară înainte de externare poate compromite supraviețuirea printr-un mecanism neelucidat încă.<sup>260</sup> Reabilitarea pulmonară constituie, de asemenea, una dintre cele mai bune strategii terapeutice din punct de vedere al raportului cost-eficacitate.<sup>249</sup>

Există multe provocări asociate cu reabilitarea pulmonară. Recomandarea acestei intervenții în cazurile care ar putea înregistra beneficii și inițierea și finalizarea programului de reabilitare pulmonară sunt deseori limitate din cauza lipsei de informare atât a personalului medical, cât și a pacienților, care, de multe ori, nu cunosc disponibilitatea acestui serviciu sau cu beneficiile acestuia. Durata recomandată a terapiei de reabilitare pulmonară (minim 6 săptămâni) poate constitui, de asemenea, o limitare în multe țări din cauza constrângerilor financiare ale companiilor de asigurări și/sau ale caselor naționale de asigurări de sănătate. Reabilitarea pulmonară în condiții virtuale poate reprezenta o alternativă, în combinație sau nu cu programele tradiționale de antrenament; această opțiune ar putea fi de interes în țările în care programele de reabilitare pulmonară au durata limitată la mai puțin de 4 săptămâni.<sup>261</sup> O altă provocare o constituie încurajarea practicării activității fizice regulate pe termen lung. Deși abordarea trebuie să fie personalizată, modificarea stilului de viață în vederea efectuării exercițiilor fizice a avut rezultate promițătoare demonstrând, de exemplu, potențialul de reducere a sedentarismului și de creștere a activității fizice la pacienții cu BPOC moderată și severă.<sup>262</sup> Accesibilitatea constituie o barieră în ceea ce privește participarea la programul de reabilitare, iar limitările sunt în general cauzate de localizarea geografică, cultura locală, venituri, posibilitățile de transport sau alte probleme logistice.<sup>248,263,264</sup>

Programele de reabilitare pulmonară se pot desfășura în diferite locații.<sup>248</sup> Studiile randomizate, controlate<sup>265,266</sup> au arătat că programele efectuate în ambulatoriu și cele efectuate la domiciliu sunt la fel de eficiente ca programele efectuate în spital, atât timp cât frecvența și intensitatea acestora sunt echivalente.<sup>267</sup> Există, de asemenea, dovezi că programele de reabilitare standardizate efectuate la domiciliu ameliorează dispneea la pacienții cu BPOC.<sup>268</sup> Totuși, în practica curentă, reabilitarea pulmonară tradițională, efectuată sub supraveghere, rămâne standardul de îngrijire și prima opțiune, în timp ce programul de exerciții la domiciliu rămâne o alternativă, probabil mai puțin eficientă, pentru pacienții cu BPOC care nu pot participa la programul de reabilitare pulmonară.<sup>269</sup> O altă provocare o reprezintă faptul că beneficiile reabilitării pulmonare tind să se diminueze în timp. Nu sunt disponibile date suficiente privind oportunitatea de a recomanda continuarea programelor de exerciții cu frecvență sau intensitate mai scăzute în vederea menținerii unui beneficiu pe termen lung, iar rezultatele a 11 studii randomizate, controlate au avut concluzii contradictorii în această privință. Totuși, atunci când sunt disponibile, programele de reabilitare pulmonară trebuie să aibă în vedere un stil de viață sănătos, ținând cont de preferințele, nevoile și obiectivele personale ale pacienților.<sup>251,270</sup> Reabilitarea pulmonară poate determina ameliorarea simptomelor de anxietate și depresie.<sup>271</sup>

## Educație, auto-îngrijire și tratament integrat

**Educația.** „Educarea” pacientului se realizează, de obicei, prin informații și sfaturi primite din partea cadrelor medicale, presupunându-se că acestea vor conduce la o schimbare în stilul de viață al pacientului. Deși informarea pacientului este un pas important către schimbarea stilului de viață, aceste sesiuni „didactice” de informare nu sunt suficiente pentru promovarea abilităților de auto-îngrijire. Renunțarea la fumat, utilizarea corectă a dispozitivelor inhalatorii, recunoașterea precoce a exacerbărilor, luarea deciziilor și măsurilor necesare, cunoașterea situațiilor care impun solicitarea ajutorului, intervențiile chirurgicale, luarea deciziilor în avans și alte aspecte, pot fi gestionate mai bine prin intermediul intervențiilor de auto-îngrijire. Educația personalizată și antrenamentele care țin cont de caracteristicile fiecărui caz în parte, cu scopul de a îmbunătăți funcționalitatea pe termen lung și a stimula comportamentele sănătoase pot aduce beneficii semnificative pacienților. Toate aceste aspecte sunt abordate în cadrul programelor de auto-îngrijire.

**Auto-îngrijirea.** În urma unui demers recent de tip Delphi, s-a ajuns la o definiție a conceptului de intervenție de auto-îngrijire în BPOC: „Intervenția de auto-îngrijire în BPOC reprezintă o acțiune structurată și personalizată, având adesea mai multe componente, cu scopul de a motiva, a implica și susține pacienții pentru a-și schimba în mod pozitiv stilul de viață și a dobândi abilitățile necesare pentru un control mai bun al bolii”.<sup>272</sup> Procesul necesită interacțiuni repetate între pacient și personalul medical abilitat să furnizeze intervenții de auto-îngrijire. Sunt aplicate tehnici care adresează modificări comportamentale pentru a susține motivația, încrederea și abilitățile

pacientului. Pentru facilitarea înțelegerii sunt utilizate abordări care țin cont de nivelul de educație al fiecărui pacient.<sup>272</sup>

Rezultatele analizelor sistematice au arătat că intervențiile de auto-îngrijire îmbunătățesc rezultatele la pacienții cu BPOC. Analizele Cochrane privind auto-îngrijirea în BPOC au raportat că intervențiile care includ planuri de acțiune negociate și transpuse în format fizic, cu indicații pentru pacienți în situația agravării simptomelor se asociază cu reducerea riscului de spitalizare de cauză pulmonară și a riscului de spitalizare de orice cauză. O analiză de tip Cochrane asupra intervențiilor de auto-îngrijire în BPOC care includ planuri de acțiune în caz de exacerbare a demonstrat reducerea riscului de spitalizare pentru probleme respiratorii și ameliorarea calității vieții în legătură cu starea de sănătate.<sup>273</sup> Au fost formulate ipoteze în legătură cu faptul că beneficiile asociate acestor programe de auto-îngrijire asupra stării de sănătate în BPOC ar fi contrabalansate prin creșterea mortalității.<sup>274,275</sup> Totuși, analiza de tip Cochrane și o altă meta-analiză nu au raportat niciun impact al intervențiilor de auto-îngrijire asupra mortalității globale.<sup>273,276</sup> Analiza Cochrane a descris totuși o creștere ușoară, dar semnificativă statistic, a ratei de deces de cauză respiratorie la pacienții din grupul cu intervenții de auto-îngrijire în comparație cu abordarea terapeutică standard. Totuși, autorii au subliniat că rezultatele trebuie interpretate cu precauție, întrucât pot apărea frecvent erori în stabilirea cauzelor de deces, efectul general a rezultat în două studii, iar analiza globală a arătat lipsa impactului asupra mortalității de orice. În plus, rezultatele din două studii independente cu design riguros, studiul COMET277 și studiul PIC-COPD<sup>278</sup>, au arătat că intervențiile de auto-îngrijire integrate în strategia terapeutică generală a cazului au avut potențialul de reducere a mortalității. Este posibil ca intervențiile din aceste două studii să fi promovat administrarea precoce a tratamentului adecvat în caz de exacerbare, ceea ce a prevenit, probabil, apariția unor complicații cu potențial letal.

Un studiu controlat și randomizat a arătat că implementarea unui program cuprinzător de 3 luni pentru îmbunătățirea auto-îngrijirii pe termen lung la *pacienții recent externati din spital*, cu exacerbări BPOC, a avut ca rezultat creșterea de aproape două ori a ratei de spitalizare și prezentare la camera de gardă într-un interval de 6 luni. Aceste date sugerează că strategiile de auto-îngrijire la pacienții recent spitalizați pot conduce la creșterea utilizării serviciilor de sănătate în comparație cu terapia standard.<sup>279</sup>

Există în continuare probleme legate de aplicarea uniformă și coerentă a intervențiilor, de specificul intervențiilor și al pacienților, de timpii de urmărire și de măsurile luate pentru obținerea rezultatelor, care fac dificilă generalizarea în practica clinică curentă. Este, de asemenea, dificil de formulat recomandări clare în legătură cu cele mai eficiente formule ale intervențiilor de auto-îngrijire în BPOC din cauza ratei mari de heterogenitate a studiilor, a lipsei unei definiții precise a componentelor auto-îngrijirii (de ex., abilități învățate) și a măsurilor de evaluare a aderenței. Recenta definiție conceptuală se adresează tocmai acestor deficiențe. De exemplu, se menționează în definiție că: „Procesul necesită interacțiuni repetate între pacient și profesioniștii din domeniul sănătății abilitați în a furniza intervenții de auto-îngrijire“. Instruirea adecvată în domeniul sănătății este importantă pentru îmbunătățirea acestor abilități. Un studiu realizat la pacienți cu BPOC internați pentru exacerbare a arătat că efectele pozitive ale unui program de *antrenament medical* asupra reducerii riscului de spitalizare și vizite la camera de gardă<sup>280</sup> se observă încă din momentul externării. În plus, acest studiu randomizat a arătat că instruirea medicală furnizată de un cadru medical specializat în terapia respiratorie sau de o asistentă medicală poate îmbunătăți abilitățile de auto-îngrijire ale pacienților, fapt demonstrat de îmbunătățirea semnificativă a scorului la Chestionarul pentru bolile respiratorii cronice (*Chronic Respiratory Disease Questionnaire*).<sup>281</sup>

**Programe de îngrijire integrată.** BPOC este o afecțiune complexă care necesită implicare și colaborare multidisciplinară. În principiu, utilizarea unui program organizat și standardizat care să stabilească punerea în practică a diverselor componente, ar trebui să eficientizeze furnizarea serviciilor de sănătate, dar dovezile în această privință sunt împărțite. O meta-analiză a unor studii de mici dimensiuni a arătat că un program de îngrijire integrată a îmbunătățit mai multe rezultate clinice, dar nu și mortalitatea.<sup>282</sup> Pe de altă parte, rezultatele unui studiu multicentric amplu, realizat la pacienți din centre de asistență medicală primară în cadrul unui sistem de sănătate bine organizat, nu au confirmat aceste concluzii.<sup>283</sup> În plus, intervențiile integrate furnizate prin intermediul telemedicinei nu au demonstrat efecte semnificative.<sup>284,285</sup> Concluzia practică este că asistența medicală bine organizată este importantă, dar este posibil ca limitele stricte ale unui program standardizat să nu prezinte niciun avantaj. În plus, programele de îngrijire integrată trebuie personalizate în concordanță cu severitatea bolii și cu înțelegerea medicală a fiecărui pacient.

# TRATAMENT SUPORTIV, PALIATIV, ÎN STADIILE TERMINALE ȘI ÎN INSTITUȚII DE ASISTENȚĂ SOCIALĂ

## Controlul simptomelor și îngrijirea paliativă

Îngrijirea paliativă este un concept larg care vizează atât controlul simptomelor cât și managementul pacienților aflați în stadii terminale ale bolii și cu speranță de viață mică. Scopul îngrijirii paliative este prevenirea și ameliorarea suferinței și asigurarea celei mai bune calități posibile a vieții pentru pacienți și familiile acestora, indiferent de stadiul bolii sau de necesitatea altor tratamente.<sup>286</sup> BPOC este o afecțiune dominată de simptomatologie, cu manifestări multiple, cum sunt fatigabilitatea, dispneea, depresia, anxietatea, insomnia, care necesită tratamente paliative simptomatice. Există date care atestă că îngrijirile paliative sunt mai puțin disponibile pentru pacienții cu BPOC în comparație cu pacienții cu cancer pulmonar.<sup>287,288</sup> Îngrijirea paliativă trece dincolo de modelul tradițional de furnizare a unui tratament medicamentos pentru boală, având scopul de a susține intervențiile legate de ameliorarea calității vieții, optimizarea funcționării, luarea deciziilor legate de îngrijirea în stadii terminale și acordarea suportului emoțional și spiritual pacienților și familiilor acestora.<sup>286</sup> Abordarea paliativă este esențială în contextul îngrijirii în stadii terminale, precum și în instituții de asistență socială (un model de asigurare a îngrijirii pentru pacienții aflați în stadii terminale ale bolii și cu speranță de viață mai mică de 6 luni). Echipele medicale specializate în îngrijiri paliative sunt disponibile pentru pacienții spitalizați.<sup>289</sup> Disponibilitatea tratamentului paliativ pentru pacienții tratați în ambulatoriu este mai mică și s-a dovedit că ameliorează calitatea vieții, reduce simptomatologia și chiar prelungeste supraviețuirea la pacienții cu neoplasm pulmonar în stadiu avansat.<sup>288</sup>

## Terapii relevante pentru toți pacienții cu BPOC

Chiar și atunci când primesc tratamente medicale optimale mulți pacienți cu BPOC prezintă în continuare dispnee supărătoare, capacitate scăzută de efort, fatigabilitate și simptome de panică, anxietate și depresie.<sup>264</sup> Unele simptome pot fi ameliorate de o gamă largă de terapii paliative, care în trecut erau rezervate pentru pacienții în stadii terminale.

**Tratamentul paliativ al dispneei.** Opiaceele,<sup>290-292</sup> stimularea electrică neuromusculară (SENM),<sup>292,293</sup> fizioterapia prin vibrația peretelui toracic<sup>292</sup> și utilizarea ventilatoarelor care stimulează formarea curenților de aer<sup>292,294,295</sup> pot ameliora dispneea. Morfina cu acțiune imediată a crescut timpul de anduranță la efort la mai mult de jumătate din pacienții cu BPOC în stadiu avansat, deși sunt necesare mai multe studii pentru a determina caracteristicile pacienților care răspund la această procedură.<sup>296</sup> Suplimentarea cu oxigen poate aduce unele beneficii chiar dacă pacienții nu sunt hipoxemici ( $SpO_2 > 92\%$ ).<sup>297</sup> Reabilitarea pulmonară este eficientă iar în unele cazuri severe, ventilația non-invazivă poate, de asemenea, ameliora dispneea pe timpul zilei. Acupunctura și presopunctura sunt alte metode de tratament non-farmacologic în BPOC avansată, care pot ameliora dispneea și crește calitatea vieții.<sup>298</sup> Abordarea eficientă a dispneei refractare cuprinde servicii multidisciplinare de îngrijiri paliative și suport respirator.<sup>299</sup>

Nu există date în ceea ce privește un eventual efect benefic al administrării benzodiazepinelor<sup>300</sup> și nu există suficiente dovezi pentru a recomanda terapia prin stimulare auditivă distractivă (muzică), relaxare, consiliere și suport emoțional, cu sau fără aplicarea unor tehnici respiratorii de relaxare sau psihoterapie.<sup>301</sup>

**Suport nutrițional.** IMC scăzut și, în special, procentul scăzut de masă corporală non-grasă, se asociază cu prognostic nefavorabil la pacienții cu BPOC.<sup>302</sup> La pacienții cu BPOC și malnutriție, suplimentele alimentare favorizează creșterea semnificativă în greutate, cu îmbunătățirea importantă a forței musculaturii respiratorii și a calității vieții legate de starea de sănătate.<sup>303</sup> Suplimentele alimentare cu proprietăți antioxidante (vitamina C, vitamina E, zinc și seleniu) ameliorează deficitul de antioxidanți, cresc forța mușchilor cvadricepși și nivelul total de proteine serice, dar fără creșterea suplimentară a anduranței mușchilor cvadricepși. Suplimentele alimentare și-au dovedit eficiența doar în cazul pacienților subnutriți prin îmbunătățirea semnificativă a rezultatelor la testul de mers de 6 minute, a forței musculaturii respiratorii și a stării de sănătate.<sup>304</sup> Intervențiile de suport nutrițional cu durata de 12 luni la pacienții cu forță musculară epuizată nu au avut efect asupra capacității fizice, dar activitatea fizică a fost semnificativ mai mare.<sup>305</sup>

**Panică, anxietate și depresie.** Cauzele simptomelor de anxietate și depresie la pacienții cu BPOC sunt multifactoriale și includ factori comportamentali, sociali și biologici.<sup>306</sup> Reabilitarea pulmonară poate ajuta la ameliorarea simptomelor de anxietate. Eficacitatea tratamentului antidepresiv la pacienții cu BPOC nu a fost demonstrată în mod concludent, probabil din cauza problemelor de metodologie apărute în studiile publicate. Terapia cognitiv-comportamentală și intervențiile de tip minte-corp (de ex., terapiile care au la bază conceptul de mindfulness, yoga, tehnicile de relaxare) pot reduce anxietatea și depresia; intervențiile de tip minte-corp pot ameliora, de asemenea, parametri fizici cum sunt funcția pulmonară, dispneea, capacitatea de efort sau fatigabilitatea la pacienții cu BPOC care prezintă tulburări psihologice.<sup>307</sup>

**Fatigabilitatea.** Fatigabilitatea din BPOC poate fi ameliorată prin educație și intervenții de auto-îngrijire, reabilitare pulmonară, suport nutrițional și intervenții de tip minte-corp.<sup>308</sup>

### Stadiul terminal și instituții de asistență socială

La mulți pacienți cu BPOC, evoluția bolii este marcată de declinul progresiv al stării de sănătate și de agravarea simptomatologiei, punctate de episoade acute de exacerbare asociate cu un risc crescut de deces.<sup>309</sup> Deși ratele de mortalitate consecutive spitalizărilor pentru exacerbări BPOC sunt în scădere,<sup>310</sup> totuși acestea variază între 23%<sup>311</sup> și 80%<sup>312</sup>. Insuficiența respiratorie progresivă, bolile cardiovasculare, afecțiunile maligne și alte afecțiuni constituie cauza principală de deces la pacienții cu BPOC spitalizați pentru un episod de exacerbare.<sup>312</sup> În studiile calitative, în plus față de suferința asociată simptomelor, pacienții cu BPOC și familiile acestora descriu nevoia pentru o înțelegere mai bună a afecțiunii lor, precum și a impactului psihologic asociat cu BPOC și cu decesul cauzat de această boală.<sup>313</sup> Îngrijirea paliativă este un concept larg care include abordări legate de controlul simptomelor, dar și de managementul pacienților aflați în stadii terminale. Tratamentul paliativ, îngrijirea din stadiile terminale și în instituții de asistență socială reprezintă componente importante ale tratamentului pacienților cu BPOC în stadiu avansat.

Îngrijirea în stadiile terminale trebuie să includă, de asemenea, discuții cu pacienții și familiile acestora în legătură cu opinia acestora despre resuscitare, instrucțiuni în legătură cu aceasta și dorințele legate de locul decesului.<sup>314</sup> La nivel individual, estimarea supraviețuirii la 6 luni a pacienților cu BPOC este nerealistă și, de aceea, inițierea cât mai precoce a discuțiilor despre aceste aspecte este importantă, alături de îngrijirea suportivă stadializată.<sup>315</sup> Spitalizarea poate fi ocazia inițierii discuțiilor legate de planificarea îngrijirilor avansate. Pacienții și familiile acestora trăiesc cu incertitudinea momentului decesului și teama că decesul va fi cauzat de agravarea dispneei și senzației de sufocare.<sup>316</sup> O bună planificare în avans a tratamentului adecvat poate reduce anxietatea pacienților și a familiilor acestora, prin discuțiile despre deces și prin oferirea de sprijin emoțional. De asemenea, se pot asigura astfel că îngrijirea se va face conform dorințelor lor, evitându-se astfel abordări invazive necesare, nedorite și costisitoare.<sup>317,318</sup>

#### ÎNGRIJIRI PALIATIVE, ÎN STADIILE TERMINALE ȘI ÎN INSTITUȚII DE ASISTENȚĂ SOCIALĂ ÎN BPOC

- Opioidele, electrostimularea neuromusculară, oxigenoterapia și utilizarea ventilatoarelor pot ameliora dispneea (**nivel de evidență C**).
- La pacienții malnutriți, suplimentele nutriționale pot îmbunătăți forța musculaturii respiratorii și starea generală de sănătate (**nivel de evidență B**).
- Fatigabilitatea poate fi redusă prin educația privind tehnicile de auto-îngrijire, reabilitare pulmonară, suport nutrițional și intervenții de tip minte-corp (**nivel de evidență B**).

TABELUL 3.9

La pacienții cu boală în stadiu foarte avansat sau în stadiu terminal, instituțiile de asistență socială pot oferi suport suplimentar. Aceste instituții se ocupă de obicei de pacienții cu dizabilități severe sau simptomatologie intensă și pot oferi servicii de îngrijire la domiciliul pacientului sau într-o unitate medicală, în secții dedicate sau în alte instituții cum sunt spitalele sau căminele de bătrâni. Organizațiile de tipul *National Hospice and Palliative Care Organization*<sup>319</sup> asigură consiliere anumitor pacienți cu afecțiuni non-maligne cum este BPOC,



pentru a putea accesa serviciile acestor centre de îngrijire (de exemplu, dispnee invalidantă de repaus care nu răspunde la bronhodilatatoare și progresia bolii în stadii avansate demonstrată prin creșterea numărului de spitalizări sau prezentări la camera de gardă).<sup>287,288</sup> Aceste ghiduri pun în discuție dificultatea de a anticipa cu acuratețe prognosticul la pacienții cu BPOC avansată, dar admit nevoia asigurării unor servicii în instituții de asistență socială în unele cazuri.<sup>286</sup> Aspectele esențiale în ceea ce privește îngrijirea paliativă în stadiul terminal și în instituții de asistență socială în BPOC sunt sintetizate în **Tabelul 3.9**.

## ALTE TRATAMENTE

### Oxigenoterapie și suport ventilator

**Oxigenoterapie.** Administrarea de oxigen pe termen lung (>15 ore pe zi) la pacienții cu insuficiență respiratorie cronică a demonstrat creșterea supraviețuirii la pacienții cu hipoxemie severă de repaus.<sup>320</sup> Oxigenoterapia pe termen lung nu prelungeste intervalul de timp până la deces sau până la momentul primei spitalizări și nu are beneficii susținute pentru niciunul dintre aspectele evaluate la pacienții cu BPOC stabilă și desaturare moderată a oxigenului arterial în repaus sau la efort.<sup>321</sup> Dispneea poate fi ameliorată la pacienții cu BPOC fără hipoxemie sau cu hipoxemie ușoară, dar nu reprezintă o indicație de oxigenoterapie la domiciliu dacă nevoia de oxigen apare doar în timpul efortului fizic; totuși, studiile nu au arătat o ameliorare a dispneei în viața de zi cu zi și niciun beneficiu asupra calității vieții asociate cu starea de sănătate (**Tabelul 3.10**).<sup>321,322</sup> Datele din studii sunt contradictorii, dar cele mai multe nu au demonstrat apariția modificărilor.<sup>323</sup>

Deși călătoria cu avionul este sigură pentru majoritatea pacienților cu insuficiență respiratorie cronică și oxigenoterapie pe termen lung,<sup>324</sup> pacienții trebuie să prezinte, în mod ideal, o valoare a PaO<sub>2</sub> în timpul zborului de cel puțin 6,7 kPa (50 mmHg). Studiile au indicat că acest nivel poate fi obținut la pacienții cu hipoxemie moderată și severă la nivelul mării prin suplimentarea oxigenului cu 3 l/min pe canulă nazală sau cu 31% pe mască facială Venturi.<sup>325</sup> Pacienții cu saturație de oxigen peste 95% în repaus și saturație peste 84% la testul de mers de 6 minute, pot călători fără să fie evaluați suplimentar,<sup>326</sup> deși este important de subliniat că valoarea oxigenării de repaus la nivelul mării nu exclude posibilitatea unei hipoxemii severe în timpul călătoriei cu avionul.<sup>324</sup> O atenție deosebită trebuie acordată comorbidităților care afectează oxigenarea tisulară (de ex., afecțiuni cardiace, anemie). De asemenea, mersul de-a lungul culoarului în avion, poate agrava hipoxemia.<sup>327</sup>

### Suportul ventilator

**În timpul exacerbărilor BPOC.** Ventilația non-invazivă (VNI) sub forma ventilației non-invazive cu presiune pozitivă (VNPP) este standardul terapeutic pentru reducerea morbidității și mortalității la pacienții spitalizați pentru exacerbare BPOC și insuficiență respiratorie acută<sup>328-331</sup> (consultați și **Capitolul 5**).

**Pacient stabil.** La pacienții care prezintă atât BPOC cât și sindrom de apnee în somn de tip obstructiv există beneficii clare ale suportului ventilator cu presiune continuă pozitivă la nivelul căilor respiratorii (cPAP) de creștere a supraviețuirii și scădere a riscului de spitalizare.<sup>332</sup>

Utilizarea cronică a VNPP la domiciliu pentru tratarea pacienților cu insuficiență respiratorie acută sau cronică după spitalizare este contradictorie, iar rezultatele pot fi influențate de hipercapnia persistentă.<sup>333</sup> Într-un studiu prospectiv, randomizat, controlat, multicentric (realizat în 13 centre), care a înrolat pacienți cu BPOC (n = 116) cu hipercapnie persistentă (PaCO<sub>2</sub> > 53 mmHg) la 2-4 săptămâni de la externare după o exacerbare, au fost comparate efectele ventilației non-invazive (VNI) plus oxigenoterapie la domiciliu cu administrarea de oxigen la domiciliu fără alte intervenții suplimentare în ceea ce privește timpul până la următoarea spitalizare sau deces.<sup>333</sup> Pacienții cu IMC > 35 kg/m<sup>2</sup>, cu sindrom de apnee în somn de tip obstructiv sau alte cauze de insuficiență respiratorie nu au fost incluși în studiu. Din 2021 de pacienți investigați doar 124 (6%) au fost eligibili. Rezultatele au arătat că adăugarea VNI la oxigenoterapie la domiciliu a crescut semnificativ timpul până la următoarea spitalizare sau până la deces pe parcursul a 12 luni.<sup>333</sup> O revizuire sistematică și o meta-analiză a acestor studii a confirmat că VNI scade riscul de spitalizare și deces. Nu este clar care sunt subgrupurile optime de pacienți (fie din punct de vedere al istoricului de spitalizări recente sau al PaCO<sub>2</sub>) pentru această terapie.<sup>331</sup>

În două studii retrospective<sup>334,335</sup> și două din trei studii randomizate, controlate<sup>333,336-339</sup> a fost raportată scăderea ratei de reinternare și creșterea supraviețuirii la pacienții care au primit VNPP după externare. Două studii au demonstrat reducerea mortalității și a ratei de spitalizare, în timp ce datele dintr-un alt studiu nu au arătat niciun beneficiu al VNPP asupra supraviețuirii. Există mai mulți factori care ar putea explica aceste discrepanțe: diferențele în selectarea pacienților, efectuarea unor studii fără putere statistică corespunzătoare, setări ale VNPP care nu au permis efectuarea unei ventilări adecvate și complianța redusă la VNPP.<sup>340</sup> Dacă se recomandă VNPP, aceasta trebuie instituită și monitorizată de personalul familiarizat cu procedura și cu dispozitivele folosite.<sup>341,342</sup> La pacienții cu BPOC și sindrom de apnee în somn de tip obstructiv există beneficii clare asociate cu utilizarea dispozitivelor cu presiune pozitivă continuă în căile aeriene (cPAP) atât de îmbunătățire a supraviețuirii, cât și de reducere a riscului de spitalizare.<sup>332</sup>

## OXIGENOTERAPIE ȘI SUPORT VENTILATOR ÎN BPOC STABIL

### OXIGENOTERAPIA

- Administrarea de oxigen pe termen lung îmbunătățește rata de supraviețuire a pacienților cu hipoxemie arterială cronică de repaus (**nivel de evidență A**).
- La pacienții cu BPOC stabil și desaturare arterială moderată în repaus sau la efort, prescrierea de oxigen pe termen lung nu prelungeste timpul până la prima internare sau deces și aduce beneficii de durată pentru starea de sănătate, funcția pulmonară și distanța parcursă la testul de mers de 6 minute (**nivel de evidență A**).
- Dovada oxigenării în repaus la nivelul mării nu exclude apariția hipoxemiei severe în timpul călătoriilor cu avionul (**nivel de evidență C**).

### SUPPORTUL VENTILATOR

- NPP poate îmbunătăți rata de supraviețuire fără spitalizare la anumiți pacienți, după o spitalizare recentă, în special la cei cu hipercapnie persistentă diurnă pronunțată ( $\text{PaCO}_2 \geq 52$  mmHg) (**nivel de evidență B**).

TABELUL 3.10

## TRATAMENTE INTERVENȚIONALE

### Intervenții chirurgicale

**Intervenția chirurgicală de reducere a volumului pulmonar (LVRS).** LVRS este un procedeu chirurgical de rezecare a unor părți din plămân pentru a reduce hiperinflația,<sup>343</sup> crescând astfel eficiența mecanică a musculaturii respiratorii de generare a presiunii.<sup>344,345</sup> LVRS crește presiunea reculului elastic pulmonar, îmbunătățind astfel fluxul respirator și reducând exacerbările.<sup>346,347</sup> Într-un studiu controlat și randomizat care a inclus pacienți cu emfizem sever, localizat în lobi superiori și capacitate de efort scăzută post-reabilitare, LVRS a crescut supraviețuirea în comparație cu tratamentul medicamentos.<sup>348</sup> La pacienți cu caracteristici similare, cu capacitate de efort crescută post-reabilitare pulmonară, nu s-a evidențiat nicio diferență după LVRS în ceea ce privește supraviețuirea, deși starea de sănătate și capacitatea de efort s-au îmbunătățit. S-a demonstrat că LVRS se asociază cu o rată mai mare de deces decât tratamentul medicamentos la pacienții cu emfizem sever și  $\text{VEMS} \leq 2\%$  din valoarea prezisă și care asociază fie emfizem difuz evidențiat prin imagistica CT de înaltă rezoluție, fie  $\text{DLCO} \leq 20\%$  din valoarea prezisă.<sup>349</sup> O analiză prospectivă a costurilor a evidențiat faptul că LVRS are un cost crescut în comparație cu programele de sănătate care nu includ intervenții chirurgicale.<sup>350</sup>

**Bulectomia.** Bulectomia este un procedeu chirurgical mai vechi care se aplică în cazul emfizemului bulos. Îndepărtarea unei bule mari de emfizem la nivelul căreia nu au loc schimburi gazoase și care este sau a fost generatoare de complicații, reduce presiunea asupra parenchimului pulmonar adiacent. La pacienți selecționați, cu țesut pulmonar subiacent relativ bine conservat, bulectomia poate ameliora dispneea, funcția pulmonară și toleranța la efort.<sup>351</sup> Hipertensiunea pulmonară, hipercapnia și emfizemul sever nu reprezintă contraindicații absolute pentru efectuarea bulectomiei.

**Transplantul pulmonar.** În cazul anumitor pacienți atent selecționați, cu BPOC foarte severă, transplantul pulmonar a demonstrat ameliorarea stării de sănătate și a capacității funcționale dar nu și prelungirea supraviețuirii.<sup>351-353</sup> Peste 70% dintre cazurile de transplant pulmonar la pacienții cu BPOC reprezintă intervenții bilaterale; în 30% din cazuri, transplantul a fost unilateral.<sup>354</sup> Transplantul pulmonar bilateral s-a asociat cu o supraviețuire mai mare decât transplantul pulmonar unilateral la pacienții cu BPOC, în special la cei cu vârsta < 60 ani.<sup>355</sup> Durata medie de supraviețuire după transplant pulmonar la toți pacienții cu BPOC a crescut la 5,5 ani; este de 7 ani la pacienții care au beneficiat de transplant pulmonar bilateral și 5 ani la cei cu transplant pulmonar unilateral.<sup>354</sup>

Transplantul pulmonar este limitat de lipsa de donatori și de costuri. Complicațiile cele mai frecvente la pacienții cu BPOC după transplant pulmonar sunt rețetul acut de organ, bronșiolita obliterantă, infecțiile cu germeni oportuniști și afecțiunile limfoproliferative.<sup>356</sup>

### Tehnici bronhoscopice nechirurgicale de reducere a hiperinflației în emfizemul sever

Având în vedere morbiditatea și mortalitatea asociate cu LVRS, au fost luate în considerare metode mai puțin invazive, bronhoscopice, de reducere a volumului pulmonar.<sup>357</sup> Acestea includ proceduri bronhoscopice diferite.<sup>357</sup> Deși există diferențe considerabile între aceste proceduri, scopul lor comun este de a reduce volumul toracic și de a îmbunătăți mecanica musculaturii respiratorii, a cutiei toracice și a plămânilor.

Studiile prospective au arătat că utilizarea stenturilor bronșice nu este eficientă.<sup>358</sup> Un studiu multicentric care a evaluat efectele aplicării unui tisular la nivel pulmonar în vederea reducăției pulmonare a fost întrerupt prematur; deși studiul a raportat beneficii semnificative în legătură cu anumii parametri fiziologici, procedura intervențională a fost asociată cu morbiditate și mortalitate semnificative.<sup>359</sup>

Rezultatele unui studiu amplu prospectiv, randomizat, controlat, multicentric, care a evaluat implantul de valvă endobronșică au arătat ameliorarea semnificativă a VEMS și îmbunătățirea distanței parcurse la testul de mers de 6 minute în comparație cu terapia de control, la 6 luni după intervenție.<sup>360</sup> Totuși, amploarea ameliorării observate nu a fost semnificativă clinic. Ulterior, a fost studiată eficiența aceluiași tip de valvă endobronșică la pacienți cu emfizem heterogen<sup>361</sup> sau cu emfizem heterogen și omogen<sup>362</sup>, cu rezultate mixte. Un studiu a arătat o creștere nesemnificativă a VEMS median la 3 luni de la implantarea valvei, dar acest fapt a fost atribuit amplasării valvei la pacienți care prezentau ventilație colaterală interlobară.<sup>361</sup> Datele dintr-un alt studiu au evidențiat o creștere semnificativă la 6 luni a VEMS și a distanței parcurse la testul de mers de 6 minute la pacienți selecționați, care nu prezentau ventilație colaterală interlobară, în comparație cu grupul de control.<sup>362</sup> Evenimentele adverse asociate implantului de valvă endobronșică, în ambele studii, au inclus pneumotorax, îndepărtarea valvei sau schimbarea valvei.<sup>362</sup> Pacienții cu emfizem heterogen au avut un beneficiu mai mare decât cei cu emfizem omogen.<sup>362</sup> Un studiu randomizat, controlat, care a comparat implantul de valvă endobronșică cu terapia obișnuită doar la pacienții cu emfizem omogen și fără ventilație colaterală interlobară, a demonstrat ameliorarea VEMS, creșterea distanței de mers la testul de 6 minute și îmbunătățirea stării de sănătate la 6 luni, cu obținerea reducerii lobare vizate la 97% dintre pacienți, măsurată prin volumetrie CT (reducere medie 1195 ml).<sup>363</sup> Un studiu amplu, randomizat, controlat, multicentric, asupra implantului de valvă endobronșică la pacienții cu emfizem heterogen și cu ventilație colaterală foarte scăzută sau fără ventilație colaterală, a evidențiat beneficii importante semnificative clinic în comparație cu terapia standard, în ceea ce privește funcția pulmonară, dispneea, capacitatea de efort și calitatea vieții pe o perioadă de cel puțin 12 luni după procedură.<sup>364</sup> Pneumotoraxul a fost observat la 26,6% dintre pacienții cu implant de valvă, de obicei în primele 72 ore de la implant (76%).<sup>363-365</sup> Un alt studiu amplu, randomizat, controlat, multicentric, care a evaluat un tip diferit de valvă endobronșică la pacienți selecționați pentru tratament lobar țintit, pe baza integrității fisurilor pulmonare evaluată prin imagistică CT de înaltă rezoluție, a arătat o creștere semnificativă a valorii medii a VEMS față de valoarea inițială (0,101 litri) și o diferență de 25,7% a ratei de răspuns a VEMS (îmbunătățire  $\geq 15\%$ ) față de grupul de control. Aceste beneficii au persistat după 12 luni. Grupul tratat cu implant de valvă endobronșică a prezentat, de asemenea, o reducere semnificativă a hiperinflației și dispneei. S-a observat și îmbunătățirea calității vieții și a stării de sănătate. Similar cu studiile anterioare, pneumotoraxul a survenit la 25,5% dintre pacienții tratați prin implant de valvă endobronșică; majoritatea cazurilor de pneumotorax au survenit în primele 3 zile după procedură, pe perioada medie de spitalizare. Apariția precoce a pneumotoraxului la grupul tratat cu implant de valvă endobronșică a fost, cel mai probabil, rezultatul modificărilor în conformația plămânului cauzate de

reducerea acută de volum la nivelul lobilor emfizematoși care au constituit ținta terapiei, ceea ce a declanșat o expansiune lobară ipsilaterală rapidă, aceasta fiind un indicator al succesului ocluziei lobului țintit la pacienții cu fisuri pulmonare intacte sau fără ventilație colaterală.<sup>366</sup> Apariția pneumotoraxului subliniază necesitatea ca medicul intervenționist care efectuează procedura să aibă competență în managementul complicațiilor procedurale.<sup>366</sup> Totuși, după perioada post-procedurală, pacienții tratați prin implant de valvă endobronșică au avut un număr mai mic de exacerbări și episoade de insuficiență respiratorie în comparație cu grupul tratat cu terapie standard. O comparație între beneficiile tratamentului și complicațiile asociate implantului de valvă endobronșică față de LVRS, a arătat beneficii comparabile ale ambelor proceduri dar mai puține complicații în cazul implantului de valvă endobronșică.<sup>364</sup> Implantul de valvă endobronșică este în prezent disponibil clinic și aprobat în multe țări pentru tratamentul pacienților cu fisuri pulmonare intacte sau lipsa ventilației colaterale.<sup>364,367,368</sup>

Alte tehnici bronhoscopice de reducere a volumului pulmonar nu sunt dependente de prezența fisurilor intacte ale plămânului sau de absența ventilației colaterale. Într-un studiu prospectiv, randomizat, controlat, ablația termică cu vapori, țintită, a mai multor segmente pulmonare afectate a avut efecte semnificative la nivel clinic și din punct de vedere statistic în ameliorarea funcției pulmonare și îmbunătățirea stării de sănătate la 6 luni. Exacerbările BPOC sunt cele mai severe reacții adverse. Persistența acestor beneficii a fost ulterior confirmată și la vizita de studiu de 12 luni.<sup>369,370</sup> Această terapie are o disponibilitate clinică limitată.

Două studii multicentrice au evaluat implantarea de bobine pulmonare de nitinol în comparație cu terapia standard din punct de vedere al distanței parcurse la testul de mers de 6 minute, al funcției pulmonare și stării de sănătate la pacienții cu emfizem avansat, omogen și heterogen. În ambele studii a fost raportată o creștere a distanței de mers la grupul cu implant de bobine pulmonare față de grupul de control și o îmbunătățire ușoară a VEMS și a calității vieții măsurată cu chestionarul *St. George's Respiratory Questionnaire*.<sup>371,372</sup> Complicațiile majore au inclus pneumonie, pneumotorax, hemoptizie și exacerbări BPOC mai frecvente în grupul cu implant de bobină. Această terapie are o disponibilitate clinică limitată.

Sunt necesare date suplimentare pentru a putea stabili care este cea mai bună procedură de reducere bronhoscopică a volumului pulmonar la pacienții fără integritatea fisurilor pulmonare sau care prezintă ventilație colaterală și de perfecționare a procedurii în vederea reducerii complicațiilor și îmbunătățirii rezultatelor pe termen lung.<sup>372</sup>

În **Tabelul 3.11** sunt sintetizate principalele aspecte legate de terapia intervențională.

<b>TERAPIA INTERVENȚIONALĂ ÎN BPOC STABILĂ</b>	
<b>INTERVENȚIA CHIRURGICALĂ DE REDUCERE A VOLUMULUI PULMONAR</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Intervenția chirurgicală de reducere a volumului pulmonar îmbunătățește rata de supraviețuire la pacienții cu emfizem sever localizat în lobii superiori și capacitate de efort scăzută post-reabilitare (<b>nivel de evidență A</b>).</li> </ul>	
<b>BULECTOMIA</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>La pacienți selectați, bulectomia este asociată cu reducerea dispneei, îmbunătățirea funcției pulmonare și a toleranței la efort (<b>nivel de evidență C</b>).</li> </ul>	
<b>TRANSPLANTUL</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>La pacienții cu BPOC foarte severă selectați corespunzător, s-a demonstrat că transplantul pulmonar îmbunătățește calitatea vieții și capacitatea funcțională (<b>nivel de evidență C</b>).</li> </ul>	
<b>INTERVENȚIILE BRONHOSCOPICE</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>La pacienții selectați cu emfizem în stadiu avansat, intervențiile bronhoscopice reduc volumul pulmonar de la finalul expirului și îmbunătățesc toleranța la efort, starea de sănătate și funcția pulmonară la 6-12 luni după tratament. Valve endobronșice (<b>nivel de evidență A</b>); Bobine pulmonare (<b>nivel de evidență B</b>); Ablația termică cu vapori (<b>nivel de evidență B</b>).</li> </ul>	
TABELUL 3.11	

## REFERINȚE

1. van Eerd EA, van der Meer RM, van Schayck OC, Kotz D. Smoking cessation for people with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; (8): CD010744.
2. Frazer K, Callinan JE, McHugh J, et al. Legislative smoking bans for reducing harms from secondhand smoke exposure, smoking prevalence and tobacco consumption. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 2: CD005992.
3. The Tobacco Use and Dependence Clinical Practice Guideline Panel. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: A US Public Health Service report. *JAMA* 2000; **283**(24): 3244-54.
4. van der Meer RM, Wagena EJ, Ostelo RW, Jacobs JE, van Schayck CP. Smoking cessation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (2): CD002999.
5. U.S. Public Health Service. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: 2008 update. A U.S. Public Health Service report. *Am J Prev Med* 2008; **35**(2): 158-76.
6. Okuyemi KS, Nollen NL, Ahluwalia JS. Interventions to facilitate smoking cessation. *Am Fam Physician* 2006; **74**(2): 262-71.
7. Fiore MC, Bailey WC, Cohen SJ. Smoking Cessation: information for specialists. Rockville, MD; 1996.
8. Lee PN, Fariss MW. A systematic review of possible serious adverse health effects of nicotine replacement therapy. *Arch Toxicol* 2017; **91**(4): 1565-94.
9. Bullen C, Howe C, Laugesen M, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation: a randomised controlled trial. *Lancet* 2013; **382**(9905): 1629-37.
10. Hajek P, Phillips-Waller A, Przulj D, et al. E-cigarettes compared with nicotine replacement therapy within the UK Stop Smoking Services: the TEC RCT. *Health Technol Assess* 2019; **23**(43): 1-82.
11. He T, Oks M, Esposito M, Steinberg H, Makaryus M. „Tree-in-Bloom“: Severe Acute Lung Injury Induced by Vaping Cannabis Oil. *Ann Am Thorac Soc* 2017; **14**(3): 468-70.
12. Henry TS, Kanne JP, Kligerman SJ. Imaging of Vaping-Associated Lung Disease. *N Engl J Med* 2019; **381**(15): 1486-7.
13. Layden JE, Ghinai I, Pray I, et al. Pulmonary Illness Related to E-Cigarette Use in Illinois and Wisconsin - Final Report. *N Engl J Med* 2020; **382**(10): 903-16.
14. Centers for Disease Control and Prevention; U.S. Department of Health & Human Services. Outbreak of Lung Injury Associated with E-Cigarette Use, or Vaping [https://www.cdc.gov/tobacco/basic\\_information/e-cigarettes/severe-lung-disease.html](https://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/e-cigarettes/severe-lung-disease.html) [accesat în octombrie 2020].
15. Blount BC, Karwowski MP, Shields PG, et al. Vitamin E Acetate in Bronchoalveolar-Lavage Fluid Associated with EVALI. *N Engl J Med* 2020; **382**(8): 697-705.
16. Gotts JE, Jordt SE, McConnell R, Tarran R. What are the respiratory effects of e-cigarettes? *BMJ* 2019; **366**: l5275.
17. Tashkin DP, Rennard S, Hays JT, Ma W, Lawrence D, Lee TC. Effects of varenicline on smoking cessation in patients with mild to moderate COPD: a randomized controlled trial. *Chest* 2011; **139**(3): 591-9.
18. Tashkin D, Kanner R, Bailey W, et al. Smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2001; **357**(9268): 1571-5.
19. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; **5**(5): CD009329.
20. The tobacco use and dependence clinical practice guideline panel s, and consortium representatives,. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence. *JAMA* 2000; **28**: 3244-54.
21. Glynn TJ, Manley M, Smoking T, Cancer P. How to help your patients stop smoking: a National Cancer Institute manual for physicians. [Bethesda, Md.]: Smoking, Tobacco, and Cancer Program, Division of Cancer Prevention and Control, National Cancer Institute, U.S. Dept. of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health; 1990.
22. Stead LF, Buitrago D, Preciado N, Sanchez G, Hartmann-Boyce J, Lancaster T. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; **5**(5): CD000165.
23. Kottke TE, Battista RN, DeFries GH, Brekke ML. Attributes of successful smoking cessation interventions in medical practice. A meta-analysis of 39 controlled trials. *JAMA* 1988; **259**(19): 2883-9.
24. Katz DA, Muehlenbruch DR, Brown RL, Fiore MC, Baker TB, Group ASCGS. Effectiveness of implementing the agency for healthcare research and quality smoking cessation clinical practice guideline: a randomized, controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2004; **96**(8): 594-603.
25. Halpern SD, French B, Small DS, et al. Randomized trial of four financial-incentive programs for smoking cessation. *N Engl J Med* 2015; **372**(22): 2108-17.
26. Stead LF, Koilpillai P, Fanshawe TR, Lancaster T. Combined pharmacotherapy and behavioural interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; **3**: CD008286.
27. Wongsurakiat P, Maranetra KN, Wasi C, Kositanont U, Dejsomritrutai W, Charoenratanakul S. Acute respiratory illness in patients with COPD and the effectiveness of influenza vaccination: a randomized controlled study. *Chest* 2004; **125**(6): 2011-20.

28. Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RW, Cates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (1): CD002733.
29. Wongsurakiat P, Pertakyananee J, Maranetra KN, Jongriratanakul S, Sangkaew S. Economic evaluation of influenza vaccination in Thai chronic obstructive pulmonary disease patients. *J Med Assoc Thai* 2003; **86**(6): 497-508.
30. Nichol KL, Margolis KL, Wuorenma J, Von Sternberg T. The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 1994; **331**(12): 778-84.
31. Fiore AE, Shay DK, Broder K, et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. *MMWR Recomm Rep* 2009; **58**(RR-8): 1-52.
32. Edwards KM, Dupont WD, Westrich MK, Plummer WD, Jr., Palmer PS, Wright PF. A randomized controlled trial of cold-adapted and inactivated vaccines for the prevention of influenza A disease. *J Infect Dis* 1994; **169**(1): 68-76.
33. Hak E, van Essen GA, Buskens E, Stalman W, de Melker RA. Is immunising all patients with chronic lung disease in the community against influenza cost effective? Evidence from a general practice based clinical prospective cohort study in Utrecht, The Netherlands. *J Epidemiol Community Health* 1998; **52**(2): 120-5.
34. Huang CL, Nguyen PA, Kuo PL, Iqbal U, Hsu YH, Jian WS. Influenza vaccination and reduction in risk of ischemic heart disease among chronic obstructive pulmonary elderly. *Comput Methods Programs Biomed* 2013; **111**(2): 507-11.
35. Tomczyk S, Bennett NM, Stoecker C, et al. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged  $\geq 65$  years: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014; **63**(37): 822-5.
36. Walters JA, Smith S, Poole P, Granger RH, Wood-Baker R. Injectable vaccines for preventing pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (11): CD001390.
37. Walters JA, Tang JN, Poole P, Wood-Baker R. Pneumococcal vaccines for preventing pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 1: CD001390.
38. Alfageme I, Vazquez R, Reyes N, et al. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax* 2006; **61**(3): 189-95.
39. Dransfield MT, Harnden S, Burton RL, et al. Long-term comparative immunogenicity of protein conjugate and free polysaccharide pneumococcal vaccines in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Infect Dis* 2012; **55**(6): e35-44.
40. Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med* 2015; **372**(12): 1114-25.
41. Centers for Disease Control and Prevention Mortality and Morbidity Weekly Report. Use of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid, and Acellular Pertussis Vaccines: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2019, article disponible online la adresa: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6903a5.htm> [accesat în septembrie 2020].
42. Centers for Disease Control and Prevention. Lung Disease including Asthma and Adult Vaccination, 2016, online information available here: <https://www.cdc.gov/vaccines/adults/rec-vac/health-conditions/lung-disease.html> [accesat în septembrie 2020].
43. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000; **320**(7245): 1297-303.
44. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. *JAMA* 1994; **272**(19): 1497-505.
45. Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA, et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 1999; **340**(25): 1948-53.
46. Vestbo J, Sorensen T, Lange P, Brix A, Torre P, Viskum K. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; **353**(9167): 1819-23.
47. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008; **359**(15): 1543-54.
48. Decramer M, Celli B, Kesten S, et al. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UP-LIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; **374**(9696): 1171-8.
49. Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; **178**(4): 332-8.
50. World Health Organization. WHO package of essential noncommunicable (PEN) disease interventions for primary health care. Geneva. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO, document disponibil online la adresa: <https://www.who.int/publications/i/item/who-package-of-essential-non-communicable-pen-disease-interventions-for-primary-health-care> [accesat în octombrie 2020].
51. O'Donnell DE, Fluge T, Gerken F, et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J* 2004; **23**(6): 832-40.
52. O'Donnell DE, Sciruba F, Celli B, et al. Effect of fluticasone propionate/salmeterol on lung hyperinflation and exercise endurance in COPD. *Chest* 2006; **130**(3): 647-56.
53. Berger R, Smith D. Effect of inhaled metaproterenol on exercise performance in patients with stable „fixed“ airway obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1988; **138**(3): 624-9.

54. Hay JG, Stone P, Carter J, et al. Bronchodilator reversibility, exercise performance and breathlessness in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1992; **5**(6): 659-64.
55. Chrystyn H, Mulley BA, Peake MD. Dose response relation to oral theophylline in severe chronic obstructive airways disease. *BMJ* 1988; **297**(6662): 1506-10.
56. Gross NJ, Petty TL, Friedman M, Skorodin MS, Silvers GW, Donohue JF. Dose response to ipratropium as a nebulized solution in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A three-center study. *Am Rev Respir Dis* 1989; **139**(5): 1188-91.
57. Higgins BG, Powell RM, Cooper S, Tattersfield AE. Effect of salbutamol and ipratropium bromide on airway calibre and bronchial reactivity in asthma and chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1991; **4**(4): 415-20.
58. Vathenen AS, Britton JR, Ebdon P, Cookson JB, Wharrad HJ, Tattersfield AE. High-dose inhaled albuterol in severe chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1988; **138**(4): 850-5.
59. Donohue JF, Anzueto A, Brooks J, Mehta R, Kalberg C, Crater G. A randomized, double-blind dose-ranging study of the novel LAMA GSK573719 in patients with COPD. *Respir Med* 2012; **106**(7): 970-9.
60. Donohue JF, Kalberg C, Shah P, et al. Dose response of umeclidinium administered once or twice daily in patients with COPD: a pooled analysis of two randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *J Clin Pharmacol* 2014; **54**(11): 1214-20.
61. Chowdhury BA, Seymour SM, Michele TM, Durmowicz AG, Liu D, Rosebraugh CJ. The risks and benefits of indacaterol-- the FDA's review. *N Engl J Med* 2011; **365**(24): 2247-9.
62. O'Driscoll BR, Kay EA, Taylor RJ, Weatherby H, Chetty MC, Bernstein A. A long-term prospective assessment of home nebulizer treatment. *Respir Med* 1992; **86**(4): 317-25.
63. Jenkins SC, Heaton RW, Fulton TJ, Moxham J. Comparison of domiciliary nebulized salbutamol and salbutamol from a metered-dose inhaler in stable chronic airflow limitation. *Chest* 1987; **91**(6): 804-7.
64. Sestini P, Renzoni E, Robinson S, Poole P, Ram FS. Short-acting beta 2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (4): CD001495.
65. Datta D, Vitale A, Lahiri B, ZuWallack R. An evaluation of nebulized levalbuterol in stable COPD. *Chest* 2003; **124**(3): 844- 9.
66. Cazzola M, Rogliani P, Ruggeri P, et al. Chronic treatment with indacaterol and airway response to salbutamol in stable COPD. *Respir Med* 2013; **107**(6): 848-53.
67. Kew KM, Mavergames C, Walters JA. Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; **10**(10): CD010177.
68. Han J, Dai L, Zhong N. Indacaterol on dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta- analysis of randomized placebo-controlled trials. *BMC Pulm Med* 2013; **13**: 26.
69. Geake JB, Dabscheck EJ, Wood-Baker R, Cates CJ. Indacaterol, a once-daily beta2-agonist, versus twice-daily beta(2)- agonists or placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; **1**: CD010139.
70. Koch A, Pizzichini E, Hamilton A, et al. Lung function efficacy and symptomatic benefit of olodaterol once daily delivered via Respimat(R) versus placebo and formoterol twice daily in patients with GOLD 2-4 COPD: results from two replicate 48-week studies. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; **9**: 697-714.
71. Kemsford R, Norris V, Siederer S. Vilanterol trifenate, a novel inhaled long-acting beta2 adrenoceptor agonist, is well tolerated in healthy subjects and demonstrates prolonged bronchodilation in subjects with asthma and COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2013; **26**(2): 256-64.
72. Lipworth BJ, McDevitt DG, Struthers AD. Hypokalemic and ECG sequelae of combined beta-agonist/diuretic therapy. Protection by conventional doses of spironolactone but not triamterene. *Chest* 1990; **98**(4): 811-5.
73. Uren NG, Davies SW, Jordan SL, Lipkin DP. Inhaled bronchodilators increase maximum oxygen consumption in chronic left ventricular failure. *Eur Heart J* 1993; **14**(6): 744-50.
74. Khoukaz G, Gross NJ. Effects of salmeterol on arterial blood gases in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. Comparison with albuterol and ipratropium. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; **160**(3): 1028-30.
75. McGarvey L, Niewoehner D, Magder S, et al. One-Year Safety of Olodaterol Once Daily via Respimat(R) in Patients with GOLD 2-4 Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Results of a Pre-Specified Pooled Analysis. *COPD* 2015; **12**(5): 484-93.
76. Dahl R, Chung KF, Buhl R, et al. Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled beta2-agonist indacaterol versus twice- daily formoterol in COPD. *Thorax* 2010; **65**(6): 473-9.
77. Melani AS. Long-acting muscarinic antagonists. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2015; **8**(4): 479-501.
78. Barnes P. Bronchodilators: basic pharmacology. In: Calverley PMA, Pride NB, eds. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. London: Chapman and Hall; 1995: 391-417.
79. Appleton S, Jones T, Poole P, et al. Ipratropium bromide versus long-acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (3): CD006101.
80. Jones PW, Singh D, Bateman ED, et al. Efficacy and safety of twice-daily aclidinium bromide in COPD patients: the ATTAIN study. *Eur Respir J* 2012; **40**(4): 830-6.
81. Karner C, Chong J, Poole P. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; **7**(7): CD009285.

82. Kesten S, Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB. Improvement in self-reported exercise participation with the combination of tiotropium and rehabilitative exercise training in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2008; **3**(1): 127-36.
83. Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB, Witek TJ, Jr., Kesten S. Improvement in exercise tolerance with the combination of tiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest* 2005; **127**(3): 809-17.
84. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011; **364**(12): 1093-103.
85. Decramer ML, Chapman KR, Dahl R, et al. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013; **1**(7): 524-33.
86. Zhou Y, Zhong NS, Li X, et al. Tiotropium in Early-Stage Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2017; **377**(10): 923-35.
87. Tashkin DP. Long-acting anticholinergic use in chronic obstructive pulmonary disease: efficacy and safety. *Curr Opin Pulm Med* 2010; **16**(2): 97-105.
88. Disse B, Speck GA, Rominger KL, Witek TJ, Jr., Hammer R. Tiotropium (Spiriva): mechanistical considerations and clinical profile in obstructive lung disease. *Life Sci* 1999; **64**(6-7): 457-64.
89. Kesten S, Jara M, Wentworth C, Lanes S. Pooled clinical trial analysis of tiotropium safety. *Chest* 2006; **130**(6): 1695-703.
90. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J, Lung Health Study Research G. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; **166**(3): 333-9.
91. Michele TM, Pinheiro S, Iyasu S. The safety of tiotropium--the FDA's conclusions. *N Engl J Med* 2010; **363**(12): 1097-9.
92. Verhamme KM, Afonso A, Romio S, Stricker BC, Brusselle GG, Sturkenboom MC. Use of tiotropium Respimat Soft Mist Inhaler versus Handi-Haler and mortality in patients with COPD. *Eur Respir J* 2013; **42**(3): 606-15.
93. Wise RA, Anzueto A, Cotton D, et al. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. *N Engl J Med* 2013; **369**(16): 1491-501.
94. Packe GE, Cayton RM, Mashhoudi N. Nebulised ipratropium bromide and salbutamol causing closed-angle glaucoma. *Lancet* 1984; **2**(8404): 691.
95. Mulpeter KM, Walsh JB, O'Connor M, O'Connell F, Burke C. Ocular hazards of nebulized bronchodilators. *Postgrad Med J* 1992; **68**(796): 132-3.
96. Hall SK. Acute angle-closure glaucoma as a complication of combined beta-agonist and ipratropium bromide therapy in the emergency department. *Ann Emerg Med* 1994; **23**(4): 884-7.
97. Aubier M. Pharmacotherapy of respiratory muscles. *Clin Chest Med* 1988; **9**(2): 311-24.
98. McKay SE, Howie CA, Thomson AH, Whiting B, Addis GJ. Value of theophylline treatment in patients handicapped by chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1993; **48**(3): 227-32.
99. Moxham J. Aminophylline and the respiratory muscles: an alternative view. *Clin Chest Med* 1988; **9**(2): 325-36.
100. Ram FS, Jones PW, Castro AA, et al. Oral theophylline for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (4): CD003902.
101. ZuWallack RL, Mahler DA, Reilly D, et al. Salmeterol plus theophylline combination therapy in the treatment of COPD. *Chest* 2001; **119**(6): 1661-70.
102. Zacarias EC, Castro AA, Gendon S. Effect of theophylline associated with short-acting or long-acting inhaled beta2- agonists in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *J Bras Pneumol* 2007; **33**(2): 152-60.
103. Cosio BG, Shafiek H, Iglesias A, et al. Oral Low-dose Theophylline on Top of Inhaled Fluticasone-Salmeterol Does Not Reduce Exacerbations in Patients With Severe COPD: A Pilot Clinical Trial. *Chest* 2016; **150**(1): 123-30.
104. Zhou Y, Wang X, Zeng X, et al. Positive benefits of theophylline in a randomized, double-blind, parallel-group, placebo- controlled study of low-dose, slow-release theophylline in the treatment of COPD for 1 year. *Respirology* 2006; **11**(5): 603-10.
105. Devereux G, Cotton S, Fielding S, et al. Effect of Theophylline as Adjunct to Inhaled Corticosteroids on Exacerbations in Patients With COPD: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018; **320**(15): 1548-59.
106. Cazzola M, Molimard M. The scientific rationale for combining long-acting beta2-agonists and muscarinic antagonists in COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2010; **23**(4): 257-67.
107. Ray R, Tombs L, Naya I, Compton C, Lipson DA, Boucot I. Efficacy and safety of the dual bronchodilator combination umeclidinium/vilanterol in COPD by age and airflow limitation severity: A pooled post hoc analysis of seven clinical trials. *Pulm Pharmacol Ther* 2019; **57**: 101802.
108. Gross N, Tashkin D, Miller R, Oren J, Coleman W, Linberg S. Inhalation by nebulization of albuterol-ipratropium combination (Dey combination) is superior to either agent alone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Dey Combination Solution Study Group. *Respiration* 1998; **65**(5): 354-62.
109. Tashkin DP, Pearle J, Iezzoni D, Varghese ST. Formoterol and tiotropium compared with tiotropium alone for treatment of COPD. *COPD* 2009; **6**(1): 17-25.
110. Farne HA, Cates CJ. Long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta2- agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; **10**(10): CD008989.



111. van der Molen T, Cazzola M. Beyond lung function in COPD management: effectiveness of LABA/LAMA combination therapy on patient-centred outcomes. *Prim Care Respir J* 2012; **21**(1): 101-8.
112. Mahler DA, Decramer M, D'Urzo A, et al. Dual bronchodilation with QVA149 reduces patient-reported dyspnoea in COPD: the BLAZE study. *Eur Respir J* 2014; **43**(6): 1599-609.
113. Singh D, Ferguson GT, Bolitschek J, et al. Tiotropium + olodaterol shows clinically meaningful improvements in quality of life. *Respir Med* 2015; **109**(10): 1312-9.
114. Bateman ED, Chapman KR, Singh D, et al. Aclidinium bromide and formoterol fumarate as a fixed-dose combination in COPD: pooled analysis of symptoms and exacerbations from two six-month, multicentre, randomised studies (ACLIFORM and AUGMENT). *Respir Res* 2015; **16**: 92.
115. Martinez FJ, Fabbri LM, Ferguson GT, et al. Baseline Symptom Score Impact on Benefits of Glycopyrrolate/Formoterol Metered Dose Inhaler in COPD. *Chest* 2017; **152**(6): 1169-78.
116. Maltais F, Bjermer L, Kerwin EM, et al. Efficacy of umeclidinium/vilanterol versus umeclidinium and salmeterol monotherapies in symptomatic patients with COPD not receiving inhaled corticosteroids: the EMAX randomised trial. *Respir Res* 2019; **20**(1): 238.
117. Mahler DA, Kerwin E, Ayers T, et al. FLIGHT1 and FLIGHT2: Efficacy and Safety of QVA149 (Indacaterol/Glycopyrrolate) versus Its Mono-components and Placebo in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; **192**(9): 1068-79.
118. Bai C, Ichinose M, Lee SH, et al. Lung function and long-term safety of tiotropium/olodaterol in East Asian patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017; **12**: 3329-39.
119. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013; **1**(3): 199-209.
120. Calverley PMA, Anzueto AR, Carter K, et al. Tiotropium and olodaterol in the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (DYNAGITO): a double-blind, randomised, parallel-group, active-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2018; **6**(5): 337-44.
121. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, et al. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *N Engl J Med* 2016; **374**(23): 2222-34.
122. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med* 2018; **378**(18): 1671-80.
123. Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Comparative Effectiveness and Safety of LABA-LAMA vs LABA-ICS Treatment of COPD in Real-World Clinical Practice. *Chest* 2019; **155**(6): 1158-65.
124. Barnes PJ. New anti-inflammatory targets for chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Drug Discov* 2013; **12**(7): 543-59.
125. Boardman C, Chachi L, Gavrilu A, et al. Mechanisms of glucocorticoid action and insensitivity in airways disease. *Pulm Pharmacol Ther* 2014; **29**(2): 129-43.
126. Sonnex K, Alleemudder H, Knaggs R. Impact of smoking status on the efficacy of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *BMJ Open* 2020; **10**(4): e037509.
127. Yang IA, Clarke MS, Sim EH, Fong KM. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; **7**(7): CD002991.
128. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; **356**(8): 775-89.
129. Vestbo J, Anderson JA, Brook RD, et al. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2016; **387**(10030): 1817-26.
130. Calverley PMA, Anderson JA, Brook RD, et al. Fluticasone Furoate, Vilanterol, and Lung Function Decline in Patients with Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Heightened Cardiovascular Risk. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; **197**(1): 47-55.
131. Suissa S, Dell'Aniello S, Gonzalez AV, Ernst P. Inhaled corticosteroid use and the incidence of lung cancer in COPD. *Eur Respir J* 2020; **55**(2): 1901720.
132. Nannini LJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus long-acting beta(2)-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; **9**(9): CD006829.
133. Nannini LJ, Poole P, Milan SJ, Kesterton A. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus inhaled corticosteroids alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; **8**(8): CD006826.
134. Vestbo J, Leather D, Diar Bakerly N, et al. Effectiveness of Fluticasone Furoate-Vilanterol for COPD in Clinical Practice. *N Engl J Med* 2016; **375**(13): 1253-60.
135. Bafadhel M, Peterson S, De Blas MA, et al. Predictors of exacerbation risk and response to budesonide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a post-hoc analysis of three randomised trials. *Lancet Respir Med* 2018; **6**(2): 117-26.
136. Siddiqui SH, Guasconi A, Vestbo J, et al. Blood Eosinophils: A Biomarker of Response to Extrafine Beclomethasone/Formoterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; **192**(4): 523-5.
137. Papi A, Vestbo J, Fabbri L, et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2018; **391**(10125): 1076-84.

138. Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT, Barnes NC, Pavord ID. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2015; **3**(6):435-42.
139. Vestbo J, Papi A, Corradi M, et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2017; **389**(10082): 1919-29.
140. Roche N, Chapman KR, Vogelmeier CF, et al. Blood Eosinophils and Response to Maintenance Chronic Obstructive Pulmonary Disease Treatment. Data from the FLAME Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; **195**(9): 1189-97.
141. Watz H, Tetzlaff K, Wouters EF, et al. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial. *Lancet Respir Med* 2016; **4**(5): 390-8.
142. Calverley PMA, Tetzlaff K, Vogelmeier C, et al. Eosinophilia, Frequent Exacerbations, and Steroid Response in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; **196**(9): 1219-21.
143. Chapman KR, Hurst JR, Frent SM, et al. Long-Term Triple Therapy De-escalation to Indacaterol/Glycopyrronium in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (SUNSET): A Randomized, Double-Blind, Triple-Dummy Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; **198**(3): 329-39.
144. Landis SH, Suruki R, Hilton E, Compton C, Galwey NW. Stability of Blood Eosinophil Count in Patients with COPD in the UK Clinical Practice Research Datalink. *COPD* 2017; **14**(4): 382-8.
145. Oshagbemi OA, Burden AM, Braeken DCW, et al. Stability of Blood Eosinophils in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and in Control Subjects, and the Impact of Sex, Age, Smoking, and Baseline Counts. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; **195**(10): 1402-4.
146. Southworth T, Beech G, Foden P, Kolsum U, Singh D. The reproducibility of COPD blood eosinophil counts. *Eur Respir J* 2018; **52**(1).
147. Casanova C, Celli BR, de-Torres JP, et al. Prevalence of persistent blood eosinophilia: relation to outcomes in patients with COPD. *Eur Respir J* 2017; **50**(5).
148. Vedel-Krogh S, Nielsen SF, Lange P, Vestbo J, Nordestgaard BG. Blood Eosinophils and Exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. The Copenhagen General Population Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; **193**(9): 965-74.
149. Yun JH, Lamb A, Chase R, et al. Blood eosinophil count thresholds and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2018; **141**(6): 2037-47.e10.
150. Agusti A, Fabbri LM, Singh D, et al. Inhaled corticosteroids in COPD: friend or foe? *Eur Respir J* 2018; **52**(6).
151. Dransfield MT, Bourbeau J, Jones PW, et al. Once-daily inhaled fluticasone furoate and vilanterol versus vilanterol only for prevention of exacerbations of COPD: two replicate double-blind, parallel-group, randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2013; **1**(3): 210-23.
152. Crim C, Dransfield MT, Bourbeau J, et al. Pneumonia risk with inhaled fluticasone furoate and vilanterol compared with vilanterol alone in patients with COPD. *Ann Am Thorac Soc* 2015; **12**(1): 27-34.
153. Crim C, Calverley PMA, Anderson JA, et al. Pneumonia risk with inhaled fluticasone furoate and vilanterol in COPD patients with moderate airflow limitation: The SUMMIT trial. *Respir Med* 2017; **131**: 27-34.
154. Pavord ID, Lettis S, Anzueto A, Barnes N. Blood eosinophil count and pneumonia risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a patient-level meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2016; **4**(9): 731-41.
155. Johnell O, Pauwels R, Lofdahl CG, et al. Bone mineral density in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with budesonide Turbuhaler. *Eur Respir J* 2002; **19**(6): 1058-63.
156. Ferguson GT, Calverley PM, Anderson JA, et al. Prevalence and progression of osteoporosis in patients with COPD: results from the Towards a Revolution in COPD Health study. *Chest* 2009; **136**(6): 1456-65.
157. Loke YK, Cavallazzi R, Singh S. Risk of fractures with inhaled corticosteroids in COPD: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Thorax* 2011; **66**(8): 699-708.
158. Suissa S, Kezouh A, Ernst P. Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression. *Am J Med* 2010; **123**(11): 1001-6.
159. Wang JJ, Rochtchina E, Tan AG, Cumming RG, Leeder SR, Mitchell P. Use of inhaled and oral corticosteroids and the long-term risk of cataract. *Ophthalmology* 2009; **116**(4): 652-7.
160. Andrejak C, Nielsen R, Thomsen VO, Duhaut P, Sorensen HT, Thomsen RW. Chronic respiratory disease, inhaled corticosteroids and risk of non-tuberculous mycobacteriosis. *Thorax* 2013; **68**(3): 256-62.
161. Dong YH, Chang CH, Lin Wu FL, et al. Use of inhaled corticosteroids in patients with COPD and the risk of TB and influenza: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest* 2014; **145**(6): 1286-97.
162. Lee CH, Kim K, Hyun MK, Jang EJ, Lee NR, Yim JJ. Use of inhaled corticosteroids and the risk of tuberculosis. *Thorax* 2013; **68**(12): 1105-13.
163. Price D, Yawn B, Brusselle G, Rossi A. Risk-to-benefit ratio of inhaled corticosteroids in patients with COPD. *Prim Care Respir J* 2013; **22**(1): 92-100.
164. Nadeem NJ, Taylor SJ, Eldridge SM. Withdrawal of inhaled corticosteroids in individuals with COPD--a systematic review and comment on trial methodology. *Respir Res* 2011; **12**: 107.
165. van der Valk P, Monninkhof E, van der Palen J, Zielhuis G, van Herwaarden C. Effect of discontinuation of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the COPE study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; **166**(10): 1358-63.

166. Wouters EF, Postma DS, Fokkens B, et al. Withdrawal of fluticasone propionate from combined salmeterol/fluticasone treatment in patients with COPD causes immediate and sustained disease deterioration: a randomised controlled trial. *Thorax* 2005; **60**(6): 480-7.
167. Kunz LI, Postma DS, Klooster K, et al. Relapse in FEV1 Decline After Steroid Withdrawal in COPD. *Chest* 2015; **148**(2): 389-96.
168. Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2014; **371**(14): 1285-94.
169. Brusselle G, Price D, Gruffydd-Jones K, et al. The inevitable drift to triple therapy in COPD: an analysis of prescribing pathways in the UK. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; **10**: 2207-17.
170. Welte T, Miravittles M, Hernandez P, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; **180**(8): 741-50.
171. Singh D, Brooks J, Hagan G, Cahn A, O'Connor BJ. Superiority of „triple“ therapy with salmeterol/fluticasone propionate and tiotropium bromide versus individual components in moderate to severe COPD. *Thorax* 2008; **63**(7): 592-8.
172. Jung KS, Park HY, Park SY, et al. Comparison of tiotropium plus fluticasone propionate/salmeterol with tiotropium in COPD: a randomized controlled study. *Respir Med* 2012; **106**(3): 382-9.
173. Hanania NA, Crater GD, Morris AN, Emmett AH, O'Dell DM, Niewoehner DE. Benefits of adding fluticasone propionate/salmeterol to tiotropium in moderate to severe COPD. *Respir Med* 2012; **106**(1): 91-101.
174. Frith PA, Thompson PJ, Ratnavadivel R, et al. Glycopyrronium once-daily significantly improves lung function and health status when combined with salmeterol/fluticasone in patients with COPD: the GLISTEN study, a randomised controlled trial. *Thorax* 2015; **70**(6): 519-27.
175. Lipson DA, Barnacle H, Birk R, et al. FULFIL Trial: Once-Daily Triple Therapy for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; **196**(4): 438-46.
176. Siler TM, Kerwin E, Singletary K, Brooks J, Church A. Efficacy and Safety of Umeclidinium Added to Fluticasone Propionate/Salmeterol in Patients with COPD: Results of Two Randomized, Double-Blind Studies. *COPD* 2016; **13**(1): 1-10.
177. Singh D, Papi A, Corradi M, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting beta2- agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2016; **388**(10048): 963-73.
178. Vestbo J, Fabbri L, Papi A, et al. Inhaled corticosteroid containing combinations and mortality in COPD. *Eur Respir J* 2018; **52**(6): 1801230.
179. Lipson DA, Crim C, Criner GJ, et al. Reduction in All-Cause Mortality with Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; **201**(12): 1508-16.
180. Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, et al. Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very- Severe COPD. *N Engl J Med* 2020; **383**(1): 35-48.
181. Manson SC, Brown RE, Cerulli A, Vidaurre CF. The cumulative burden of oral corticosteroid side effects and the economic implications of steroid use. *Respir Med* 2009; **103**(7): 975-94.
182. Walters JA, Tan DJ, White CJ, Gibson PG, Wood-Baker R, Walters EH. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (9): CD001288.
183. Renkema TE, Schouten JP, Koeter GH, Postma DS. Effects of long-term treatment with corticosteroids in COPD. *Chest* 1996; **109**(5): 1156-62.
184. Rice KL, Rubins JB, Lebahn F, et al. Withdrawal of chronic systemic corticosteroids in patients with COPD: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; **162**(1): 174-8.
185. Rabe KF. Update on roflumilast, a phosphodiesterase 4 inhibitor for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Br J Pharmacol* 2011; **163**(1): 53-67.
186. Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009; **374**(9691): 685-94.
187. Fabbri LM, Calverley PM, Izquierdo-Alonso JL, et al. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009; **374**(9691): 695-703.
188. Martinez FJ, Calverley PM, Goehring UM, Brose M, Fabbri LM, Rabe KF. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2015; **385**(9971): 857-66.
189. Rabe KF, Calverley PMA, Martinez FJ, Fabbri LM. Effect of roflumilast in patients with severe COPD and a history of hospitalisation. *Eur Respir J* 2017; **50**(1).
190. Han MK, Tayob N, Murray S, et al. Predictors of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation reduction in response to daily azithromycin therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; **189**(12): 1503-8.
191. Chong J, Leung B, Poole P. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; **11**(11): CD002309.
192. Francis RS, May JR, Spicer CC. Chemotherapy of bronchitis. Influence of penicillin and tetracycline administered daily, or intermittently for exacerbations. A report to the Research Committee of the British Tuberculosis Association by its Bronchitis Subcommittee. *Br Med J* 1961; **2**(5258): 979-85.
193. Francis RS, Spicer CC. Chemotherapy in chronic bronchitis. Influence of daily penicillin and tetracycline on exacerbations and their cost. *Br Med J* 1960; **1**(5169): 297-303.

194. Johnston RN, McNeill RS, Smith DH, et al. Five-year winter chemoprophylaxis for chronic bronchitis. *BMJ* 1969; **4**(678): 265-9.
195. Herath SC, Poole P. Prophylactic antibiotic therapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (11): CD009764.
196. Ni W, Shao X, Cai X, et al. Prophylactic use of macrolide antibiotics for the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: a meta-analysis. *PLoS One* 2015; **10**(3): e0121257.
197. Seemungal TA, Wilkinson TM, Hurst JR, Perera WR, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Long-term erythromycin therapy is associated with decreased chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; **178**(11): 1139-47.
198. Uzun S, Djamin RS, Kluytmans JA, et al. Azithromycin maintenance treatment in patients with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COLUMBUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2014; **2**(5): 361-8.
199. Albert RK, Connett J, Bailey WC, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011; **365**(8): 689-98.
200. Sethi S, Jones PW, Theron MS, et al. Pulsed moxifloxacin for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Respir Res* 2010; **11**: 10.
201. Cazzola M, Calzetta L, Page C, et al. Influence of N-acetylcysteine on chronic bronchitis or COPD exacerbations: a meta-analysis. *Eur Respir Rev* 2015; **24**(137): 451-61.
202. Poole P, Chong J, Cates CJ. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (7): CD001287.
203. Dal Negro RW, Wedzicha JA, Iversen M, et al. Effect of erdosteine on the rate and duration of COPD exacerbations: the RESTORE study. *Eur Respir J* 2017; **50**(4).
204. Rogliani P, Matera MG, Page C, Puxeddu E, Cazzola M, Calzetta L. Efficacy and safety profile of mucolytic/antioxidant agents in chronic obstructive pulmonary disease: a comparative analysis across erdosteine, carbocysteine, and N-acetylcysteine. *Respir Res* 2019; **20**(1): 104.
205. Poole P, Sathananthan K, Fortescue R. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; **5**: CD001287.
206. Collet JP, Shapiro P, Ernst P, Renzi T, Ducruet T, Robinson A. Effects of an immunostimulating agent on acute exacerbations and hospitalizations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. The PARI-IS Study Steering Committee and Research Group. Prevention of Acute Respiratory Infection by an Immunostimulant. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; **156**(6): 1719-24.
207. Li J, Zheng JP, Yuan JP, Zeng GQ, Zhong NS, Lin CY. Protective effect of a bacterial extract against acute exacerbation in patients with chronic bronchitis accompanied by chronic obstructive pulmonary disease. *Chin Med J (Engl)* 2004; **117**(6): 828-34.
208. Pavord ID, Chanez P, Criner GJ, et al. Mepolizumab for Eosinophilic Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2017; **377**(17): 1613-29.
209. Criner GJ, Celli BR, Brightling CE, et al. Benralizumab for the Prevention of COPD Exacerbations. *N Engl J Med* 2019; **381**(11): 1023-34.
210. Lee JH, Kim HJ, Kim YH. The Effectiveness of Anti-leukotriene Agents in Patients with COPD: A Systemic Review and Meta-analysis. *Lung* 2015; **193**(4): 477-86.
211. Liu L, Wang JL, Xu XY, Feng M, Hou Y, Chen L. Leukotriene receptor antagonists do not improve lung function decline in COPD: a meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018; **22**(3): 829-34.
212. Rennard SI, Fogarty C, Kelsen S, et al. The safety and efficacy of infliximab in moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; **175**(9): 926-34.
213. Dransfield MT, Voelker H, Bhatt SP, et al. Metoprolol for the Prevention of Acute Exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2019; **381**(24): 2304-14.
214. Criner GJ, Connett JE, Aaron SD, et al. Simvastatin for the prevention of exacerbations in moderate-to-severe COPD. *N Engl J Med* 2014; **370**(23): 2201-10.
215. Ingebrigtsen TS, Marott JL, Nordestgaard BG, Lange P, Hallas J, Vestbo J. Statin use and exacerbations in individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2015; **70**(1): 33-40.
216. Lehouck A, Mathieu C, Carremans C, et al. High doses of vitamin D to reduce exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2012; **156**(2): 105-14.
217. Jolliffe DA, Greenberg L, Hooper RL, et al. Vitamin D to prevent exacerbations of COPD: systematic review and meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Thorax* 2019; **74**(4): 337-45.
218. Laube BL, Janssens HM, de Jongh FH, et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur Respir J* 2011; **37**(6): 1308-31.
219. Souza ML, Meneghini AC, Ferraz E, Vianna EO, Borges MC. Knowledge of and technique for using inhalation devices among asthma patients and COPD patients. *J Bras Pneumol* 2009; **35**(9): 824-31.
220. Melani AS, Bonavia M, Cilenti V, et al. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. *Respir Med* 2011; **105**(6): 930-8.
221. Sanchis J, Gich I, Pedersen S, Aerosol Drug Management Improvement Team. Systematic Review of Errors in Inhaler Use: Has Patient Technique Improved Over Time? *Chest* 2016; **150**(2): 394-406.

222. Cho-Reyes S, Celli BR, Dembek C, Yeh K, Navaie M. Inhalation Technique Errors with Metered-Dose Inhalers Among Patients with Obstructive Lung Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis of U.S. Studies. *Chronic Obstr Pulm Dis* 2019; **6**(3): 267-80.
223. Sulaiman I, Cushen B, Greene G, et al. Objective Assessment of Adherence to Inhalers by Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; **195**(10): 1333-43.
224. Rootmensen GN, van Keimpema AR, Jansen HM, de Haan RJ. Predictors of incorrect inhalation technique in patients with asthma or COPD: a study using a validated videotaped scoring method. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2010; **23**(5): 323-8.
225. Dantic DE. A critical review of the effectiveness of „teach-back“ technique in teaching COPD patients self-management using respiratory inhalers. *Health Educ J* 2014; **73**: 41-50.
226. Jia X, Zhou S, Luo D, Zhao X, Zhou Y, Cui YM. Effect of pharmacist-led interventions on medication adherence and inhalation technique in adult patients with asthma or COPD: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 2020; epub 27 Feb.
227. Willard-Grace R, Chirinos C, Wolf J, et al. Lay Health Coaching to Increase Appropriate Inhaler Use in COPD: A Randomized Controlled Trial. *Ann Fam Med* 2020; **18**(1): 5-14.
228. van der Palen J, Klein JJ, Schildkamp AM. Comparison of a new multidose powder inhaler (Diskus/Accuhaler) and the Turbuhaler regarding preference and ease of use. *J Asthma* 1998; **35**(2): 147-52.
229. van der Palen J, van der Valk P, Goosens M, Groothuis-Oudshoorn K, Brusse-Keizer M. A randomised cross-over trial investigating the ease of use and preference of two dry powder inhalers in patients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Opin Drug Deliv* 2013; **10**(9): 1171-8.
230. van der Palen J, Eijsvogel MM, Kuipers BF, Schipper M, Vermue NA. Comparison of the Diskus inhaler and the Handihaler regarding preference and ease of use. *J Aerosol Med* 2007; **20**(1): 38-44.
231. van der Palen J, Klein JJ, Kerkhoff AH, van Herwaarden CL. Evaluation of the effectiveness of four different inhalers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1995; **50**(11): 1183-7.
232. van der Palen J, Ginko T, Kroker A, et al. Preference, satisfaction and errors with two dry powder inhalers in patients with COPD. *Expert Opin Drug Deliv* 2013; **10**(8): 1023-31.
233. Pascual S, Feimer J, De Soyza A, et al. Preference, satisfaction and critical errors with Genuair and Breezhaler inhalers in patients with COPD: a randomised, cross-over, multicentre study. *NPJ Prim Care Respir Med* 2015; **25**: 15018.
234. Yawn BP, Colice GL, Hodder R. Practical aspects of inhaler use in the management of chronic obstructive pulmonary disease in the primary care setting. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012; **7**: 495-502.
235. Dekhuijzen PN, Vincken W, Virchow JC, et al. Prescription of inhalers in asthma and COPD: towards a rational, rapid and effective approach. *Respir Med* 2013; **107**(12): 1817-21.
236. Chapman KR, Stockley RA, Dawkins C, Wilkes MM, Navickis R. Augmentation therapy for alpha1 antitrypsin deficiency: a meta-analysis. *COPD* 2009; **6**(3): 177-84.
237. The Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. Survival and FEV1 decline in individuals with severe deficiency of alpha1-antitrypsin. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; **158**(1): 49-59.
238. Dirksen A, Dijkman JH, Madsen F, et al. A randomized clinical trial of alpha(1)-antitrypsin augmentation therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; **160**(5 Pt 1): 1468-72.
239. Dirksen A, Piitulainen E, Parr DG, et al. Exploring the role of CT densitometry: a randomised study of augmentation therapy in alpha1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J* 2009; **33**(6): 1345-53.
240. McElvaney NG, Burdon J, Holmes M, et al. Long-term efficacy and safety of alpha1 proteinase inhibitor treatment for emphysema caused by severe alpha1 antitrypsin deficiency: an open-label extension trial (RAPID-OLE). *Lancet Respir Med* 2017; **5**(1): 51-60.
241. Stockley RA, Edgar RG, Pillai A, Turner AM. Individualized lung function trends in alpha-1-antitrypsin deficiency: a need for patience in order to provide patient centered management? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016; **11**: 1745-56.
242. Stoller JK, Aboussouan LS. A review of alpha1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; **185**(3): 246-59.
243. Sandhaus R, Turino G, Brantly M. The diagnosis and management of alpha-1 antitrypsin deficiency in the adult. *J COPDF* 2016; **3**(3): 668-82.
244. Schildmann EK, Remi C, Bausewein C. Levodropropizine in the management of cough associated with cancer or nonmalignant chronic disease—a systematic review. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2011; **25**(3): 209-18.
245. Barbera JA, Roger N, Roca J, Rovira I, Higenbottam TW, Rodriguez-Roisin R. Worsening of pulmonary gas exchange with nitric oxide inhalation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1996; **347**(8999): 436-40.
246. Blanco I, Santos S, Gea J, et al. Sildenafil to improve respiratory rehabilitation outcomes in COPD: a controlled trial. *Eur Respir J* 2013; **42**(4): 982-92.
247. Goudie AR, Lipworth BJ, Hopkinson PJ, Wei L, Struthers AD. Tadalafil in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2014; **2**(4): 293-300.
248. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; **188**(8): e13-64.
249. Vogiatzis I, Rochester CL, Spruit MA, Troosters T, Clini EM, American Thoracic Society/European Respiratory Society Task Force on Policy in Pulmonary Rehabilitation. Increasing implementation and delivery of pulmonary rehabilitation: key messages from the new ATS/ERS policy statement. *Eur Respir J* 2016; **47**(5): 1336-41.

250. Garvey C, Bayles MP, Hamm LF, et al. Pulmonary Rehabilitation Exercise Prescription in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Review of Selected Guidelines: An official statement from the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2016; **36**(2): 75-83.
251. Alison JA, McKeough ZJ, Johnston K, et al. Australian and New Zealand Pulmonary Rehabilitation Guidelines. *Respirology* 2017; **22**(4): 800-19.
252. Wootton SL, Hill K, Alison JA, et al. Effects of Ongoing Feedback During a 12-Month Maintenance Walking Program on Daily Physical Activity in People with COPD. *Lung* 2019; **197**(3): 315-9.
253. McCarthy B, Casey D, Devane D, Murphy K, Murphy E, Lacasse Y. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; **2**(2): CD003793.
254. Sahin H, Naz I, Varol Y, Aksel N, Tuksavul F, Ozsoz A. Is a pulmonary rehabilitation program effective in COPD patients with chronic hypercapnic failure? *Expert Rev Respir Med* 2016; **10**(5): 593-8.
255. Nonoyama ML, Brooks D, Lacasse Y, Guyatt GH, Goldstein RS. Oxygen therapy during exercise training in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (2): CD005372.
256. Alison JA, McKeough ZJ, Leung RWM, et al. Oxygen compared to air during exercise training in COPD with exercise-induced desaturation. *Eur Respir J* 2019; **53**(5): 1802429.
257. Pisani L, Fasano L, Corcione N, et al. Change in pulmonary mechanics and the effect on breathing pattern of high flow oxygen therapy in stable hypercapnic COPD. *Thorax* 2017; **72**(4): 373-5.
258. Vitacca M, Paneroni M, Zampogna E, et al. High-Flow Oxygen Therapy During Exercise Training in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Chronic Hypoxemia: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Phys Ther* 2020; **100**(8): 1249-59.
259. Puhan MA, Gimeno-Santos E, Cates CJ, Troosters T. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; **12**: CD005305.
260. Greening NJ, Williams JE, Hussain SF, et al. An early rehabilitation intervention to enhance recovery during hospital admission for an exacerbation of chronic respiratory disease: randomised controlled trial. *BMJ* 2014; **349**: g4315.
261. Rutkowski S, Rutkowska A, Kiper P, et al. Virtual Reality Rehabilitation in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized Controlled Trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2020; **15**: 117-24.
262. Coultas DB, Jackson BE, Russo R, et al. Home-based Physical Activity Coaching, Physical Activity, and Health Care Utilization in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Self-Management Activation Research Trial Secondary Outcomes. *Ann Am Thorac Soc* 2018; **15**(4): 470-8.
263. Rochester CL, Vogiatzis I, Holland AE, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Policy Statement: Enhancing Implementation, Use, and Delivery of Pulmonary Rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; **192**(11): 1373-86.
264. Han MK, Martinez CH, Au DH, et al. Meeting the challenge of COPD care delivery in the USA: a multiprovider perspective. *Lancet Respir Med* 2016; **4**(6): 473-526.
265. Holland AE, Mahal A, Hill CJ, et al. Home-based rehabilitation for COPD using minimal resources: a randomised, controlled equivalence trial. *Thorax* 2017; **72**(1): 57-65.
266. Maltais F, Bourbeau J, Shapiro S, et al. Effects of home-based pulmonary rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008; **149**(12): 869-78.
267. Bourne S, DeVos R, North M, et al. Online versus face-to-face pulmonary rehabilitation for patients with chronic obstructive pulmonary disease: randomised controlled trial. *BMJ Open* 2017; **7**(7): e014580.
268. Horton EJ, Mitchell KE, Johnson-Warrington V, et al. Comparison of a structured home-based rehabilitation programme with conventional supervised pulmonary rehabilitation: a randomised non-inferiority trial. *Thorax* 2018; **73**(1): 29-36.
269. Nolan CM, Kaliaraju D, Jones SE, et al. Home versus outpatient pulmonary rehabilitation in COPD: a propensity-matched cohort study. *Thorax* 2019; **74**(10): 996-8.
270. Guell MR, Cejudo P, Ortega F, et al. Benefits of Long-Term Pulmonary Rehabilitation Maintenance Program in Patients with Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Three-Year Follow-up. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; **195**(5): 622-9.
271. Gordon CS, Waller JW, Cook RM, Cavallera SL, Lim WT, Osadnik CR. Effect of Pulmonary Rehabilitation on Symptoms of Anxiety and Depression in COPD: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest* 2019; **156**(1): 80-91.
272. Effing TW, Vercoulen JH, Bourbeau J, et al. Definition of a COPD self-management intervention: International Expert Group consensus. *Eur Respir J* 2016; **48**(1): 46-54.
273. Lenferink A, Brusse-Keizer M, van der Valk PD, et al. Self-management interventions including action plans for exacerbations versus usual care in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; **8**: CD011682.
274. Fan VS, Gaziano JM, Lew R, et al. A comprehensive care management program to prevent chronic obstructive pulmonary disease hospitalizations: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2012; **156**(10): 673-83.
275. Peytremann-Bridevaux I, Taffe P, Burnand B, Bridevaux PO, Puhan MA. Mortality of patients with COPD participating in chronic disease management programmes: a happy end? *Thorax* 2014; **69**(9): 865-6.
276. Zwerink M, Brusse-Keizer M, van der Valk PD, et al. Self management for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; **3**(3): CD002990.

277. Kessler R, Casan-Clara P, Koehler D, et al. COMET: a multicomponent home-based disease-management programme versus routine care in severe COPD. *Eur Respir J* 2018; **51**(1).
278. Rose L, Istaitieh L, Carriere L, et al. Program of Integrated Care for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Multiple Comorbidities (PIC COPD(+)): a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2018; **51**(1).
279. Aboumatar H, Naqibuddin M, Chung S, et al. Effect of a Hospital-Initiated Program Combining Transitional Care and Long-term Self-management Support on Outcomes of Patients Hospitalized With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; **322**(14): 1371-80.
280. Benzo R, Vickers K, Novotny PJ, et al. Health Coaching and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Rehospitalization. A Randomized Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; **194**(6): 672-80.
281. Benzo R, McEvoy C. Effect of Health Coaching Delivered by a Respiratory Therapist or Nurse on Self-Management Abilities in Severe COPD: Analysis of a Large Randomized Study. *Respir Care* 2019; **64**(9): 1065-72.
282. Kruis AL, Smidt N, Assendelft WJ, et al. Integrated disease management interventions for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; **10**(10): CD009437.
283. Kruis AL, Boland MR, Assendelft WJ, et al. Effectiveness of integrated disease management for primary care chronic obstructive pulmonary disease patients: results of cluster randomised trial. *BMJ* 2014; **349**: g5392.
284. Gregersen TL, Green A, Frausing E, Ringbaek T, Brondum E, Suppli Ulrik C. Do telemedical interventions improve quality of life in patients with COPD? A systematic review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016; **11**: 809-22.
285. Cartwright M, Hirani SP, Rixon L, et al. Effect of telehealth on quality of life and psychological outcomes over 12 months (Whole Systems Demonstrator telehealth questionnaire study): nested study of patient reported outcomes in a pragmatic, cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2013; **346**: f653.
286. American Academy of Hospice and Palliative Medicine Center to Advance Palliative Care Hospice and Palliative Nurses Association Last Acts Partnership National Hospice and Palliative Care Organization. National Consensus Project for Quality Palliative Care: Clinical Practice Guidelines for quality palliative care, executive summary. *J Palliat Med* 2004; **7**(5): 611-27.
287. Au DH, Udris EM, Fihn SD, McDonnell MB, Curtis JR. Differences in health care utilization at the end of life among patients with chronic obstructive pulmonary disease and patients with lung cancer. *Arch Intern Med* 2006; **166**(3): 326-31.
288. Levy MH, Adolph MD, Back A, et al. Palliative care. *J Natl Compr Canc Netw* 2012; **10**(10): 1284-309.
289. Morrison RS, Maroney-Galin C, Kralovec PD, Meier DE. The growth of palliative care programs in United States hospitals. *J Palliat Med* 2005; **8**(6): 1127-34.
290. Ekstrom M, Nilsson F, Abernethy AA, Currow DC. Effects of opioids on breathlessness and exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review. *Ann Am Thorac Soc* 2015; **12**(7): 1079-92.
291. Rocker GM, Simpson AC, Joanne Young B, et al. Opioid therapy for refractory dyspnea in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease: patients' experiences and outcomes. *CMAJ Open* 2013; **1**(1): E27-36.
292. Marciniuk DD, Goodridge D, Hernandez P, et al. Managing dyspnea in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease: a Canadian Thoracic Society clinical practice guideline. *Can Respir J* 2011; **18**(2): 69-78.
293. Vieira PJ, Chiappa AM, Cipriano G, Jr., Umpierre D, Arena R, Chiappa GR. Neuromuscular electrical stimulation improves clinical and physiological function in COPD patients. *Respir Med* 2014; **108**(4): 609-20.
294. Galbraith S, Fagan P, Perkins P, Lynch A, Booth S. Does the use of a handheld fan improve chronic dyspnea? A randomized, controlled, crossover trial. *J Pain Symptom Manage* 2010; **39**(5): 831-8.
295. Marchetti N, Lammi MR, Travaline JM, Ciccolella D, Civic B, Criner GJ. Air Current Applied to the Face Improves Exercise Performance in Patients with COPD. *Lung* 2015; **193**(5): 725-31.
296. Abdallah SJ, Wilkinson-Maitland C, Saad N, et al. Effect of morphine on breathlessness and exercise endurance in advanced COPD: a randomised crossover trial. *Eur Respir J* 2017; **50**(4).
297. Uronis HE, Ekstrom MP, Currow DC, McCrory DC, Samsa GP, Abernethy AP. Oxygen for relief of dyspnoea in people with chronic obstructive pulmonary disease who would not qualify for home oxygen: a systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2015; **70**(5): 492-4.
298. von Trott P, Oei SL, Ramsenthaler C. Acupuncture for Breathlessness in Advanced Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Pain Symptom Manage* 2020; **59**(2): 327-38.e3.
299. Higginson IJ, Bausewein C, Reilly CC, et al. An integrated palliative and respiratory care service for patients with advanced disease and refractory breathlessness: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2014; **2**(12): 979-87.
300. Simon ST, Higginson IJ, Booth S, Harding R, Bausewein C. Benzodiazepines for the relief of breathlessness in advanced malignant and non-malignant diseases in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (1): CD007354.
301. Bausewein C, Booth S, Gysels M, Higginson I. Non-pharmacological interventions for breathlessness in advanced stages of malignant and non-malignant diseases. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (2): CD005623.
302. Guo Y, Zhang T, Wang Z, et al. Body mass index and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: A dose-response meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016; **95**(28): e4225.
303. Ferreira IM, Brooks D, White J, Goldstein R. Nutritional supplementation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; **12**: CD000998.

304. Gouzi F, Maury J, Heraud N, et al. Additional Effects of Nutritional Antioxidant Supplementation on Peripheral Muscle during Pulmonary Rehabilitation in COPD Patients: A Randomized Controlled Trial. *Oxid Med Cell Longev* 2019; **2019**: 5496346.
305. van Beers M, Rutten-van Molken M, van de Bool C, et al. Clinical outcome and cost-effectiveness of a 1-year nutritional intervention programme in COPD patients with low muscle mass: The randomized controlled NUTRAIN trial. *Clin Nutr* 2020; **39**(2): 405-13.
306. Yohannes AM, Alexopoulos GS. Depression and anxiety in patients with COPD. *Eur Respir Rev* 2014; **23**(133):345-9.
307. Farver-Vestergaard I, Jacobsen D, Zachariae R. Efficacy of psychosocial interventions on psychological and physical health outcomes in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Psychother Psychosom* 2015; **84**(1): 37-50.
308. Payne C, Wiffen PJ, Martin S. Interventions for fatigue and weight loss in adults with advanced progressive illness. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; **1**: CD008427.
309. Murray SA, Kendall M, Boyd K, Sheikh A. Illness trajectories and palliative care. *BMJ* 2005; **330**(7498): 1007-11.
310. Eriksen N, Vestbo J. Management and survival of patients admitted with an exacerbation of COPD: comparison of two Danish patient cohorts. *Clin Respir J* 2010; **4**(4): 208-14.
311. Groenewegen KH, Schols AM, Wouters EF. Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest* 2003; **124**(2): 459-67.
312. Gudmundsson G, Ulrik CS, Gislason T, et al. Long-term survival in patients hospitalized for chronic obstructive pulmonary disease: a prospective observational study in the Nordic countries. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012; **7**: 571-6.
313. Disler RT, Green A, Luckett T, et al. Experience of advanced chronic obstructive pulmonary disease: meta-synthesis of qualitative research. *J Pain Symptom Manage* 2014; **48**(6): 1182-99.
314. Halpin DMG, Seamark DA, Seamark CJ. Palliative and end-of-life care for patients with respiratory diseases. *Eur Respir Monograph* 2009; **43**: 327-53.
315. Patel K, Janssen DJ, Curtis JR. Advance care planning in COPD. *Respirology* 2012; **17**(11):72-8.
316. Pinnock H, Kendall M, Murray SA, et al. Living and dying with severe chronic obstructive pulmonary disease: multi- perspective longitudinal qualitative study. *BMJ* 2011; **342**: d142.
317. Weber C, Stirnemann J, Herrmann FR, Pautex S, Janssens JP. Can early introduction of specialized palliative care limit intensive care, emergency and hospital admissions in patients with severe and very severe COPD? a randomized study. *BMC Palliat Care* 2014; **13**: 47.
318. Ek K, Andershed B, Sahlberg-Blom E, Ternstedt BM. „The unpredictable death“-The last year of life for patients with advanced COPD: Relatives' stories. *Palliat Support Care* 2015; **13**(5): 1213-22.
319. National Hospice and Palliative Care Organization. Web Page. 2019. <http://www.nhpco.org> (accesat în octombrie 2020).
320. Cranston JM, Crockett AJ, Moss JR, Alpers JH. Domiciliary oxygen for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (4): CD001744.
321. Long-term Oxygen Treatment Trial Research Group. A randomized trial of long-term oxygen for COPD with moderate desaturation. *N Engl J Med* 2016; **375**(17): 1617.
322. Ekstrom M, Ahmadi Z, Bornefalk-Hermansson A, Abernethy A, Currow D. Oxygen for breathlessness in patients with chronic obstructive pulmonary disease who do not qualify for home oxygen therapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; **11**: CD006429.
323. Alison JA, McKeough ZJ, Leung RWM, et al. Oxygen compared to air during exercise training in COPD with exercise- induced desaturation. *Eur Respir J* 2019; **53**(5).
324. Ahmedzai S, Balfour-Lynn IM, Bewick T, et al. Managing passengers with stable respiratory disease planning air travel: British Thoracic Society recommendations. *Thorax* 2011; **66** Suppl 1: i1-30.
325. Berg BW, Dillard TA, Rajagopal KR, Mehm WJ. Oxygen supplementation during air travel in patients with chronic obstructive lung disease. *Chest* 1992; **101**(3): 638-41.
326. Edvardsen A, Akerø A, Christensen CC, Ryg M, Skjonsberg OH. Air travel and chronic obstructive pulmonary disease: a new algorithm for pre-flight evaluation. *Thorax* 2012; **67**(11): 964-9.
327. Christensen CC, Ryg M, Refvem OK, Skjonsberg OH. Development of severe hypoxaemia in chronic obstructive pulmonary disease patients at 2,438 m (8,000 ft) altitude. *Eur Respir J* 2000; **15**(4): 635-9.
328. Elliott MW, Nava S. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: „Don't think twice, it's alright!“. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; **185**(2): 121-3.
329. Chandra D, Stamm JA, Taylor B, et al. Outcomes of noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the United States, 1998-2008. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; **185**(2): 152-9.
330. Lindenauer PK, Stefan MS, Shieh MS, Pekow PS, Rothberg MB, Hill NS. Outcomes associated with invasive and noninvasive ventilation among patients hospitalized with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA Intern Med* 2014; **174**(12): 1982-93.
331. Wilson ME, Dobler CC, Morrow AS, et al. Association of Home Noninvasive Positive Pressure Ventilation With Clinical Outcomes in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2020; **323**(5): 455- 65.
332. Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ, Boldova A, Celli BR. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; **182**(3): 325-31.



333. Murphy PB, Rehal S, Arbane G, et al. Effect of Home Noninvasive Ventilation With Oxygen Therapy vs Oxygen Therapy Alone on Hospital Readmission or Death After an Acute COPD Exacerbation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; **317**(21): 2177-86.
334. Galli JA, Krahnke JS, James Mamary A, Shenoy K, Zhao H, Criner GJ. Home non-invasive ventilation use following acute hypercapnic respiratory failure in COPD. *Respir Med* 2014; **108**(5): 722-8.
335. Coughlin S, Liang WE, Parthasarathy S. Retrospective Assessment of Home Ventilation to Reduce Rehospitalization in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Clin Sleep Med* 2015; **11**(6): 663-70.
336. Clini E, Sturani C, Rossi A, et al. The Italian multicentre study on noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 2002; **20**(3): 529-38.
337. Kohnlein T, Windisch W, Kohler D, et al. Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicentre, randomised, controlled clinical trial. *Lancet Respir Med* 2014; **2**(9): 698-705.
338. Struik FM, Sprooten RT, Kerstjens HA, et al. Nocturnal non-invasive ventilation in COPD patients with prolonged hypercapnia after ventilatory support for acute respiratory failure: a randomised, controlled, parallel-group study. *Thorax* 2014; **69**(9): 826-34.
339. Casanova C, Celli BR, Tost L, et al. Long-term controlled trial of nocturnal nasal positive pressure ventilation in patients with severe COPD. *Chest* 2000; **118**(6): 1582-90.
340. White DP, Criner GJ, Dreher M, et al. The role of noninvasive ventilation in the management and mitigation of exacerbations and hospital admissions/readmissions for the patient with moderate to severe COPD. *Chest* 2015; **147**(6): 1704-5.
341. Lightowler JV, Wedzicha JA, Elliott MW, Ram FS. Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; **326**(7382): 185.
342. Kolodziej MA, Jensen L, Rowe B, Sin D. Systematic review of noninvasive positive pressure ventilation in severe stable COPD. *Eur Respir J* 2007; **30**(2): 293-306.
343. Cooper JD, Trulock EP, Triantafyllou AN, et al. Bilateral pneumectomy (volume reduction) for chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; **109**(1): 106-16.
344. Criner G, Cordova FC, Leyenson V, et al. Effect of lung volume reduction surgery on diaphragm strength. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; **157**(5 Pt 1): 1578-85.
345. Martinez FJ, de Oca MM, Whyte RI, Stetz J, Gay SE, Celli BR. Lung-volume reduction improves dyspnea, dynamic hyperinflation, and respiratory muscle function. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; **155**(6): 1984-90.
346. Fessler HE, Permutt S. Lung volume reduction surgery and airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; **157**(3 Pt 1): 715-22.
347. Washko GR, Fan VS, Ramsey SD, et al. The effect of lung volume reduction surgery on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; **177**(2): 164-9.
348. Fishman A, Martinez F, Naunheim K, et al. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* 2003; **348**(21): 2059-73.
349. National Emphysema Treatment Trial Research Group. Patients at high risk of death after lung-volume-reduction surgery. *N Engl J Med* 2001; **345**(15): 1075-83.
350. Ramsey SD, Berry K, Etzioni R, et al. Cost effectiveness of lung-volume-reduction surgery for patients with severe emphysema. *N Engl J Med* 2003; **348**(21): 2092-102.
351. Marchetti N, Criner GJ. Surgical Approaches to Treating Emphysema: Lung Volume Reduction Surgery, Bullectomy, and Lung Transplantation. *Semin Respir Crit Care Med* 2015; **36**(4): 592-608.
352. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th adult lung and heart-lung transplant report-2012. *J Heart Lung Transplant* 2012; **31**(10): 1073-86.
353. Stavem K, Bjortuft O, Borgan O, Geiran O, Boe J. Lung transplantation in patients with chronic obstructive pulmonary disease in a national cohort is without obvious survival benefit. *J Heart Lung Transplant* 2006; **25**(1): 75-84.
354. ISHLT: The International Society for Heart & Lung Transplantation [Internet]. Slide Sets - Overall Lung Transplantation Statistics. Available from: <https://ishltregistries.org/registries/slides.asp> (accessed in octombrie 2020).
355. Thabut G, Christie JD, Ravaud P, et al. Survival after bilateral versus single lung transplantation for patients with chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective analysis of registry data. *Lancet* 2008; **371**(9614): 744-51.
356. Theodore J, Lewiston N. Lung transplantation comes of age. *N Engl J Med* 1990; **322**(11): 772-4.
357. Criner GJ, Cordova F, Sternberg AL, Martinez FJ. The National Emphysema Treatment Trial (NETT) Part II: Lessons learned about lung volume reduction surgery. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; **184**(8): 881-93.
358. Shah PL, Slebos DJ, Cardoso PF, et al. Bronchoscopic lung-volume reduction with Exhale airway stents for emphysema (EASE trial): randomised, sham-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2011; **378**(9795): 997-1005.
359. Come CE, Kramer MR, Dransfield MT, et al. A randomised trial of lung sealant versus medical therapy for advanced emphysema. *Eur Respir J* 2015; **46**(3): 651-62.
360. Sciruba FC, Ernst A, Herth FJ, et al. A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema. *N Engl J Med* 2010; **363**(13): 1233-44.

361. Davey C, Zoumot Z, Jordan S, et al. Bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves for patients with heterogeneous emphysema and intact interlobar fissures (the BeLieVeR-HiFi trial): study design and rationale. *Thorax* 2015; **70**(3): 288-90.
362. Klooster K, ten Hacken NH, Hartman JE, Kerstjens HA, van Rikxoort EM, Slebos DJ. Endobronchial Valves for Emphysema without Interlobar Collateral Ventilation. *N Engl J Med* 2015; **373**(24): 2325-35.
363. Valipour A, Slebos DJ, Herth F, et al. Endobronchial Valve Therapy in Patients with Homogeneous Emphysema. Results from the IMPACT Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; **194**(9): 1073-82.
364. Criner GJ, Sue R, Wright S, et al. A Multicenter Randomized Controlled Trial of Zephyr Endobronchial Valve Treatment in Heterogeneous Emphysema (LIBERATE). *Am J Respir Crit Care Med* 2018; **198**(9): 1151-64.
365. Kemp SV, Slebos DJ, Kirk A, et al. A Multicenter Randomized Controlled Trial of Zephyr Endobronchial Valve Treatment in Heterogeneous Emphysema (TRANSFORM). *Am J Respir Crit Care Med* 2017; **196**(12): 1535-43.
366. Criner GJ, Delage A, Voelker K, et al. Improving Lung Function in Severe Heterogeneous Emphysema with the Spiration(R) Valve System (EMPROVE): A Multicenter, Open-Label, Randomized, Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; **publicat online în 01 2019**.
367. Naunheim KS, Wood DE, Mohsenifar Z, et al. Long-term follow-up of patients receiving lung-volume-reduction surgery versus medical therapy for severe emphysema by the National Emphysema Treatment Trial Research Group. *Ann Thorac Surg* 2006; **82**(2): 431-43.
368. DeCamp MM, Blackstone EH, Naunheim KS, et al. Patient and surgical factors influencing air leak after lung volume reduction surgery: lessons learned from the National Emphysema Treatment Trial. *Ann Thorac Surg* 2006; **82**(1): 197-206.
369. Shah PL, Gompelmann D, Valipour A, et al. Thermal vapour ablation to reduce segmental volume in patients with severe emphysema: STEP-UP 12 month results. *Lancet Respir Med* 2016; **4**(9): e44-e5.
370. Herth FJ, Valipour A, Shah PL, et al. Segmental volume reduction using thermal vapour ablation in patients with severe emphysema: 6-month results of the multicentre, parallel-group, open-label, randomised controlled STEP-UP trial. *Lancet Respir Med* 2016; **4**(3): 185-93.
371. Deslee G, Mal H, Dutau H, et al. Lung Volume Reduction Coil Treatment vs Usual Care in Patients With Severe Emphysema: The REVOLENS Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; **315**(2): 175-84.
372. Sciruba FC, Criner GJ, Strange C, et al. Effect of Endobronchial Coils vs Usual Care on Exercise Tolerance in Patients With Severe Emphysema: The RENEW Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; **315**(20): 2178-89.

Material protejat de copyright - a nu se copia sau distribuie

# CAPITOLUL 4: STRATEGIA TERAPEUTICĂ ÎN BPOC STABILĂ

## ASPECTE GENERALE IMPORTANTE:

- *Strategia terapeutică în BPOC stabilă trebuie să se bazeze în mare parte pe evaluarea individualizată a simptomelor și a riscului de exacerbare.*
- *Toate persoanele care fumează trebuie încurajate și susținute să renunțe la fumat.*
- *Principalele obiective ale tratamentului sunt reducerea simptomelor și a riscului de exacerbare.*
- *Strategia terapeutică include tratamente farmacologice și non-farmacologice.*

## INTRODUCERE

Pacienții cu BPOC trebuie evaluați din punct de vedere al severității obstrucției respiratorii, simptomatologiei, istoricului de exacerbări, expunerii la factorii de risc și comorbidităților (**Figura 4.1**) cu scopul stabilirii unei conduite terapeutice adecvate. În **Capitolul 2** este prezentat pe scurt modul de evaluare.

Se recomandă o abordare personalizată în vederea inițierii tratamentului pe baza simptomatologiei actuale și a riscului de exacerbare. Unele tratamente pot fi introduse în schema terapeutică sau se poate renunța la ele în funcție de prezența simptomatologiei dominante de tip dispnee sau limitarea capacității de efort sau a recurenței exacerbărilor în timpul terapiei de întreținere. Fundamentul acestor recomandări care presupun o abordare organizată a tratamentului, provine parțial din datele obținute în studii randomizate controlate. Întrucât scopul acestor recomandări este să vină în sprijinul deciziilor care trebuie luate de medicul clinician, acestea includ și recomandările experților bazate pe experiența clinică.

Este deosebit de important ca pacienții cu BPOC să înțeleagă natura afecțiunii lor, care sunt factorii de risc pentru progresia acesteia dar și rolul lor și al echipei medicale pentru un tratament optim și obținerea celor mai bune rezultate pentru starea lor de sănătate.

După evaluare, primul pas trebuie să vizeze reducerea expunerii la factori de risc, inclusiv renunțarea la fumat. Pacienții trebuie să primească sfaturi privind avantajele vaccinării, precum și avantajele unui stil de viață sănătos, inclusiv dietă și efectuarea de exerciții fizice, acestea din urmă fiind sigure și recomandate persoanelor cu BPOC. Tratamentul farmacologic inițial trebuie să se bazeze pe încadrarea pacientului în una din grupele clasificării GOLD (**Figura 4.2**). Pacienții trebuie să primească recomandări de auto-îngrijire în caz de dispnee, menținerea nivelului de energie și controlul stresului, iar planul de tratament trebuie să fie detaliat în scris. Este necesar, de asemenea, tratamentul comorbidităților (**Figura 4.1**).

Consultația de control trebuie realizată după un anumit interval de timp și trebuie evaluate nivelul actual al simptomelor (folosind scorurile CAT sau mMRC) și frecvența exacerbărilor. Este necesară, de asemenea, atât evaluarea efectului tratamentului și posibilele reacții adverse cât și reevaluarea comorbidităților.

Este necesară verificarea tehnicii inhalatorii, a aderenței la terapia recomandată (farmacologică și non-farmacologică), a statusului de fumător și a expunerii la factorii de risc. Trebuie încurajată activitatea fizică și avută în vedere îndrumarea către terapia de reabilitare pulmonară. Trebuie avută în vedere necesitatea oxigenoterapiei, a suportului ventilator, a reducerii volumului pulmonar și abordării paliative. Planul de acțiune trebuie actualizat. Spirometria trebuie repetată cel puțin o dată pe an.

În prezent nu se mai discută despre sindromul de suprapunere astm-BPOC (ACO), în schimb se pune accentul pe faptul că atât astmul, cât și BPOC sunt entități clinice diferite, deși prezintă trăsături și elemente clinice comune (de ex., prezența eozinofiliei, un anumit grad de reversibilitate). Astmul și BPOC pot fi prezente concomitent la

același pacient. Dacă există suspiciunea unui diagnostic concomitent de astm bronșic, tratamentul farmacologic trebuie administrat în primul rând conform ghidurilor de astm bronșic, dar trebuie avută în vedere și terapia farmacologică și non-farmacologică pentru BPOC.

Terapia farmacologică și non-farmacologică trebuie adaptată nevoilor (a se vedea mai jos) și trebuie efectuate mai multe evaluări (**Figura 4.1**)

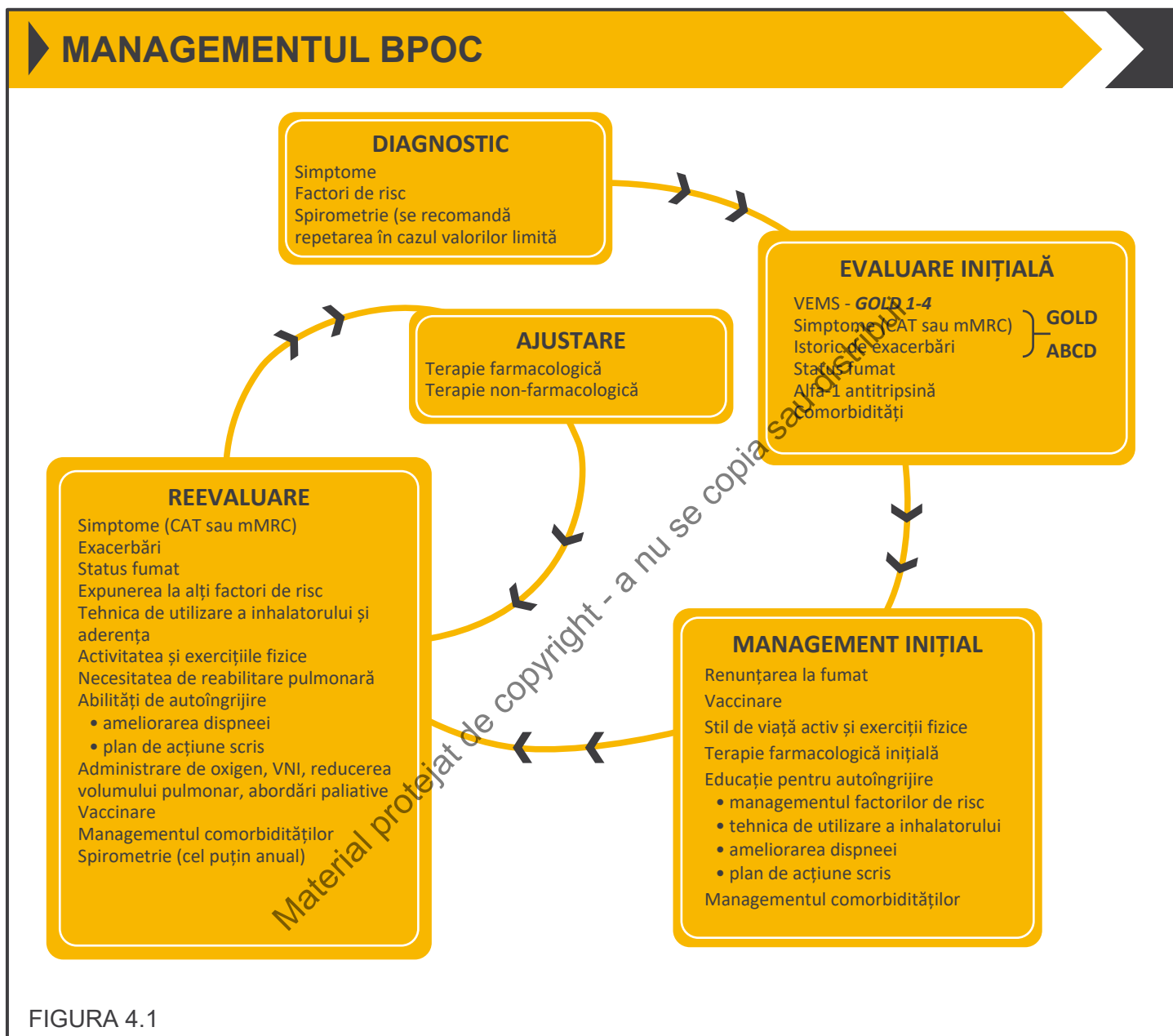


FIGURA 4.1

Obiectivul tratamentului este reducerea simptomelor actuale și a riscului de exacerbare (**Tabelul 4.1**).

<b>OBIECTIVELE TERAPEUTICE ÎN BPOC STABILĂ</b>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• Ameliorarea simptomelor</li><li>• Îmbunătățirea toleranței la efort</li><li>• Îmbunătățirea stării de sănătate</li></ul>	REDUCEREA SIMPTOMELOR
și	
<ul style="list-style-type: none"><li>• Prevenirea progresiei bolii</li><li>• Prevenirea și tratarea exacerbărilor</li><li>• Reducerea mortalității</li></ul>	REDUCEREA RISCULUI

TABELUL 4.1

## IDENTIFICAREA ȘI REDUCEREA EXPUNERII LA FACTORII DE RISC

Identificarea și reducerea expunerii la factorii de risc sunt aspecte importante în tratamentul și prevenția BPOC. Fumatul reprezintă cel mai frecvent și mai ușor de identificat factor de risc pentru BPOC, iar toate persoanele care fumează trebuie încurajate permanent să renunțe la fumat. De asemenea, se impune reducerea expunerii totale individuale la pulberi, noxe și gaze la locul de muncă, precum și la poluanții din mediul ambiental interior și exterior.

### Fumul de țigară

Renunțarea la fumat reprezintă un demers esențial la toți pacienții cu BPOC. Personalul medical are un rol central în oferirea informațiilor legate de oprirea fumatului sau a altor soluții acestor pacienți, pe care trebuie să îi încurajeze să renunțe la fumat ori de câte ori acest lucru este posibil.

Fumătorii trebuie să primească consiliere în vederea renunțării la fumat. Dacă este posibil, pacienții trebuie incluși într-un program mai amplu de renunțare la fumat, care să cuprindă tehnici de schimbare a comportamentului menite să crească motivația și încrederea acestora, educația pacienților și soluții farmacologice și non-farmacologice.

Recomandările pentru tratamentul consumului și dependenței de tutun sunt sintetizate în **Tabelul 4.2**.<sup>1</sup>

### Poluanții din mediul interior și exterior

Pentru reducerea expunerii la poluanții din mediul interior și exterior sunt necesare politici publice, adaptarea resurselor locale și naționale, schimbări culturale și măsuri de protecție individuale. Reducerea expunerii la fumul rezultat din arderea biomasei este un obiectiv esențial pentru reducerea incidenței BPOC la nivel global. Ventilarea eficientă, folosirea sobelor de gătit nepoluante și soluții similare sunt obiective realizabile și trebuie recomandate.<sup>2,3</sup> Măsurile de reducere a expunerii la factorii de risc sunt sintetizate în **Tabelul 4.3**.

### Expunerea ocupațională

Nu există studii care să demonstreze dacă soluțiile de reducere a expunerii la riscuri ocupaționale pot, de asemenea, reduce povara BPOC, dar este corect ca pacienții să fie sfătuiți să evite expunerea continuă la substanțe cu potențial iritant, pe cât posibil.

## TRATAREA CONSUMULUI ȘI DEPENDENȚEI DE TUTUN. GHID PENTRU PRACTICA CLINICĂ – CONCLUZII IMPORTANTE ȘI RECOMANDĂRI

- Dependența de tutun este o afecțiune cronică care necesită tratament repetat până când se atinge abținerea de lungă durată sau permanentă.
- Există tratamente eficiente pentru dependența de tutun și tuturor fumătorilor ar trebui să li se ofere aceste tratamente.
- Medicii clinicieni și sistemele de sănătate trebuie să instituie operațiuni consecvente de identificare, documentare și tratare a fiecărui fumător la fiecare consultație.
- Sesiunile scurte de consiliere privind renunțarea la fumat sunt eficiente și fiecare fumător ar trebui să beneficieze de acest tip de consiliere la fiecare contact cu cadrele medicale.
- Există o relație puternică de tip doză-răspuns între intensitatea consilierii pentru dependența de tutun și eficiența acesteia.
- S-a dovedit că există trei tipuri de consiliere deosebit de eficiente: consilierea practică, sprijinul social din partea familiei și prietenilor ca parte a tratamentului și sprijinul social acordat în afara tratamentului.
- Terapiile farmacologice de primă linie pentru dependența de tutun - vareniclina, bupropion cu eliberare prelungită, guma cu nicotină, inhalator cu nicotină, spray nazal cu nicotină și plasturi cu nicotină - sunt eficiente și cel puțin unul dintre aceste medicamente ar trebui prescrise dacă nu există contraindicații.
- Programele de stimulare financiară pentru renunțarea la fumat pot facilita renunțarea la fumat.
- Tratamentele pentru dependența de tutun sunt soluții cost-eficiente.

TABELUL 4.2

## IDENTIFICAREA ȘI LIMITAREA EXPUNERII LA FACTORII DE RISC

- Soluțiile de renunțare la fumat ar trebui aplicate activ tuturor pacienților cu BPOC (**nivel de evidență A**).
- Este necesară recomandarea unei ventilări eficiente a folosirii sobelor de gătit nepoluante și a altor soluții similare (**nivel de evidență B**).
- Medicii clinicieni trebuie să sfătuiască pacienții să evite expunerile continue la potențiali factori iritanți, dacă este posibil (**nivel de evidență D**).

TABELUL 4.3

# TRATAMENTUL ÎN BPOC STABILĂ: TRATAMENTUL FARMACOLOGIC

Tratamentele farmacologice pot reduce simptomele, precum și riscul și severitatea exacerbărilor și pot îmbunătăți starea de sănătate și toleranța la efort la pacienții cu BPOC.

Clasele de medicamente utilizate în mod curent în tratamentul BPOC sunt prezentate în **Tabelul 3.3**, iar în **Capitolul 3** este realizată o descriere detaliată a efectelor acestor medicamente. Alegerea unui medicament anume dintr-o clasă de medicamente depinde de disponibilitatea acestuia și de răspunsul și preferințele pacientului.

Majoritatea medicamentelor se administrează pe cale inhalatorie, prin urmare este foarte importantă utilizarea unei tehnici de inhalare corecte. Indicațiile de bază privind administrarea medicamentelor inhalatorii sunt prezentate în **Tabelul 4.4**. Indicațiile de bază privind utilizarea medicamentelor bronhodilatatoare sunt prezentate în **Tabelul 4.5**. Indicațiile de bază privind utilizarea medicamentelor anti-inflamatoare sunt prezentate pe scurt în **Tabelul 4.6**. Indicațiile de bază ale tratamentelor farmacologice sunt sintetizate în **Tabelul 4.7**.

## INDICAȚIILE DE BAZĂ PRIVIND ADMINISTRAREA MEDICAMENTELOR PE CALE INHALATORIE

- Alegerea dispozitivului inhalator se face în mod personalizat și va depinde de accesibilitate, cost, medicul care prescrie și, cel mai important, de abilitatea și preferința pacientului.
- La prescrierea unui dispozitiv este esențială atât prezentarea instrucțiunilor și demonstrarea tehnicii inhalatorii corecte pentru a avea certitudinea că tehnica inhalatorie este adecvată, cât și verificarea acesteia la fiecare consultație.
- Tehnica de inhalare (și aderența la tratament) se evaluează înainte de a stabili dacă sunt necesare modificări ale tratamentului.

TABELUL 4.4

## INDICAȚIILE DE BAZĂ PRIVIND UTILIZAREA MEDICAMENTELOR BRONHODILATATOARE

- BADLA și ACDLA sunt preferate față de bronhodilatatoarele cu durată scurtă de acțiune, mai puțin la pacienții care prezintă dispnee ocazională (**nivel de evidență A**), fiind utilizate cu scopul ameliorării rapide a simptomelor la pacienții care primesc deja bronhodilatatoare cu durată lungă de acțiune ca terapie de întreținere.
- Pacienții pot fi inițiați pe monoterapie cu un singur bronhodilatator cu durată lungă de acțiune sau pe dublă terapie cu două bronhodilatatoare cu durată lungă de acțiune. La pacienții cu dispnee persistentă aflați în tratament cu un singur bronhodilatator se recomandă trecerea la terapia duală bronhodilatatoare (**nivel de evidență A**).
- Bronhodilatatoarele inhalatorii sunt preferate față de bronhodilatatoarele orale (**nivel de evidență A**).
- Teofilina nu este recomandată decât dacă nu sunt disponibile sau accesibile alte tratamente cu bronhodilatatoare de lungă durată (**nivel de evidență B**).

TABELUL 4.5

## INDICAȚIILE DE BAZĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENȚILOR ANTI-INFLAMATORII

- Monoterapia de lungă durată cu CSI nu este recomandată (**nivel de evidență A**).
- Tratamentul de lungă durată cu CSI poate fi luat în considerare în asociere cu BADLA la pacienții cu istoric de exacerbări deși urmează tratament adecvat cu bronhodilatatoare cu durată lungă de acțiune (**nivel de evidență A**).
- Terapia de lungă durată cu corticosteroizi orali nu este recomandată (**nivel de evidență A**).
- La pacienții cu obstrucție respiratorie severă sau foarte severă, cu bronșită cronică și exacerbări, aflați în tratament cu bronhodilatator cu durată lungă de acțiune +/- CSI, se poate lua în considerare adăugarea unui inhibitor PDE4 (**nivel de evidență B**).
- La foștii fumători, dar și la alte categorii de pacienți, care prezintă exacerbări deși primesc tratament adecvat, se poate lua în considerare tratamentul cu macrolide, în special azitromicină (**nivel de evidență B**).
- Tratamentul cu statine nu este recomandat pentru prevenția exacerbărilor (**nivel de evidență A**).
- Mucoliticele antioxidante sunt recomandate doar pacienților selectați (**nivel de evidență A**).

TABELUL 4.6

## INDICAȚIILE DE BAZĂ PRIVIND ALTE TRATAMENTE FARMACOLOGICE

- Pacienții cu deficit ereditar sever de alfa-1 antitripsină și emfizem constituit pot fi candidați pentru terapia de augmentare cu alfa-1 antitripsină (**nivel de evidență B**).
- Antitusivele nu pot fi recomandate (**nivel de evidență C**).
- Medicamentele aprobate pentru hipertensiunea pulmonară primară nu se recomandă la pacienții cu hipertensiune pulmonară secundară BPOC (**nivel de evidență B**).
- Opioidele cu durată lungă de acțiune, în doze mici, administrate oral sau parenteral, pot fi luate în considerare pentru tratamentul dispneei la pacienții cu BPOC sever (**nivel de evidență B**).

TABELUL 4.7

### Algoritmi de evaluare, inițiere și urmărire a tratamentului farmacologic

În **Figura 4.2** este prezentat un model de **INIȚIERE** a tratamentului farmacologic al BPOC în funcție de evaluarea individuală a simptomatologiei și a riscului de exacerbare încadrate în schema de evaluare ABCD. Nu există dovezi de calitate înaltă, cum sunt cele obținute din studii randomizate, controlate, care să susțină aplicarea inițială a unei strategii de tratament farmacologic la pacienții nou diagnosticați cu BPOC. Totuși, un studiu observațional cu date din practica clinică curentă a demonstrat că tratamentul inițial cu BADLA/CSI în BPOC este mai eficient decât tratamentul cu ACDLA la pacienții cu exacerbări în antecedente și eozinofilie sangvină > 300 celule/ $\mu$ l.<sup>4</sup> În **Figura 4.2** sunt prezentate câteva îndrumări privind farmacoterapia de inițiere ținând cont de cele mai bune dovezi clinice disponibile în prezent.



## TRATAMENT FARMACOLOGIC ÎNȚĂL

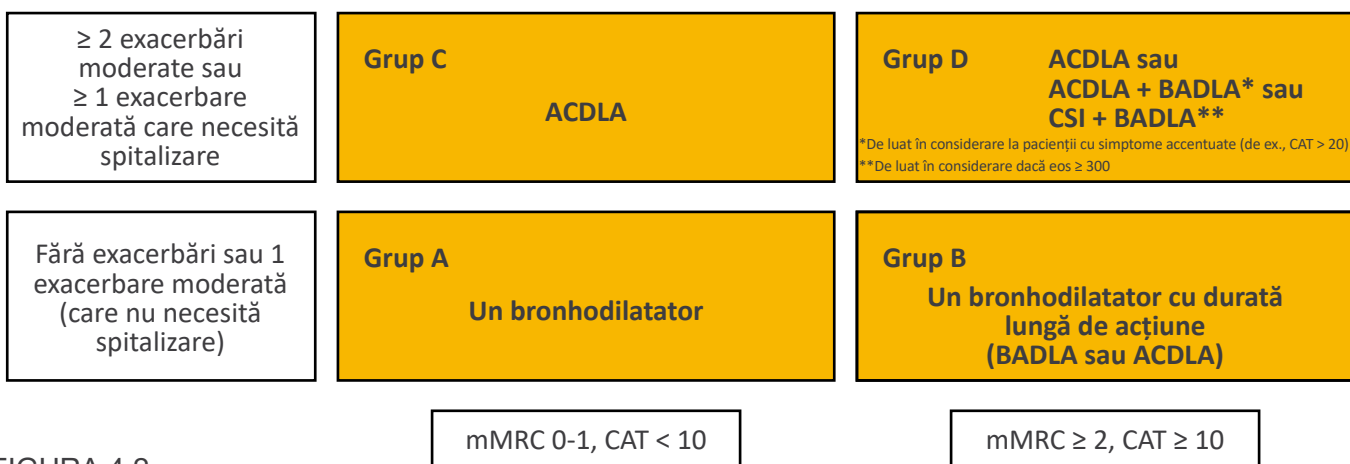


FIGURA 4.2

**Abrevieri:** eos: numărul eozinofilelor sangvine exprimat în celule pe microlitru; mMRC: chestionarul modificat al Consiliului Britanic de Studii Medicale pentru evaluarea dispneei; CAT™: Test de evaluare a BPOC™.

După implementarea măsurilor terapeutice, pacienții trebuie re-evaluați pentru a constata dacă tratamentul și-a atins scopul și pentru a identifica eventuale bariere în calea unui tratament eficient (**Figura 4.3**). După evaluarea răspunsului pacienților la tratamentul inițial, pot fi necesare modificări ale terapiei farmacologice.

## CICLUL MANAGEMENTULUI BOLII

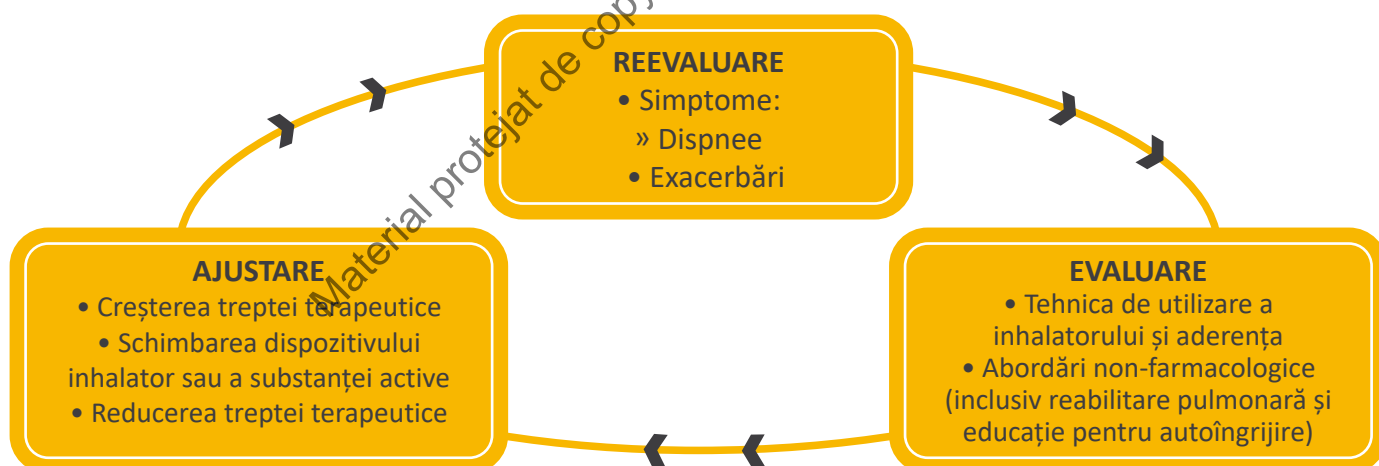


FIGURA 4.3

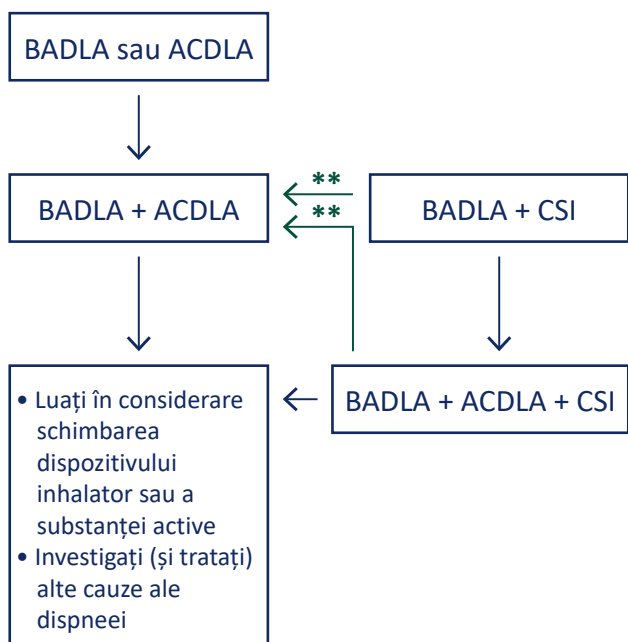
Există un algoritm separat pentru strategia **DE MONITORIZARE**, care presupune un tratament bazat în continuare pe prezența simptomelor și a exacerbărilor, dar aceste recomandări nu depind de încadrarea pacientului într-o clasă de diagnostic GOLD (**Figura 4.4**). Recomandările pentru monitorizare au ca scop facilitarea tratamentului la pacienții care iau medicație de întreținere, fie relativ precoce după instituirea tratamentului inițial, fie după mai mulți ani de urmărire. Aceste recomandări includ date din studii clinice și folosesc valoarea eozinofiliei din sângele periferic ca biomarker pentru ghidarea tratamentului cu CSI în scopul prevenirii exacerbărilor (mai multe detalii legate de numărul eozinofilelor sangvine ca factor predictor al efectelor CSI se regăsesc în **Capitolul 3**).

## MONITORIZAREA TERAPIEI FARMACOLOGICE

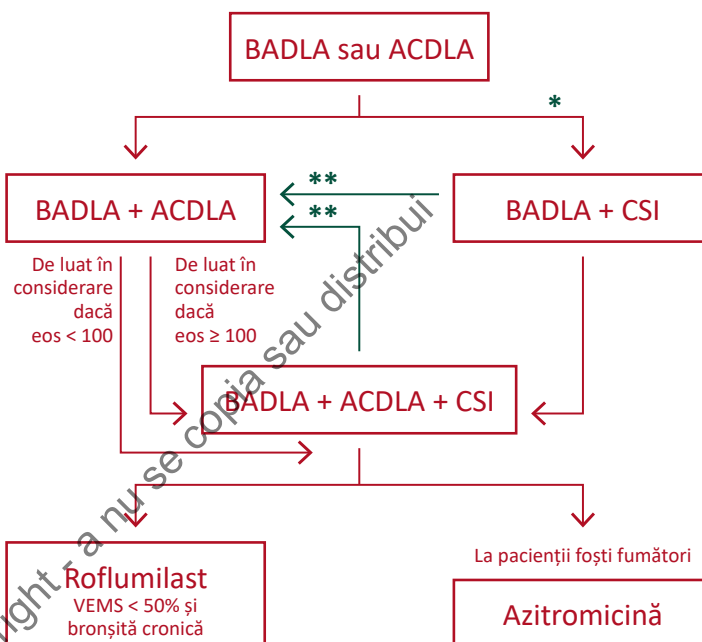
1. DACĂ RĂSPUNSUL LA TRATAMENTUL INIȚIAL ESTE ADECVAT, SE RECOMANDĂ MENȚINEREA ACESTUIA.

2. DACĂ NU:
- ✓ Luați în considerare ca țintă terapeutică caracteristica predominantă (dispnee sau exacerbări)
    - Utilizați calea exacerbărilor dacă atât exacerbările, cât și dispneea necesită tratament
  - ✓ Alocați pacientului o casetă corespunzătoare tratamentului actual și urmați indicațiile
  - ✓ Evaluați răspunsul, ajustați și reevaluați
  - ✓ Aceste recomandări nu depind de evaluarea ABCD de la diagnostic

### • DISPNEE •



### • EXACERBĂRI •



*eos = nivelul seric de eozinofile (celule/μl)*

*\*De luat în considerare dacă eos ≥ 300 sau eos ≥ 100 și ≥ 2 exacerbări moderate / 1 spitalizare*

*\*\*De luat în considerare scăderea dozei de CSI sau modificarea CSI în cazul apariției pneumoniei, unei indicații inițiale inadecvate sau lipsei de răspuns la CSI*

FIGURA 4.4

În **Figura 4.4** sunt sugerate strategii de intensificare sau renunțare la o anumită terapie în funcție de datele disponibile despre eficacitate și siguranță. Răspunsul la trecerea într-o treaptă terapeutică superioară trebuie întotdeauna revizuit și trebuie luată în considerare renunțarea dacă se constată lipsa beneficiilor clinice și/sau apariția de reacții adverse. De asemenea, poate fi luată în considerare și renunțarea la anumite tratamente (trecerea într-o treaptă inferioară) dacă se constată ameliorarea unor simptome, fiind astfel nevoie de mai puțin tratament. Pacienții la care se ia în considerare modificarea tratamentului, în special trecerea la o treaptă terapeutică inferioară, trebuie să beneficieze de supraveghere medicală atentă. Este cunoscut faptul că intensificarea tratamentului nu a fost testată în mod sistematic; studiile privind renunțarea la anumite medicamente sunt, de asemenea, limitate și includ doar CSI.

### Tratamentul farmacologic inițial

Medicamentele bronhodilatatoare cu durată scurtă de acțiune administrate în situații de urgență trebuie prescrise tuturor pacienților pentru ameliorarea imediată a simptomelor.

### Grupul A

▶ Tuturor pacienților din grupul A trebuie să li se recomande bronhodilatatoare datorită efectelor acestora asupra dispneei. Se pot administra atât bronhodilatatoare cu durată scurtă de acțiune cât și bronhodilatatoare

cu durată lungă de acțiune.

- ▶ Administrarea trebuie continuată dacă există beneficii documentate.

### **Grupul B**

▶ Terapia inițială trebuie să conțină un bronhodilatator cu durată lungă de acțiune. Efectul bronhodilatatoarelor cu durată lungă de acțiune este superior celui al bronhodilatatoarelor cu durată scurtă de acțiune administrate la nevoie, de ex. *pro re nata* (prn), ceea ce favorizează recomandarea acestora.<sup>5,6</sup>

▶ Nu există date care să susțină utilizarea unei clase de bronhodilatatoare cu durată lungă de acțiune în favoarea alteia pentru ameliorarea simptomelor la acest grup de pacienți. În mod individual, alegerea bronhodilatatorului trebuie să aibă în vedere inclusiv percepția pacientului în ceea ce privește ameliorarea simptomelor.

▶ La pacienții cu dispnee severă trebuie avută în vedere terapia inițială cu două bronhodilatatoare.<sup>7</sup>

▶ Pacienții din grupul B prezintă, cel mai probabil, comorbidități care pot determina simptome suplimentare și pot influența prognosticul bolii, iar aceste aspecte trebuie investigate.<sup>8,9</sup>

### **Grupul C**

▶ Terapia inițială trebuie să conțină un singur bronhodilatator cu durată lungă de acțiune. În două studii comparative directe<sup>10,11</sup> ACDLA s-a dovedit superior față de BADLA în ceea ce privește prevenirea exacerbarilor (pentru detalii vă rugăm să consultați **Capitolul 3**); de aceea, se recomandă inițierea terapiei cu ACDLA la acest grup de pacienți.

### **Grupul D**

▶ În general, terapia poate fi inițiată cu ACDLA, deoarece aceste medicamente au efect atât asupra dispneei cât și asupra exacerbarilor (vă rugăm să consultați **Capitolul 3**).

▶ La pacienții cu simptomatologie mai severă (ordin de mărime la scorul CAT™ ≥ 20), în special dispnee mai accentuată și/sau limitarea capacității de efort, se poate alege combinația BADLA/ACDLA ca terapie inițială pe baza unor studii care au avut ca obiectiv primul rezultat raportat de pacienți, studii în care combinația BADLA/ACDLA a demonstrat rezultate mai bune decât administrarea unei singure substanțe (monoterapie) (vă rugăm să consultați **Capitolul 3**). Nu a fost demonstrat un avantaj clar al administrării BADLA/ACDLA față de ACDLA în ceea ce privește prevenirea exacerbarilor, de aceea decizia de a utiliza combinația BADLA/ACDLA ca terapie inițială trebuie luată în funcție de severitatea simptomelor.

▶ La unii pacienți, terapia inițială cu BADLA/CSI poate fi prima alegere; această combinație are cea mai mare probabilitate de a reduce exacerbarile la pacienții cu valoare a eozinofiliei sangvine ≥ 300 celule/μl. Combinația BADLA/CSI poate fi de primă intenție și pentru pacienții cu BPOC și istoric de astm bronșic.

▶ CSI pot determina apariția de reacții adverse, de ex., pneumonie<sup>10,12</sup>, de aceea utilizarea acestora trebuie luată în considerare ca terapie inițială doar după ce vor fi analizate eventualele beneficii clinice versus riscurile posibile.

### ***Monitorizarea tratamentului farmacologic***

Algoritmul monitorizării tratamentului farmacologic (**Figura 4.4**) poate fi aplicat tuturor pacienților cărora deja li administrează tratament de întreținere, indiferent de clasa GOLD în care se încadrează la inițierea terapiei. Trebuie evaluată în continuare necesitatea prioritizării tratamentului pentru dispnee/limitarea capacității de efort sau de prevenire a exacerbarilor. Dacă este necesară o schimbare de tratament, atunci selectați algoritmul corespunzător pentru dispnee (**Figura 4.4** coloana din stânga) sau pentru exacerbari (**Figura 4.4** coloana din dreapta); algoritmul pentru exacerbari trebuie aplicat la pacienții care necesită modificări ale tratamentului atât pentru dispnee, cât și pentru exacerbari. Identificați căsuța în care se încadrează tratamentul curent al pacientului.

În timpul monitorizării tratamentului, strategia trebuie să se ghideze după următorul principiu: întâi **revizuire** și **evaluare**, apoi **modificare** dacă este necesar:

▶ Revizuire

- Revizuirea simptomelor (dispneea) și a riscului de exacerbare.

▶ Evaluare

- Se evaluează tehnica de inhalare și aderența la tratament, precum și rolul tratamentelor non-farmacologice (prezentate în continuare în acest capitol).

▶ Modificare

- Se modifică tratamentul farmacologic, prin intensificare terapeutică sau renunțarea la anumite medicamente. Se acceptă schimbarea dispozitivelor inhalatorii sau a moleculelor cu altele din aceeași clasă (de ex., administrarea unui bronhodilatator cu durată lungă de acțiune diferit). Orice schimbare a tratamentului necesită o **revizuire** ulterioară a răspunsului clinic și a reacțiilor adverse.

### **Dispneea**

▶ La pacienții cu dispnee persistentă sau scăderea toleranței la efort, aflați în monoterapie cu un **bronhodilatator cu durată lungă de acțiune**<sup>13</sup> se recomandă utilizarea a două bronhodilatatoare.

- Dacă nici adăugarea celui de-al doilea bronhodilatator cu durată lungă de acțiune nu ameliorează simptomatologia, se recomandă reluarea monoterapiei. Se poate lua, de asemenea, în considerare schimbarea medicației sau a dispozitivului inhalator.

▶ La pacienții cu dispnee persistentă și toleranță scăzută la efort în tratament cu **BADLA/CSI**, se poate adăuga ACDLA în vederea trecerii la triplă terapie.

- De asemenea, trecerea de la BADLA/CSI la BADLA/ACDLA trebuie luată în considerare dacă indicația inițială de administrare de CSI a fost inadecvată (de ex., CSI utilizat pentru tratamentul simptomelor în absența unui istoric de exacerbări), dacă nu s-a obținut niciun răspuns terapeutic la administrarea de CSI sau dacă reacțiile adverse ale CSI impun întreruperea administrării acestora.

▶ În toate etapele, dispneea de alte cauze (altele decât BPOC) trebuie investigată și tratată corespunzător. Tehnica inhalatorie și aderența trebuie avute în vedere în cazul răspunsului inadecvat la tratament.

### **Exacerbările**

▶ La pacienții cu exacerbări persistente, în monoterapie cu un **bronhodilatator cu durată lungă de acțiune**, se recomandă trecerea la dubla terapie BADLA/ACDLA sau BADLA/CSI. Combinația BADLA/CSI este de preferat în cazul pacienților cu istoric sau manifestări sugestive de astm bronșic. Valoarea eozinofiliei sangvine poate ajuta la identificarea pacienților care prezintă probabilitate crescută de răspuns la CSI. La pacienții cu o exacerbare pe an, o valoare a eozinofiliei în sângele periferic  $\geq 300$  celule/ $\mu$ l identifică cazurile cu cea mai mare probabilitate de răspuns la tratamentul cu BADLA/CSI.<sup>14,15</sup> La pacienții cu  $\geq 2$  exacerbări moderate pe an sau cel puțin o exacerbare severă care a necesitat spitalizare în anul anterior, tratamentul cu BADLA/CSI poate fi luat în considerare la valori ale eozinofiliei  $\geq 100$  celule/ $\mu$ l, deoarece efectele CSI sunt mai accentuate la pacienții care prezintă o severitate sau o frecvență mai mare a exacerbărilor.<sup>16</sup>

▶ În cazul pacienților care continuă să prezinte exacerbări în timpul tratamentului cu **BADLA/ACDLA**, se recomandă două căi terapeutice alternative. Valoarea eozinofiliei  $< 100$  celule/ $\mu$ l poate fi utilizată pentru a anticipa o probabilitate mică de obținere a unui beneficiu prin administrarea CSI:

- Trecerea la BADLA/ACDLA/CSI. Se poate observa un răspuns favorabil după adăugarea terapiei cu CSI la pacienții cu valori ale eozinofiliei  $\geq 100$  celule/ $\mu$ l; cu cât valoarea eozinofiliei este mai ridicată cu atât răspunsul la tratament este mai mare.
- La valori ale eozinofiliei  $< 100$  celule/ $\mu$ l, se adaugă roflumilast sau azitromicină (conform informațiilor de mai jos).

► În cazul pacienților care prezintă în continuare exacerbări în timpul tratamentului cu **BADLA/CSI**, se recomandă trecerea la tripla terapie prin adăugarea ACDLA.<sup>16,17</sup> Alternativ, tratamentul poate fi schimbat cu BADLA/ACDLA dacă se constată lipsa răspunsului la tratamentul cu CSI sau dacă reacțiile adverse ale CSI impun întreruperea administrării.

► În cazul pacienților tratați cu **BADLA/ACDLA/CSI** care prezintă în continuare exacerbări, pot fi luate în considerare următoarele opțiuni terapeutice:

- **Adăugarea roflumilast.** Se ia în considerare la pacienți cu VEMS < 50% din valoarea prezisă și bronșită cronică,<sup>18</sup> în special dacă aceștia au avut cel puțin o spitalizare din cauza exacerbărilor în anul anterior.<sup>19,20</sup>
- **Adăugarea unui antibiotic din clasa macrolidelor.** Cele mai bune dovezi disponibile în prezent sunt legate de azitromicină, în special la pacienții care nu (mai) fumează.<sup>21,22</sup> În procesul decizional trebuie avută în vedere și posibilitatea dezvoltării rezistenței la antibiotice.
- **Oprirea administrării CSI.** Poate fi luată în considerare dacă există reacții adverse (cum este pneumonia) sau dacă nu există dovezi ale eficacității tratamentului. Totuși, o valoare a eozinofiliei  $\geq 300$  celule/ $\mu$ l ajută la identificarea pacienților care prezintă cea mai mare probabilitate de apariție a unor noi episoade de exacerbare după întreruperea CSI și, de aceea, acești pacienți trebuie urmăriți atent pentru identificarea reapariției exacerbărilor.<sup>23,24</sup>

## TRATAMENTUL ÎN BPOC STABILĂ: TRATAMENTUL NON-FARMACOLOGIC

Tratamentul non-farmacologic este complementar tratamentului farmacologic și împreună fac parte din strategia globală în BPOC.

După stabilirea diagnosticului de BPOC, pacientul trebuie informat despre afecțiunea sa. Medicul trebuie să sublinieze importanța renunțării la fumat, să recomande vaccinare, să pună accent pe aderența la terapia prescrisă, să explice tehnica inhalatorie adecvată, să promoveze activitatea fizică și să îndrume pacientul (GOLD B - GOLD D) către terapia de reabilitare pulmonară.

Câteva dintre măsurile relevante de tratament non-farmacologice în funcție de clasificarea GOLD LA MOMENTUL DIAGNOSTICULUI sunt sintetizate în **Tabelul 4.8**.

GRUPA BPOC	ESENȚIAL	RECOMANDAT	ÎN FUNCȚIE DE GHIDURILE LOCALE
<b>A</b>	Renunțarea la fumat (poate include tratament farmacologic)	Activitate fizică	Vaccinare anti-gripală Vaccinare anti-pneumococică Vaccinare anti-pertussis
<b>B, C și D</b>	Renunțarea la fumat (poate include tratament farmacologic) Reabilitare pulmonară	Activitate fizică	Vaccinare anti-gripală Vaccinare anti-pneumococică Vaccinare anti-pertussis

\*Poate include tratament farmacologic

TABELUL 4.8

Recomandările de tratament non-farmacologic în strategia de **MONITORIZARE** se bazează caracteristicile pacienților care pot fi tratate, de ex., simptome și exacerbări (**Tabelul 4.9**).

## Educație și auto-îngrijire

Auto-îngrijirea, educația și îndrumarea din partea personalului medical trebuie să constituie o componentă majoră a „Modelului de Îngrijire Cronică” în cadrul serviciilor oferite de sistemului de sănătate.

Scopul intervențiilor de auto-îngrijire este de motivare, implicare și îndrumare a pacienților pentru schimbarea pozitivă a stilului de viață și deprinderea unor aptitudini care să îi ajute să își gestioneze boala (BPOC) în viața de zi cu zi.<sup>25</sup> Medicii și personalul medical în general trebuie să depășească abordarea prin educația didactică pentru a ajuta pacienții să deprindă abilități sustenabile de auto-îngrijire. Cunoștințele și abilitățile constituie fundamentul transformării fiecărui pacient într-un participant activ la îngrijirea sa. Este important să fie recunoscut faptul că educația pacienților nu este suficientă pentru modificările comportamentale sau pentru a le oferi motivația necesară și nu are niciun impact asupra ameliorării toleranței la efort sau a funcției pulmonare,<sup>26,27</sup> dar poate juca un rol în obținerea unor competențe și abilități mai bune de a face față bolii și pentru îmbunătățirea stării de sănătate.<sup>28</sup>

### MONITORIZAREA TRATAMENTULUI NON-FARMACOLOGIC

#### 1. DACĂ RĂSPUNSUL LA TRATAMENTUL INIȚIAL ESTE CORESPUNZĂTOR, CONTINUAȚI ADMINISTRAREA ȘI ADĂUGAȚI:

- Vaccinare anti-gripală anuală și alte vaccinări recomandate conform ghidurilor
- Educație în vederea auto-îngrijirii
- Evaluarea factorilor de risc comportamentali cum sunt renunțarea la fumat (dacă este cazul) și limitarea expunerii la factorii de mediu

Asigurați:

- Menținerea unui program de exerciții și activitate fizică
- Program de somn și dietă adecvate

#### 2. DACĂ RĂSPUNSUL NU ESTE CORESPUNZĂTOR, LUAȚI ÎN CONSIDERARE CARACTERISTICA PRINCIPALĂ CARE VA FI TRATATĂ

#### • DISPNEE •

- ▶ Educație în vederea auto-îngrijirii (plan scris):
  - Tehnici pentru ameliorarea dispneei și conservarea energiei, strategii pentru controlul stresului
- ▶ Program de reabilitare pulmonară și/sau continuarea unui program de exerciții fizice după reabilitarea pulmonară

#### • EXACERBĂRI •

- ▶ Educație în vederea auto-îngrijirii (plan scris), cu măsuri personalizate, care să includă:
  - Evitarea factorilor agravanți
  - Monitorizarea/ tratamentul în cazul agravării simptomatologiei
  - Informații de contact în caz de exacerbare

**La toți pacienții cu BPOC în stadii avansate trebuie avută în vedere inițierea tratamentului adecvat în stadiu terminal și a tratamentului paliativ în vederea optimizării controlului simptomelor și pentru ca pacienții și familiile acestora să poată alege informat pașii următori**

TABELUL 4.9

Pacienții pot participa la sesiuni de informare individuale sau de grup. În timpul sesiunilor de grup, pacienții sunt implicați într-un program de învățare activă, participativă. În timpul sesiunilor individuale, trebuie folosit un stil de comunicare motivațional pentru a stimula pacientul să își asume responsabilități pentru propria stare de sănătate și de bine, iar medicul și echipa medicală fiind doar coordonatorii procesului de schimbare comportamentală.

Subiectele adecvate pentru programul de educație includ: renunțarea la fumat, informații esențiale despre BPOC, strategia terapeutică generală și aspecte specifice legate de tratamentul medicamentos (medicamente indicate în afecțiunile respiratorii și dispozitive inhalatorii), strategii pentru ameliorarea dispneei, recomandări privind momentul când trebuie solicitat ajutor, procesul decizional în timpul exacerbărilor și alte aspecte legate de stadiile terminale ale bolii până la deces. Intensitatea și conținutul acestor mesaje educaționale variază în funcție de severitatea afecțiunii, deși rămâne neclară contribuția specifică a educației la ameliorarea observată după reabilitarea pulmonară.<sup>29</sup> Implicit, este oferit „suport/îndrumare în vederea auto-îngrijirii”, care se referă la strategii, tehnici și aptitudini folosite de personalul medical pentru a transmite pacienților cunoștințele, încrederea și abilitățile necesare pentru controlul eficient al afecțiunii lor. Totuși, evaluarea individuală a fiecărui pacient și evaluarea riscului de exacerbare, nevoile pacientului, preferințele și obiectivele personale, aduc informații în vederea constituirii unui plan educațional personalizat pentru auto-îngrijire.

### Activitatea fizică

Reabilitarea pulmonară, în policlinici sau la domiciliu, este în mod evident benefică. Totuși, provocarea constă în încurajarea inițierii și continuării activității fizice. Datele arată un nivel scăzut al activității fizice la pacienții cu BPOC.<sup>30</sup> Aceasta poate cauza o spirală descendentă de inactivitate cu risc de reducere a calității vieții și creșterea ratelor de spitalizare și deces.<sup>31-33</sup> De aceea, există un interes foarte mare pentru implementarea unor soluții de schimbare a stilului de viață în vederea creșterii gradului de activitate fizică,<sup>34</sup> iar implementarea acestor soluții trebuie încurajată.<sup>31</sup> Intervențiile realizate cu ajutorul tehnologiei au potențialul de a pune la dispoziția pacienților mijloace comode și accesibile în vederea creșterii eficienței activității fizice și de a educa și motiva pacienții în eforturile acestora de a face schimbări în stilul de viață.<sup>35</sup> Totuși, majoritatea studiilor publicate până acum oferă prea puține indicații, prezintă tehnici contradictorii și nu oferă detalii (de ex., tipul, cantitatea, metoda de efectuare și sincronizarea, mijloacele folosite, metode de asigurare a calității), astfel încât aceste soluții să poată fi reproduse și adaptate în îngrijirea clinică. Un studiu randomizat care a evaluat eficiența pe termen lung a unor soluții de consiliere în ceea ce privește activitatea fizică în cadrul comunității, la pacienți cu BPOC și istoric de exacerbări, nu a demonstrat beneficii în ceea ce privește implementarea acestor soluții în asistența medicală de fază acută sau asupra supraviețuirii.<sup>36</sup> Datele dintr-un alt studiu care a analizat soluții pentru încurajarea activității fizice prin utilizarea pedometrelor (fie doar pedometru, fie pedometru conectat la un website cu feedback) au arătat o legătură între acest tip de soluție și reducerea riscului de exacerbare pe o perioadă de monitorizare de 12-15 luni.<sup>37</sup>

### Programele de reabilitare pulmonară

Pacienții cu o povară semnificativă a simptomelor și risc de exacerbare (din grupurile B, C și D) trebuie încurajați să participe la un program standardizat de reabilitare pulmonară, care include stabilirea obiectivelor pacientului și este inițiat și derulat în mod organizat, ținând cont de caracteristicile și comorbiditățile fiecărui pacient în parte.<sup>28,38,39</sup>

Există situații specifice în care poate fi luată în considerare includerea în program: a) la momentul diagnosticului; b) la momentul externării după un episod de exacerbare; c) când simptomatologia se deteriorează progresiv. Aceste indicații survin la momente diferite în evoluția fiecărui pacient.

Beneficiile scad în timp dacă activitatea fizică sau schimbarea stilului de viață nu sunt susținute, de aceea pacienții trebuie incluși într-un program pe termen lung sau, cel puțin, ajutați corespunzător pentru a crește și menține un nivel zilnic al activității fizice. Dacă se observă deteriorarea statusului fizic sau funcțional al pacienților după o perioadă de un an sau mai mult de la îmbunătățirile aduse de includerea într-un program de reabilitare inițială, se poate lua în considerare includerea acestora într-un program suplimentar de reabilitare.

Componentele reabilitării pulmonare pot varia, dar un program eficient creat pe baza dovezilor obținute în

practică, include: un program organizat și supravegheat de exerciții fizice, oprirea fumatului, sfaturi nutriționale, educație în vederea auto-îngrijirii. Mai multe detalii și recomandări despre reabilitarea pulmonară, organizarea programului (durată și structură) și evaluare sunt prezentate în **Capitolul 3**.<sup>28</sup>

Programul Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) „Reabilitare 2030: îndemn la acțiune” (*Rehabilitation 2030: a call for action*)<sup>40</sup> aduce argumente pentru crearea de programe de reabilitare pulmonară accesibile și convenabile financiar în cadrul serviciilor oferite de sistemele de sănătate, susținând importanța crucială a Obiectivului 3 din Strategia de Dezvoltare Sustenabilă: „sănătate și stare de bine”. Deși reabilitarea pulmonară are un potențial evident de îmbunătățire a stării de sănătate, a stării de bine și a productivității economice, sunt necesare cercetări suplimentare pentru dezvoltarea de programe de reabilitare pulmonară adecvate din punct de vedere cultural în țările cu venituri mici sau moderate; programele pot fi diferite în funcție de cultura locală și țară.<sup>41</sup> Pandemia COVID-19 a condus la necesitatea de a modifica desfășurarea programelor de reabilitare pulmonară astfel încât să poată fi respectată distanțarea fizică. Programele de reabilitare pulmonară efectuate la domiciliu sub supraveghere de la distanță pot facilita includerea rapidă în program, după externare, și sunt cost-eficiente.<sup>42-44</sup>

### Programul de exerciții fizice

O meta-analiză a unor studii randomizate, controlate a arătat că programul de exerciții fizice ca atare sau supervizat de un consilier, îmbunătățește semnificativ nivelul activității fizice la pacienții cu BPOC.<sup>45</sup> Combinarea exercițiilor de forță cu cele cu greutate constantă sau de tip *interval training* este mai eficientă decât oricare dintre aceste metode luate separat.<sup>46</sup>

Dacă este posibil, se recomandă efectuarea exercițiilor de duranță până la valori de 60-80% din nivelul maxim de efort până la apariția simptomelor sau din valoarea frecvenței cardiace<sup>47</sup> sau până la obținerea unui scor Borg de dispnee și fatigabilitate de 4 până la 6 (moderat sau sever). Exercițiile de duranță pot fi de tip continuu sau intermitent. Tipul intermitent implică același efort fizic dar împărțit în perioade scurte de intensitate crescută, fiind o strategie utilă pentru pacienții a căror performanță este limitată de existența altor afecțiuni.<sup>49,50</sup>

Programul de exerciții fizice poate fi îmbunătățit prin adăugarea medicației bronhodilatatoare,<sup>51</sup> având în vedere că atât BADLA, cât și ACDLA reduc hiperinflația de repaus și la efort. Aceste modificări cresc efectul programului de exerciții fizice.<sup>52,53</sup> Adăugarea unor exerciții de forță la un program de exerciții aerobice crește în mod eficient forța musculară dar nu îmbunătățește starea de sănătate sau toleranța la efort.<sup>54</sup> Exercițiile pentru membrele superioare îmbunătățesc forța musculară, crescând astfel capacitatea funcțională pentru activitățile care implică membrele superioare.<sup>55</sup> Capacitatea de efort fizic poate fi, de asemenea, îmbunătățită de antrenamentul prin vibrație (*whole-body vibration training*).<sup>56</sup>

Includerea antrenamentelor pentru tonifierea musculaturii respiratorii în programul de reabilitare pulmonară crește forța mușchilor inspiratori,<sup>57</sup> dar aceasta nu se traduce și prin creșterea performanței acestora, ameliorarea dispneei sau creșterea calității vieții în legătură cu starea de sănătate.<sup>58,59,60</sup>

**Evaluare și monitorizare.** Fiecare participant la programul de reabilitare pulmonară trebuie evaluat la începutul și la finalul programului pentru identificarea dificultăților de adaptare (inclusiv legate de motivație), diverselor probleme de natură fizică sau psihologică care ar putea influența antrenamentul, obiectivelor, obstacolelor și abilităților disponibile, dar și pentru a cuantifica beneficiile și a identifica zonele unde intervenția ar putea fi îmbunătățită.

Evaluarea trebuie să includă:

- ▶ Anamneză detaliată și examen fizic
- ▶ Măsurători spirometrice post-administrare de bronhodilatatoare
- ▶ Evaluarea capacității de efort
- ▶ Evaluarea stării de sănătate și a impactului dispneei
- ▶ Evaluarea forței musculaturii inspiratorii și expiratorii și a forței musculaturii membrelor inferioare dacă pacientul prezintă epuizare musculară



## ► Discuții despre obiectivele și așteptările pacientului

Primele două puncte ale evaluării sunt importante pentru stabilirea eligibilității și a statusului inițial dar nu sunt folosite și pentru evaluarea rezultatelor.

Toleranța la efort poate fi evaluată prin exerciții la cicloergometru sau pe banda rulantă cu măsurarea unor indici fiziologici, printre care consumul maxim de oxigen, frecvența cardiacă maximă atinsă, efortul maxim. Testele standardizate efectuate în ritmul propriu al pacientului, testele care măsoară timpul de mers (de ex., distanța parcursă la testul de mers de 6 minute) sunt utile în practica clinică deoarece implică folosirea unor dotări minime și sunt relevante pentru funcționalitatea de rutină a pacientului. Testele de anduranță (*shuttle walking*) aduc informații mai amănunțite decât un întreg test efectuat în ritmul propriu al pacientului și este mai ușor de efectuat decât testul de efort la banda rulantă.<sup>61</sup> Este necesară efectuarea a cel puțin unei sesiuni practice înainte de a putea interpreta rezultatele la testele de mers.

Evaluările nu trebuie să se limiteze doar la măsurarea acestor rezultate, ele trebuie să constituie și o sursă de informații despre obiectivele pacientului (rezultate relevante și importante), cum sunt cele legate de locul de muncă, de casă și activitățile efectuate în timpul liber.

Există câteva chestionare detaliate pentru evaluarea stării de sănătate, unele dintre acestea fiind concepute special pentru pacienții cu afecțiuni respiratorii. Starea de sănătate a acestor pacienți poate fi evaluată și prin chestionarele generale, deși acestea sunt mai puțin sensibile la schimbare decât chestionarele specifice pentru afecțiuni respiratorii cum sunt CAT™, CRQ sau SGRQ. Scala de evaluare a anxietății și depresiei *Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)*<sup>62</sup> și chestionarul pentru pacienți *Primary Care Evaluation of Mental Disorders (PRIME-MD) Patient Questionnaire*<sup>63</sup> sunt utilizate pentru a îmbunătăți identificarea și tratarea pacienților cu anxietate și depresie.

## Îngrijirea în stadii terminale și îngrijirea paliativă

Scopul îngrijirii paliative este ameliorarea suferinței pacienților și a familiilor acestora printr-o evaluare cuprinzătoare și prin terapia simptomatologiei fizice, psihosociale și emoționale a pacienților.

Pacienții cu afecțiuni cronice care scurtează durata vieții, cum este BPOC, trebuie informați că, dacă vor ajunge în stare critică, va fi nevoie ca ei sau membrii familiilor lor să decidă dacă asistența medicală în unitățile de terapie intensivă corespunde dorințelor lor și vor accepta povara unui astfel de tratament.

Medicii clinicieni trebuie să ajute pacienții și familiile acestora să ia decizii bine informate, în concordanță cu concepțiile și valorile pacientului. Metodele simple și bine organizate de a iniția acest tip de conversație pot crește calitatea comunicării din punctul de vedere al pacientului.<sup>64</sup>

## Suport nutrițional

Se recomandă administrarea de suplimente alimentare pacienților cu BPOC și malnutriție. Această recomandare se bazează pe analize sistematice ale efectelor pozitive ale suplimentelor alimentare în ceea ce privește greutatea corporală, procentul de grăsime corporală și masa musculară, atunci când se administrează doar suplimente pacienților cu BPOC (în special celor malnutriți) sau când se administrează în asociere cu activitatea fizică. Administrarea optimă a acestor suplimente, din punct de vedere al dozelor și duratei administrării, nu este clar stabilită.<sup>65</sup>

## Vaccinarea

Vaccinarea anti-gripală este recomandată tuturor pacienților cu BPOC.<sup>66</sup>

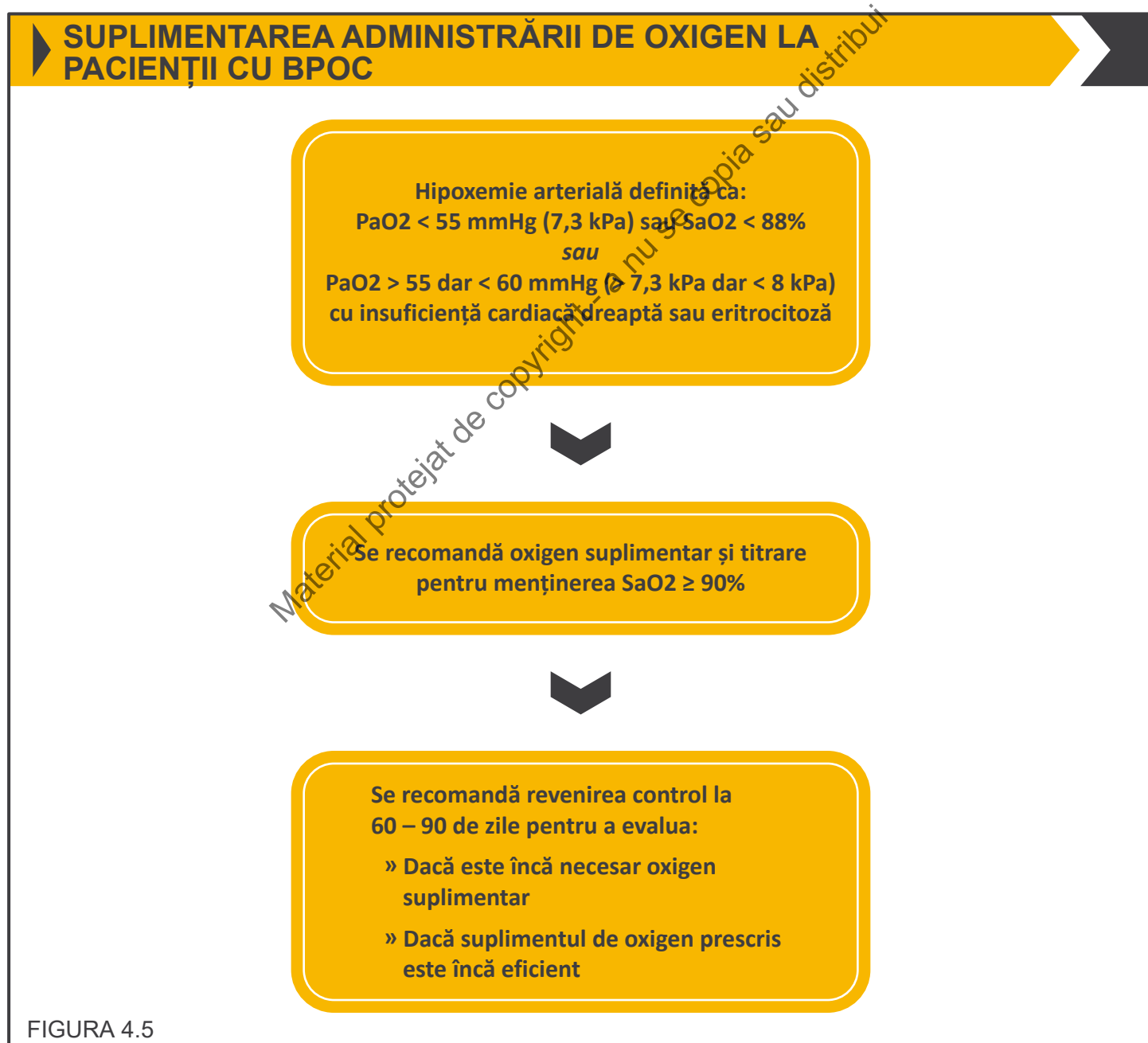
Vaccinarea anti-pneumococică cu PCV13 și PPSV23 este recomandată tuturor pacienților cu vârstă > 65 ani. PPSV23 se recomandă și pacienților mai tineri cu comorbidități semnificative, inclusiv boli pulmonare sau cardiovasculare cronice.<sup>67</sup>

## Oxygenoterapie

Administrarea oxygenoterapiei pe termen lung este recomandată la pacienții stabili, care au:

- ▶  $\text{PaO}_2 \leq 7,3 \text{ kPa}$  (55 mmHg) sau  $\text{SaO}_2 \leq 88\%$ , cu sau fără hipercapnie confirmată prin 2 determinări într-o perioadă de trei săptămâni; sau
- ▶  $\text{PaO}_2$  între 7,3 kPa (55 mmHg) și 8,0 kPa (60 mmHg) sau  $\text{SaO}_2$  de 88% dacă există dovezi de hipertensiune pulmonară, edeme periferice sugestive pentru insuficiență cardiacă congestivă sau policitemie (hematocrit > 55%).

După inițierea oxygenoterapiei pe termen lung (LTOT), pacientul trebuie reevaluat după 60-90 de zile, cu repetarea măsurării gazelor sangvine arteriale (ABG) sau a saturației de oxigen cu același nivel de oxigen sau aer ambiental inspirat, pentru a determina dacă se recomandă continuarea oxygenoterapiei. Un algoritm potrivit pentru indicația de oxygenoterapie la pacienții cu BPOC este prezentat în **Figura 4.5**.



## Suport ventilator

Ventilația non-invazivă (VNI) este utilizată ocazional în cazul pacienților stabili cu BPOC foarte severă. VNI poate fi luată în considerare în cazul unor pacienți selecționați, în special cei care prezintă hipercapnie diurnă accentuată și spitalizări recente, deși analize sistematice nu au reușit să confirme sau să infirme această indicație.<sup>68</sup> Totuși, pacienții cu BPOC care asociază și sindrom obstructiv de apnee în somn au indicații clare de ventilație cu presiune pozitivă continuă (CPAP).<sup>69</sup>

## Bronhoscopia intervențională și chirurgia

- ▶ La pacienți selecționați, cu emfizem heterogen sau omogen și hiperinflație semnificativă, refractară la tratamentul medical optim, se pot lua în considerare metodele chirurgicale sau bronhoscopice de reducere a volumului pulmonar (de ex., valvă endobronșică unidirecțională, bobine pulmonare sau ablație termică).<sup>70</sup> În multe țări, unele dintre aceste metode terapeutice (ablația termică cu vapori, bobinele pulmonare) nu sunt disponibile pe scară largă pentru tratamentul pacienților cu BPOC.
- ▶ La pacienți selecționați, la care se evidențiază o bulă mare de emfizem, poate fi luată în considerare bulectomia chirurgicală.
- ▶ La pacienți selecționați, cu BPOC foarte severă și fără contraindicații importante, poate fi luat în considerare transplantul pulmonar.

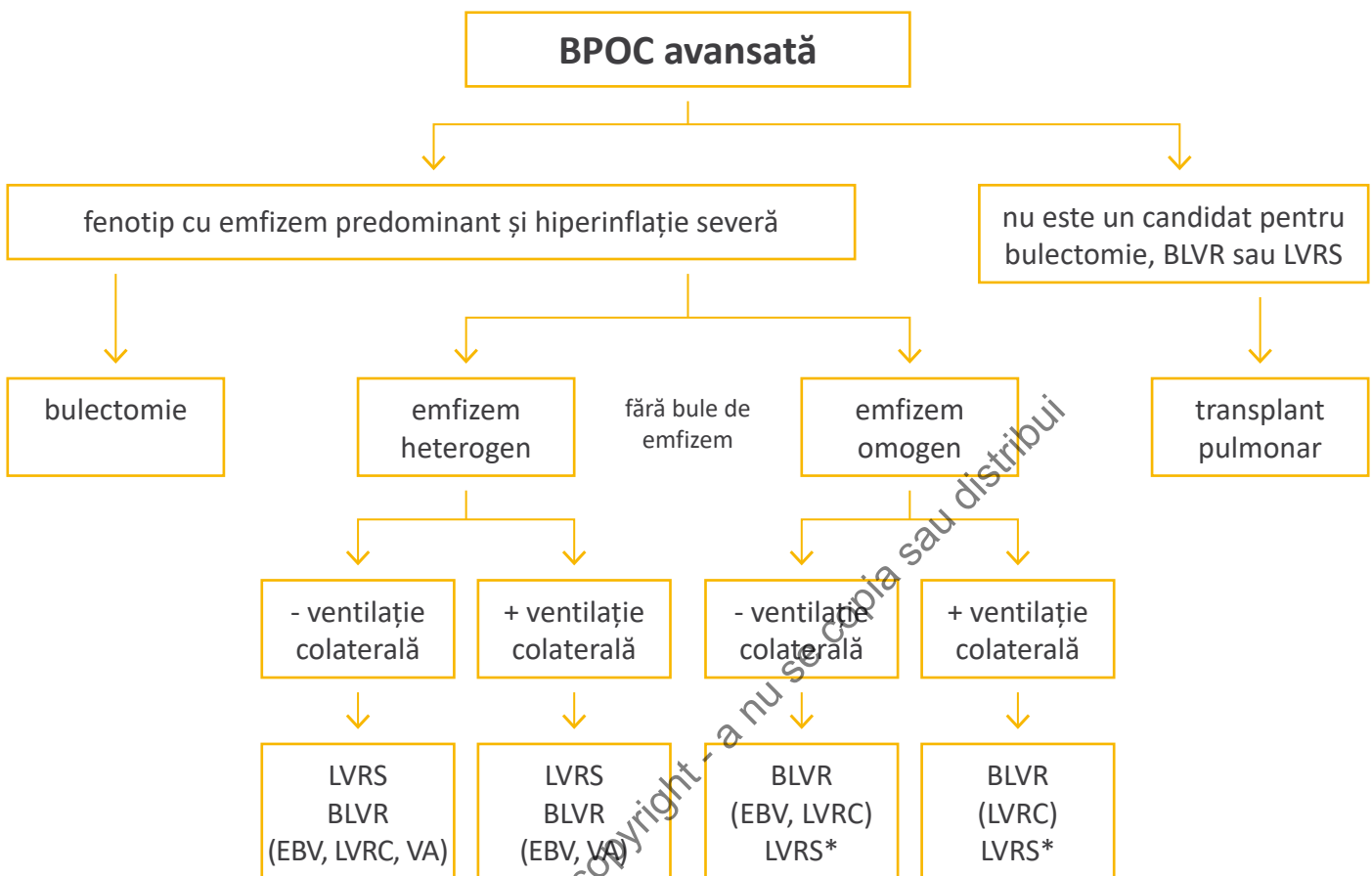
Alegerea reducerii volumului pulmonar pe cale bronhoscopică (valvă endobronșică, implant de bobine pulmonare sau ablație termică) sau prin rezecție pulmonară (intervenție chirurgicală pentru reducerea volumului pulmonar) pentru tratamentul hiperinflației la pacienții cu emfizem, depinde de anumiți factori. Acești factori includ: extensia sau tipul de emfizem decelate prin imagistică CT de înaltă rezoluție (HRCT); prezența ventilației colaterale interlobare evaluată prin integritatea fisurilor pulmonare la HRCT sau investigată fiziologic (ocluzia endoscopică cu balon pentru evaluarea fluxului); disponibilitatea pe plan local a diverselor terapii și nivelul de instruire în utilizarea acestor tehnici medicale; preferințele medicului și ale pacientului. Ablația termică cu vapori este singurul tratament de reducere pulmonară efectuat cu mai mult succes la nivel de segment pulmonar decât la nivel lobar.<sup>71</sup>

În cazul pacienților cu integritate a fisurilor pulmonare sau fără ventilație colaterală interlobară evaluată fiziologic, toate aceste metode (valva endobronșică, implantul de bobine pulmonare, ablația termică sau rezecția pulmonară) pot fi utilizate cu succes. La pacienții fără integritatea fisurilor pulmonare sau cu ventilație colaterală interlobară, se pot folosi implantul de bobine pulmonare, ablația termică sau rezecția pulmonară, dar terapia cu implant de valvă endobronșică nu este utilă. Pacienții cu emfizem heterogen, predominant în lobii superior, pot fi candidați atât pentru rezecție chirurgicală cât și pentru metodele bronhoscopice de reducere a volumului pulmonar. Prezența ventilației colaterale interlobară exclude utilizarea valvelor endobronșice dar rămân în continuare disponibile implantul de bobine pulmonare, ablația termică și rezecția pulmonară. Pacienții cu emfizem omogen nu au indicație de rezecție pulmonară în cele mai multe centre medicale, totuși poate fi folosită cu succes reducerea bronhoscopică a volumului pulmonar (valvă endobronșică, implantul de bobine pulmonare sau ablație termică). Subliniem din nou faptul că prezența ventilației colaterale interlobară este importantă în alegerea valvei endobronșice ca primă opțiune. În **Figura 4.6** este descris un algoritm de alegere a diferitelor tipuri de tratament intervențional și chirurgical.

Criteriile pentru transplant pulmonar sunt: BPOC progresivă, pacientul nu poate beneficia de reducerea volumului pulmonar prin metode intervenționale sau chirurgicale, scor BODE între 5 și 6,  $P_{CO_2} > 50$  mmHg sau 6,6 kPa și/ sau  $PaO_2 < 60$  mmHg sau 8,0 kPa și VEMS  $< 25\%$  din valoarea prezisă.<sup>72</sup> Criteriile pentru includerea pe listă includ unul din următoarele: scor BODE  $> 7$ , VEMS  $< 15-20\%$  din valoarea prezisă, trei sau mai multe episoade de exacerbare severă în ultimul an, un episod de exacerbare severă cu insuficiență respiratorie acută hipercapnică sau hipertensiune pulmonară moderată sau severă.<sup>72,73</sup> Recomandările de bază pentru utilizarea tratamentelor non-farmacologice sunt prezentate în **Tabelul 4.10**.

## BRONHOSCOPIE INTERVENȚIONALĂ ȘI TRATAMENT CHIRURGICAL ÎN BPOC

Prezentare generală a terapiilor utilizate la nivel internațional pentru tratamentul pacienților cu BPOC și emfizem pulmonar. De avut în vedere că nu toate aceste terapii sunt aprobate pentru utilizare în toate țările. În plus, nu sunt cunoscute efectele BLVR asupra supraviețuirii sau a altor rezultate pe termen lung sau comparațiile cu LVRS.



**Abrevieri:** BLVR, reducere bronhoscopică a volumului pulmonar; EBV, valvă endobronșică; LVRS, intervenție chirurgicală de reducere a volumului pulmonar; LVRC, reducerea volumului pulmonar prin inserția unui dispozitiv bronhoscopic; VA, ablație termică cu vapori  
\*disponibilă doar în anumite centre

FIGURA 4.6

## INDICAȚII DE BAZĂ PRIVIND UTILIZAREA TRATAMENTELOR NON-FARMACOLOGICE

### EDUCAȚIE, AUTO-ÎNGRIJIRE ȘI REABILITARE PULMONARĂ

- Educația este necesară pentru a corecta cunoștințele deținute de pacient, dar nu există nicio dovadă că este suficientă pentru a schimba atitudinea pacientului.
- Educația privind auto-îngrijirea, realizată cu sprijinul unui manager de caz, cu sau fără un plan de acțiune scris, este recomandată pentru a preveni complicațiile exacerbărilor, precum spitalizările. **(nivel de evidență B)**.
- Reabilitarea pulmonară este indicată tuturor pacienților cu simptome relevante și/sau risc ridicat de exacerbare **(nivel de evidență A)**.
- Activitatea fizică este un factor predictiv semnificativ al mortalității **(nivel de evidență A)**. Pacienții trebuie încurajați să crească nivelul de activitate fizică, deși încă nu știm cum să asigurăm cel mai bine probabilitatea reușitei.

### VACCINARE

- Vaccinarea anti-gripală este recomandată tuturor pacienților cu BPOC **(nivel de evidență A)**.
- Vaccinarea anti-pneumococică: PCV13 și PPSV23 sunt recomandate tuturor pacienților cu vârsta > 65 ani și pacienților mai tineri cu comorbidități semnificative, inclusiv boli pulmonare sau cardiovasculare cronice **(nivel de evidență B)**.

### ALIMENTAȚIE

- Suplimentele alimentare trebuie luate în considerare la pacienții cu BPOC cu malnutriție **(nivel de evidență B)**.

### ÎNGRIJIRE ÎN STADII TERMINALE ȘI ÎNGRIJIRE PALIATIVĂ

- Toți medicii care tratează pacienți cu BPOC trebuie să cunoască eficacitatea abordărilor paliative în ceea ce privește controlul simptomelor și să le aplice în practica clinică curentă **(nivel de evidență D)**.
- Strategia în stadiile terminale ale bolii trebuie să includă discuții cu pacienții și familiile acestora cu privire la opinia lor despre resuscitare și momentul decesului. **(nivel de evidență D)**.

### TRATAMENTUL HIPOXEMIEI

- La pacienții cu hipoxemie severă în repaus este indicată oxigenoterapia pe termen lung **(nivel de evidență A)**.
- La pacienții cu BPOC stabil și desaturare moderată în repaus sau la efort, nu se recomandă prescrierea de rutină a oxigenoterapiei pe termen lung. Totuși, factorii individuali ai pacientului vor fi luați în considerare la evaluarea necesarului de oxigen. **(nivel de evidență A)**.
- Oxigenarea în repaus la nivelul mării nu exclude apariția unei hipoxemii severe în timpul călătoriei cu avionul **(nivel de evidență C)**.

### TRATAMENTUL HIPERCAPNIEI

- La pacienții cu hipercapnie cronică severă și istoric de spitalizări pentru insuficiență respiratorie acută, poate fi luată în considerare ventilația non-invazivă pe termen lung **(nivel de evidență B)**.

### BRONHOSCOPIA ȘI CHIRURGIA INTERVENȚIONALĂ

- Chirurgia de reducere a volumului pulmonar trebuie luată în considerare la pacienți selectați, cu emfizem în lobii superiori **(nivel de evidență A)**.
- La pacienți selectați, la care se evidențiază prezența unei bule mare de emfizem, poate fi luată în considerare bulectomia chirurgicală **(nivel de evidență C)**.
- La pacienți selectați, cu emfizem în stadiu avansat, intervențiile bronhoscopice reduc volumul pulmonar la finalul expirului și îmbunătățesc toleranța la efort, calitatea vieții și funcția pulmonară la 6-12 luni de la intervenție. Valve endobronșice **(nivel de evidență A)**; Bobine pulmonare **(nivel de evidență B)**; Ablajie termică cu vapori **(nivel de evidență B)**.
- La pacienții cu BPOC foarte severă (boală progresivă, scor BODE între 7 și 10 și care nu sunt candidați pentru intervenția de reducere a volumului pulmonar), propunerea pentru transplant pulmonar poate fi luată în considerare în cel puțin una din următoarele situații: (1) istoric de spitalizări pentru exacerbări asociate cu hipercapnie acută ( $P_{CO_2} > 50$  mmHg); (2) hipertensiune pulmonară și/sau cord pulmonar cronic în pofida oxigenoterapiei; sau (3) VEMS < 20% și, fie DLCO < 20%, fie distribuție omogenă a emfizemului **(nivel de evidență C)**.

TABELUL 4.10

# MONITORIZARE ȘI SUPRAVEGHERE MEDICALĂ

Monitorizarea de rutină a pacienților cu BPOC este esențială. Funcția pulmonară se poate deteriora în timp, chiar dacă pacientul beneficiază de cea mai bună îngrijire disponibilă. Simptomele, exacerbările și măsurătorile obiective ale obstrucției respiratorii trebuie monitorizate pentru a stabili când se impune schimbarea managementului și pentru a detecta orice complicații și/sau comorbidități care pot apărea. Conform literaturii de specialitate actuale, intervențiile complexe de auto-îngrijire sau monitorizarea de rutină nu au demonstrat beneficii pe termen lung în ceea ce privește starea de sănătate comparativ cu strategia standard în cazul pacienților cu BPOC în practica generală.<sup>74</sup>

## Monitorizarea progresiei bolii și apariția complicațiilor și/sau comorbidităților

**Măsurători.** Declinul VEMS poate fi urmărit prin spirometrie efectuată cel puțin o dată pe an în vederea identificării pacienților care prezintă un declin rapid, deși există și alți parametri ai funcției pulmonare care reflectă hiperinflația și transferul de gaze și care pot aduce informații utile.

Capacitatea funcțională, măsurată prin intermediul testului de mers de 6 minute (distanța parcursă la testul de mers de 6 minute) aduce informații suplimentare în ceea ce privește prognosticul.<sup>75,76</sup> Măsurarea oxigenării de repaus prin determinarea gazelor sangvine dintr-un eșantion de sânge arterial poate ajuta la identificarea pacienților care vor avea beneficii în urma suplimentării cu oxigen, atât din punct de vedere al ameliorării simptomatologiei cât și al supraviețuirii, la pacienții cu hipoxemie severă de repaus.

**Simptome.** La fiecare vizită a pacientului trebuie colectate date legate de simptomele survenite în intervalul de timp de la ultima vizită, inclusiv tuse și spută, dispnee, fatigabilitate, limitarea activității și tulburări de somn. Pot fi utilizate chestionare, cum este Testul de evaluare în BPOC (CAF™)<sup>77</sup>; modificările și evoluția în dinamică sunt mai importante decât măsurătorile singulare.

**Exacerbări.** Trebuie monitorizate frecvența, severitatea, tipul și cauzele probabile ale tuturor episoadelor de exacerbare.<sup>78</sup> Volumul de spută și prezența sau absența sputei purulente trebuie luate în considerare. Este importantă investigarea specifică a răspunsului la tratamentul anterior, vizitele medicale neplanificate, apelurile telefonice pentru solicitarea de asistență medicală sau prezentările la camera de gardă. Spitalizările trebuie documentate, inclusiv unitatea medicală, durata spitalizării și orice tip de asistență medicală în cadrul unei unități de terapie intensivă sau utilizarea ventilației mecanice.

**Imagistică.** Se recomandă efectuarea de investigații imagistice dacă se observă agravarea evidentă a simptomelor. Dacă exacerbările sunt însoțite de spută purulentă în mod repetat, se recomandă investigații pentru decelarea bronșiectaziilor.

**Statusul fumatului.** La fiecare vizită trebuie evaluate statusul actual al fumatului și expunerea la fumul de țigară, urmate de acțiuni corespunzătoare.

## Farmacoterapia și alte tratamente medicale

Pentru a ajusta corespunzător tratamentul în funcție de progresia bolii, fiecare vizită de monitorizare trebuie să includă o discuție despre schema actuală de tratament. Monitorizarea trebuie să aibă în vedere:

- ▶ Dozele medicamentelor prescrise
- ▶ Aderența la tratament
- ▶ Tehnica inhalatorie
- ▶ Eficiența schemei terapeutice curente
- ▶ Reacțiile adverse

Sunt necesare recomandări privind modificarea tratamentului (**Figura 4.2**).

## Comorbidități

Simptomele care indică agravarea bolii sau asocierea unei alte comorbidități, cum sunt sindromul de apnee în somn de tip obstructiv, insuficiența cardiacă congestivă, boala cardiacă ischemică etc. trebuie documentate și inițiată procedura de evaluare și tratament. De aceea, se recomandă monitorizarea insuficienței cardiace, a bolii cardiace ischemice, a aritmiilor cardiace, osteoporozei, depresiei/anxietății și cancerului pulmonar (a se vedea și **Capitolul 6**).

## Tratamentul chirurgical la pacienții cu BPOC

**Considerații generale.** Complicațiile pulmonare postoperatorii sunt la fel de frecvente și de importante precum complicațiile cardiace postoperatorii și, de aceea, constituie o componentă esențială a riscului crescut pe care îl prezintă intervențiile chirurgicale la pacienții cu BPOC.<sup>79</sup> Factorii de risc pentru apariția complicațiilor sunt fumatul, starea de sănătate generală deteriorată, vârsta, obezitatea și severitatea BPOC. O definiție detaliată a complicațiilor pulmonare postoperatorii trebuie să includă doar complicațiile respiratorii majore, cum sunt infecțiile pulmonare, atelectaziile și/sau limitarea importantă a fluxului de aer, care pot determina apariția insuficienței respiratorii acute sau agravarea BPOC.<sup>80-82</sup>

Riscul crescut de complicații pulmonare postoperatorii la pacienții cu BPOC poate varia în funcție de severitatea BPOC, deși locul intervenției este cel mai important factor predictor al riscului, iar riscul este cu atât mai mare cu cât incizia este mai aproape de diafragmă.<sup>82</sup> Cele mai multe date indică faptul că anestezia epidurală sau spinală are un risc mai redus față de anestezia generală, deși datele în acest sens nu sunt uniforme. Unele studii cu simularea unor proceduri bronhoscopice, au raportat rate de exacerbare de până la 8,4%.<sup>83</sup> Aceste date sugerează că intubarea sau/și simpla manipulare la nivelul căilor respiratorii pot crește riscul de exacerbare la unii pacienți cu BPOC.

Pentru a preveni complicațiile pulmonare postoperatorii, pacienții cu BPOC stabilă care au simptomatologie clinică și/sau capacitate de efort limitată, trebuie tratați medicamentos intensiv înainte de intervenție, cu toate măsurile care au fost deja stabilite pentru pacienții cu BPOC stabilă fără indicație de intervenție chirurgicală. Comorbiditățile, în special cele cardiace, trebuie evaluate sistematic și tratate înaintea oricărei intervenții chirurgicale majore.

**Rezecția pulmonară.** Pentru efectuarea unei rezecții pulmonare, trebuie identificați factorii de risc prin anamneză atentă, examen fizic, radiografie pulmonară și teste funcționale respiratorii. Deși valoarea testelor funcționale respiratorii este încă disputată, există consensul ca toți pacienții care vor trece prin procedura de rezecție pulmonară să facă un set complet de investigații, printre care și spirometrie cu răspuns la bronhodilatator, măsurarea volumelor pulmonare statice, capacitatea de difuziune și gazometria sangvină arterială de repaus.<sup>84,85</sup> Pacienții cu BPOC și risc crescut de complicații cauzat de afectarea funcției pulmonare, trebuie evaluați suplimentar, de exemplu prin teste de distribuție regională a perfuziei și evaluarea capacității de efort fizic.<sup>84,85</sup>

Riscul apariției complicațiilor postoperatorii după intervenția de rezecție pulmonară este crescut la pacienții cu funcție pulmonară postoperatorie scăzută față de valoarea prezisă (VEMS sau DLCO < 30-40% din valoarea prezisă) sau cu capacitate de efort scăzută (VO<sub>2</sub> maximă < 10 ml/kg/min sau 35% din valoarea prezisă). Decizia definitivă de a efectua intervenția chirurgicală va fi luată de comun acord de către echipa formată din medicul specialist de chirurgie toracică, medicul specialist pneumolog, medicul de familie și pacient. Intervenția chirurgicală trebuie amânată în caz de exacerbare.

## REFERINȚE

1. The Tobacco Use and Dependence Clinical Practice Guideline Panel. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: A US Public Health Service report. *JAMA* 2000; **283**(24): 3244-54.
2. Romieu I, Riojas-Rodriguez H, Marron-Mares AT, Schilmann A, Perez-Padilla R, Masera O. Improved biomass stove intervention in rural Mexico: impact on the respiratory health of women. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; **180**(7): 649- 56.
3. Liu S, Zhou Y, Wang X, et al. Biomass fuels are the probable risk factor for chronic obstructive pulmonary disease in

- rural South China. *Thorax* 2007; **62**(10): 889-97.
4. Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Comparative effectiveness of LABA-ICS versus LAMA as initial treatment in COPD targeted by blood eosinophils: a population-based cohort study. *Lancet Respir Med* 2018; **6**(11): 855-62.
  5. Appleton S, Poole P, Smith B, Veale A, Lasserson TJ, Chan MM. Long-acting beta2-agonists for poorly reversible chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database of systematic reviews* 2006; **3**(3): CD001104.
  6. Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, Ram FS. Inhaled tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (2): CD002876.
  7. Martinez FJ, Fabbri LM, Ferguson GT, et al. Baseline Symptom Score Impact on Benefits of Glycopyrrolate/Formoterol Metered Dose Inhaler in COPD. *Chest* 2017; **152**(6): 1169-78.
  8. Lange P, Marott JL, Vestbo J, et al. Prediction of the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease, using the new GOLD classification: a study of the general population. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; **186**(10): 975-81.
  9. Agusti A, Edwards LD, Celli B, et al. Characteristics, stability and outcomes of the 2011 GOLD COPD groups in the ECLIPSE cohort. *Eur Respir J* 2013; **42**(3): 636-46.
  10. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011; **364**(12): 1093-103.
  11. Decramer ML, Chapman KR, Dahl R, et al. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013; **1**(7): 524-33.
  12. Crim C, Dransfield MT, Bourbeau J, et al. Pneumonia risk with inhaled fluticasone furoate and vilanterol compared with vilanterol alone in patients with COPD. *Ann Am Thorac Soc* 2015; **12**(1): 27-34.
  13. Karner C, Cates CJ. Long-acting beta(2)-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta(2)-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (4): CD008989.
  14. Siddiqui SH, Guasconi A, Vestbo J, et al. Blood Eosinophils: A Biomarker of Response to Extrafine Beclomethasone/Formoterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; **192**(4): 523-5.
  15. Bafadhel M, Peterson S, De Blas MA, et al. Predictors of exacerbation risk and response to budesonide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a post-hoc analysis of three randomised trials. *Lancet Respir Med* 2018; **6**(2): 117-26.
  16. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med* 2018; **378**(18): 1671-80.
  17. Singh D, Papi A, Corradi M, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting beta2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2016; **388**(10048): 963-73.
  18. Martinez FJ, Calverley PM, Goehring UM, Brose M, Fabbri LM, Rabe KF. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2015; **385**(9971): 857-66.
  19. Martinez FJ, Rabe KF, Sethi S, et al. Effect of Roflumilast and Inhaled Corticosteroid/Long-Acting Beta-2-Agonist on Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations (RE2SPOND) A Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; **194**(5): 559-67.
  20. Rabe KF, Calverley PMA, Martinez FJ, Fabbri LM. Effect of roflumilast in patients with severe COPD and a history of hospitalisation. *Eur Respir J* 2017; **50**(1).
  21. Albert RK, Connett J, Bailey WC, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011; **365**(8): 689-98.
  22. Han MK, Tayob N, Murray S, et al. Predictors of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation reduction in response to daily azithromycin therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; **189**(12): 1503-8.
  23. Chapman KR, Hurst JR, Frent SM, et al. Long-Term Triple Therapy De-escalation to Indacaterol/Glycopyrronium in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (SUNSET): A Randomized, Double-Blind, Triple-Dummy Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; **198**(3): 329-39.
  24. Calverley PMA, Tetzlaff K, Vogelmeier C, et al. Eosinophilia, Frequent Exacerbations, and Steroid Response in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; **196**(9): 1219-21.
  25. Effing TW, Vercoulen JH, Bourbeau J, et al. Definition of a COPD self-management intervention: International Expert Group consensus. *Eur Respir J* 2016; **48**(1): 46-54.
  26. Ashikaga T, Vacek PM, Lewis SO. Evaluation of a community-based education program for individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *J Rehabil* 1980; **46**(2): 23-7.
  27. Janelli LM, Scherer YK, Schmieder LE. Can a pulmonary health teaching program alter patients' ability to cope with COPD? *Rehabil Nurs* 1991; **16**(4): 199-202.
  28. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; **188**(8): e13-64.
  29. Blackstock FC, Webster KE, McDonald CF, Hill CJ. Comparable improvements achieved in chronic obstructive pulmonary disease through pulmonary rehabilitation with and without a structured educational intervention: a randomized controlled trial. *Respirology* 2014; **19**(2): 193-202.



30. Pitta F, Troosters T, Spruit MA, Probst VS, Decramer M, Gosselink R. Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; **171**(9): 972-7.
31. Watz H, Pitta F, Rochester CL, et al. An official European Respiratory Society statement on physical activity in COPD. *Eur Respir J* 2014; **44**(6): 1521-37.
32. Garcia-Aymerich J, Lange P, Benet M, Schnohr P, Anto JM. Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population based cohort study. *Thorax* 2006; **61**(9): 772-8.
33. Yohannes AM, Baldwin RC, Connolly M. Mortality predictors in disabling chronic obstructive pulmonary disease in old age. *Age Ageing* 2002; **31**(2): 137-40.
34. Mantoani LC, Rubio N, McKinstry B, MacNee W, Rabinovich RA. Interventions to modify physical activity in patients with COPD: a systematic review. *Eur Respir J* 2016; **48**(1): 69-81.
35. Robinson SA, Shimada SL, Quigley KS, Moy ML. A web-based physical activity intervention benefits persons with low self-efficacy in COPD: results from a randomized controlled trial. *J Behav Med* 2019; **42**(6): 1082-90.
36. Nguyen HQ, Moy ML, Liu IA, et al. Effect of Physical Activity Coaching on Acute Care and Survival Among Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Pragmatic Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open* 2019; **2**(8): e199657.
37. Wan ES, Kantorowski A, Polak M, et al. Long-term effects of web-based pedometer-mediated intervention on COPD exacerbations. *Respir Med* 2020; **162**: 105878.
38. Vogiatzis I, Rochester CL, Spruit MA, Troosters T, Clini EM, American Thoracic Society/European Respiratory Society Task Force on Policy in Pulmonary Rehabilitation. Increasing implementation and delivery of pulmonary rehabilitation: key messages from the new ATS/ERS policy statement. *Eur Respir J* 2016; **47**(5): 1336-41.
39. Garvey C, Bayles MP, Hamm LF, et al. Pulmonary Rehabilitation Exercise Prescription in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Review of Selected Guidelines: An official statement from the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2016; **36**(2): 75-83.
40. Gimigliano F, Negrini S. The World Health Organization „Rehabilitation 2030: a call for action“. *Eur J Phys Rehabil Med* 2017; **53**(2): 155-68.
41. Singh SJ, Halpin DMG, Salvi S, Kirenga BJ, Mortimer K. Exercise and pulmonary rehabilitation for people with chronic lung disease in LMICs: challenges and opportunities. *Lancet Respir Med* 2019; **7**(12): 1002-4.
42. Burge AT, Holland AE, McDonald CF, et al. Home-based pulmonary rehabilitation for COPD using minimal resources: An economic analysis. *Respirology* 2020; **25**(2): 183-90.
43. Lahham A, McDonald CF, Moore R, et al. The impact of home-based pulmonary rehabilitation on people with mild chronic obstructive pulmonary disease: A randomised controlled trial. *Clin Respir J* 2020; **14**(4): 335-44.
44. Kjaergaard JL, Juhl CB, Lange P, Wilcke JT. Early pulmonary rehabilitation after acute exacerbation of COPD: a randomised controlled trial. *ERJ Open Res* 2020; **6**(1): 00173-2019.
45. Lahham A, McDonald CF, Holland AE. Exercise training alone or with the addition of activity counseling improves physical activity levels in COPD: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016; **11**: 3121-36.
46. Ortega F, Toral J, Cejudo P, et al. Comparison of effects of strength and endurance training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; **166**(5): 669-74.
47. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, et al. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2011; **43**(7): 1334-59.
48. Horowitz MB, Littenberg B, Mahler DA. Dyspnea ratings for prescribing exercise intensity in patients with COPD. *Chest* 1996; **109**(5): 1169-75.
49. Puhan MA, Busching G, Schunemann HJ, VanOort E, Zaugg C, Frey M. Interval versus continuous high-intensity exercise in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; **145**(11): 816-25.
50. Vogiatzis I, Nanas S, Roussos C. Interval training as an alternative modality to continuous exercise in patients with COPD. *Eur Respir J* 2002; **20**(1): 12-9.
51. Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB, Witek TJ, Jr., Kesten S. Improvement in exercise tolerance with the combination of tiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest* 2005; **127**(3): 809-17.
52. Ramirez-Venegas A, Ward J, Lentine T, Mahler DA. Salmeterol reduces dyspnea and improves lung function in patients with COPD. *Chest* 1997; **112**(2): 336-40.
53. O'Donnell DE, Fluge T, Gerken F, et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J* 2004; **23**(6): 832-40.
54. Bernard S, Whittom F, Leblanc P, et al. Aerobic and strength training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; **159**(3): 896-901.
55. Velloso M, do Nascimento NH, Gazzotti MR, Jardim JR. Evaluation of effects of shoulder girdle training on strength and performance of activities of daily living in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2013; **8**: 187-92.
56. Cardim AB, Marinho PE, Nascimento JF, Jr., Fuzari HK, Dornelas de Andrade A. Does Whole-Body Vibration Improve the Functional Exercise Capacity of Subjects With COPD? A Meta-Analysis. *Respir Care* 2016; **61**(11): 1552-9.
57. Beaumont M, Forget P, Couturaud F, Reychler G. Effects of inspiratory muscle training in COPD patients: A systematic review and meta-analysis. *Clin Respir J* 2018; **12**(7): 2178-88.

58. Charususin N, Gosselink R, Decramer M, et al. Randomised controlled trial of adjunctive inspiratory muscle training for patients with COPD. *Thorax* 2018; **73**(10): 942-50.
59. Chuang HY, Chang HY, Fang YY, Guo SE. The effects of threshold inspiratory muscle training in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A randomised experimental study. *J Clin Nurs* 2017; **26**(23-24): 4830-8.
60. Beaumont M, Mialon P, Le Ber C, et al. Effects of inspiratory muscle training on dyspnoea in severe COPD patients during pulmonary rehabilitation: controlled randomised trial. *Eur Respir J* 2018; **51**(1).
61. Singh SJ, Morgan MD, Scott S, Walters D, Hardman AE. Development of a shuttle walking test of disability in patients with chronic airways obstruction. *Thorax* 1992; **47**(12): 1019-24.
62. Dowson C, Laing R, Barraclough R, et al. The use of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a pilot study. *N Z Med J* 2001; **114**(1141): 447-9.
63. Kunik ME, Veazey C, Cully JA, et al. COPD education and cognitive behavioral therapy group treatment for clinically significant symptoms of depression and anxiety in COPD patients: a randomized controlled trial. *Psychol Med* 2008; **38**(3): 385-96.
64. Au DH, Udrys EM, Engelberg RA, et al. A randomized trial to improve communication about end-of-life care among patients with COPD. *Chest* 2012; **141**(3): 726-35.
65. Ferreira IM, Brooks D, White J, Goldstein R. Nutritional supplementation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; **12**: CD000998.
66. Bekkat-Berkani R, Wilkinson T, Buchy P, et al. Seasonal influenza vaccination in patients with COPD: a systematic literature review. *BMC Pulm Med* 2017; **17**(1): 79.
67. Tomczyk S, Bennett NM, Stoecker C, et al. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged  $\geq 65$  years: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014; **63**(37): 822-5.
68. Struik FM, Lacasse Y, Goldstein R, Kerstjens HM, Wijkstra PJ. Nocturnal non-invasive positive pressure ventilation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (6): CD002878.
69. Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ, Boldova A, Celli BR. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; **182**(3): 325-31.
70. Tiong LU, Davies R, Gibson PG, et al. Lung volume reduction surgery for diffuse emphysema. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (4): CD001001.
71. Herth FJ, Valipour A, Shah PL, et al. Segmental volume reduction using thermal vapour ablation in patients with severe emphysema: 6-month results of the multicentre, parallel-group, open-label, randomised controlled STEP-UP trial. *Lancet Respir Med* 2016; **4**(3): 185-93.
72. Weill D, Benden C, Corris PA, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014--an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2015; **34**(1): 1-15.
73. ISHLT: The International Society for Heart & Lung Transplantation [Internet]. Slide Sets - Overall Lung Transplantation Statistics. Available from: <https://ishltregistries.org/registries/slides.asp> (accesat în octombrie 2020).
74. Bischoff EW, Akkermans R, Bourbeau J, van Weel C, Vercoulen JH, Schermer TR. Comprehensive self management and routine monitoring in chronic obstructive pulmonary disease patients in general practice: randomised controlled trial. *BMJ* 2012; **345**: e7642.
75. Johnson-Warrington V, Mitchell KE, Singh SJ. Is a practice incremental shuttle walk test needed for patients with chronic obstructive pulmonary disease admitted to hospital for an acute exacerbation? *Respiration* 2015; **90**(3): 206-10.
76. Rochester CL, Vogiatzis J, Holland AE, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Policy Statement: Enhancing Implementation, Use, and Delivery of Pulmonary Rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; **192**(11): 1373-86.
77. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J* 2009; **34**(3): 648-54.
78. Kessler R, Stahl E, Vogelmeier C, et al. Patient understanding, detection, and experience of COPD exacerbations: an observational, interview-based study. *Chest* 2006; **130**(1): 133-42.
79. Mazzone PJ. Preoperative evaluation of the lung cancer resection candidate. *Expert Rev Respir Med* 2010; **4**(1): 97-113.
80. Celli BR, MacNee W, ATS ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; **23**(6): 932-46.
81. Schuurmans MM, Diacon AH, Bolliger CT. Functional evaluation before lung resection. *Clin Chest Med* 2002; **23**(1): 159-72.
82. Smetana GW. Preoperative pulmonary evaluation. *N Engl J Med* 1999; **340**(12): 937-44.
83. Shah PL, Slebos DJ, Cardoso PF, et al. Bronchoscopic lung-volume reduction with Exhale airway stents for emphysema (EASE trial): randomised, sham-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2011; **378**(9795): 997-1005.
84. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J* 2009; **34**(1): 17-41.
85. Colice GL, Shafazand S, Griffin JP, Keenan R, Bolliger CT, American College of Chest P. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; **132**(3 Suppl): 161S-77S.

# CAPITOLUL 5: MANAGEMENTUL EXACERBĂRILOR

## ASPECTE GENERALE IMPORTANTE:

- Exacerbarea BPOC este definită ca o agravare acută a simptomelor respiratorii care necesită tratament suplimentar.
- Întrucât simptomele nu sunt specifice BPOC, trebuie luate în considerare diagnosticele diferențiale relevante.
- Exacerbările BPOC pot fi determinate de mai mulți factori. Cele mai frecvente cauze sunt infecțiile tractului respirator.
- Obiectivul tratamentului exacerbărilor din BPOC este minimizarea impactului negativ al exacerbării curente și prevenirea episoadelor ulterioare.
- Beta2-agoniștii inhalatori cu durată scurtă de acțiune, în asociere sau nu cu anticolinergice cu durată scurtă de acțiune, sunt recomandați ca bronhodilatatoare de primă linie în tratamentul unei exacerbări acute.
- Tratamentul de întreținere cu bronhodilatatoare cu durată lungă de acțiune trebuie inițiat cât mai repede posibil înainte de externarea din spital.
- Corticosteroizii sistemici pot îmbunătăți funcția pulmonară (VEMS), oxigenarea și pot reduce perioada de recuperare și durata spitalizării. Durata terapiei nu ar trebui să depășească 5-7 zile.
- Antibioticele, dacă sunt indicate, pot reduce perioada de recuperare, durata spitalizării și riscul de recădere precoce și eșec al tratamentului. Durata terapiei ar trebui să fie de 5-7 zile.
- Metilxantinele nu se recomandă din cauza riscului crescut de reacții adverse.
- Ventilația mecanică non-invazivă trebuie să fie primul mod de ventilație utilizat la pacienții cu BPOC cu insuficiență respiratorie acută care nu au nicio contraindicație absolută, deoarece îmbunătățește schimbul de gaze, reduce efortul respirator și necesitatea intubației oro-traheale, scade durata spitalizării și crește rata de supraviețuire.
- După o exacerbare, trebuie inițiate măsuri adecvate de prevenție a exacerbărilor (a se vedea **Capitolul 3** și **Capitolul 4**).

## INTRODUCERE

Exacerbarea bronhopneumopatiei obstructive cronice (BPOC) este definită ca o agravare acută a simptomelor respiratorii, care necesită măsuri terapeutice suplimentare.<sup>1,2</sup> Exacerbările BPOC sunt evenimente importante în controlul BPOC, deoarece au un impact negativ asupra stării de sănătate, ratelor de spitalizare și reinternare, precum și progresiei bolii. Exacerbările BPOC sunt evenimente complexe asociate de obicei cu inflamația crescută la nivelul căilor respiratorii, creșterea producției de mucus și accentuarea fenomenului de *gas trapping*. Aceste modificări contribuie la accentuarea dispneei, care este simptomul principal al unei exacerbări. Alte simptome includ producția crescută de spută purulentă și agravarea simptomelor de tuse și wheezing.<sup>3</sup> Întrucât pacienții cu BPOC prezintă frecvent comorbidități care pot agrava simptomele respiratorii, înainte diagnosticului unei exacerbări trebuie realizată o evaluare clinică pentru a exclude alte diagnostice posibile (**Tabloul 5.1**).

### DACĂ EXISTĂ SUSPICIUNI PENTRU URMĂTOARELE AFECȚIUNI ACUTE, LUAȚI ÎN CONSIDERARE URMĂTOARELE INVESTIGAȚII:

#### ▶ PNEUMONIE

- Radiografie toracică
- Evaluarea proteinei C reactive (PCR) și/sau procalcitoninei

#### ▶ PNEUMOTORAX

- Radiografie sau ecografie toracică

#### ▶ PLEUREZIE

- Radiografie sau ecografie toracică

#### ▶ EMBOLISM PULMONAR

- Testarea D-dimerilor și/sau ecografie Doppler a membrelor inferioare
- Tomografie toracică - conform protocolului pentru embolism pulmonar

#### ▶ EDEM PULMONAR CAUZAT DE AFECȚIUNI CARDIACE

- ECG și ecografie cardiacă
- Enzime cardiace

#### ▶ ARITMIILE CARDIACE - FIBRILAȚIE/FLUTTER ATRIAL

- ECG

TABELUL 5.1

Exacerbările sunt clasificate astfel:

- ▶ Ușoare (tratate doar cu bronhodilatatoare cu durată scurtă de acțiune)
- ▶ Moderate (tratate cu BADSA plus antibiotice și/sau corticosteroizi orali) sau
- ▶ Severe (pacientul necesită spitalizare sau consult la camera de gardă). Exacerbările severe se pot asocia, de asemenea, cu insuficiență respiratorie acută.

În prezent se cunoaște faptul că multe exacerbări nu sunt raportate profesioniștilor din domeniul sănătății pentru a fi tratate și totuși, aceste evenimente, deși frecvent au o durată redusă, au un impact semnificativ asupra stării de sănătate.<sup>4,5</sup> Astfel, pacienții cu BPOC trebuie educați cu privire la importanța înțelegerii simptomelor unei exacerbări și identificarea momentului adecvat pentru a solicita asistență medicală. OMS a definit un set minim de intervenții pentru gestionarea exacerbărilor.<sup>6</sup>

Exacerbările sunt cauzate mai ales de infecții respiratorii virale, deși infecțiile bacteriene și factorii de mediu, cum sunt poluarea și temperatura ambiantă, pot iniția și/sau amplifica aceste evenimente.<sup>7</sup> Expunerea pe termen scurt la particule fine (PM2.5) este asociată cu un număr crescut de spitalizări din cauza exacerbărilor acute și mortalitate crescută la pacienții cu BPOC.<sup>8-10</sup> Cel mai frecvent virus izolat este rinovirusul uman (cauza răcelii obișnuite), care poate fi depistat până la o săptămână după debutul exacerbării.<sup>7,11</sup> Când se asociază cu infecții virale, exacerbările sunt adesea mai severe, durează mai mult și determină mai frecvent spitalizare, așa cum se poate observa în timpul sezonului rece.

Exacerbările pot fi asociate cu producția crescută de spută și dacă aceasta este purulentă, există studii care au demonstrat un nivel crescut al bacteriilor în spută.<sup>3,11,12</sup> Există dovezi acceptate care susțin conceptul creșterii

numărului de eozinofilele la nivelul căilor respiratorii, la nivel pulmonar și sanguin la un număr semnificativ de pacienți cu BPOC. În plus, la unii dintre pacienții cu exacerbări ale BPOC, numărul eozinofilelor crește în timpul exacerbărilor odată cu numărul neutrofilelor și al altor celule inflamatorii.<sup>13-15</sup> Creșterea nivelului de eozinofile în spută a fost corelată cu predispoziția la infecții virale.<sup>12</sup> S-a sugerat că exacerbările asociate cu creșterea eozinofilelor în spută sau în sânge pot fi mai receptivă la administrarea corticosteroizilor sistemici<sup>16</sup>, deși sunt necesare mai multe studii prospective pentru a testa această ipoteză.<sup>16</sup>

În timpul unei exacerbări BPOC, simptomele durează de obicei între 7 și 10 zile, dar unele episoade pot dura mai mult. La 8 săptămâni, 20% dintre pacienți nu revin la starea anterioară exacerbării.<sup>17</sup> Se cunoaște bine faptul că exacerbările contribuie la progresia bolii.<sup>18</sup> Progresia bolii este și mai probabilă dacă recuperarea după exacerbări este lentă.<sup>19</sup> Exacerbările se pot acumula în timp, iar prezența unei exacerbări va crește riscul apariției unui alt eveniment<sup>20,21</sup> (a se vedea **Capitolul 2**).

Unii pacienți cu BPOC prezintă o predispoziție crescută pentru exacerbări frecvente (definite ca două sau mai multe exacerbări pe an), iar la acești pacienți s-a observat o stare de sănătate deteriorată și morbiditate crescută față de pacienții cu exacerbări mai puțin frecvente.<sup>2</sup> Pacienții cu risc crescut de exacerbare frecventă pot fi observați în toate grupurile de severitate a bolii. Motivul exact al predispoziției crescute pentru exacerbări rămâne în mare parte necunoscut. Cu toate acestea, pacienții cu exacerbări frecvente percep mai mult prezența dispneei,<sup>22</sup> ceea ce sugerează că percepția unei dificultăți la respirație poate contribui la agravarea simptomelor respiratorii ale unei exacerbări, într-o mai mare măsură decât factorii fiziologici sau alte cauze. Cel mai puternic predictor al frecvenței exacerbărilor unui pacient este numărul de exacerbări din anul anterior.<sup>20</sup> Se știe că acești pacienți formează un fenotip cu stabilitate moderată a bolii, deși unele studii au arătat că la o proporție semnificativă de pacienți frecvența exacerbărilor se modifică, mai ales odată cu reducerea VEMS.<sup>23</sup>

Alți factori care au fost asociați cu un risc crescut de exacerbare și/sau severitatea exacerbărilor includ creșterea raportului dintre diametrul secțiunii transversale a arterei pulmonare și aortei (adică, un raport >1),<sup>24</sup> un procent mai mare de emfizem sau grosimea peretelui căilor respiratorii,<sup>25</sup> măsurate prin TC la nivel toracic și prezența bronșitei cronice.<sup>26,27</sup>

Vitamina D are rol imunomodulator și este implicată în fiziopatologia exacerbărilor. Ca în cazul tuturor bolilor cronice, nivelurile de vitamina D sunt mai scăzute în BPOC decât la persoanele cu stare generală de sănătate bună. Studiile au arătat că suplimentarea cu vitamina D la pacienții cu deficit sever are ca rezultat reducerea cu 50% a exacerbărilor și spitalizărilor.<sup>28</sup> Prin urmare, se recomandă ca toți pacienții spitalizați pentru exacerbări să fie evaluați și investigați pentru deficit sever (<10 ng/ml sau <25 nM) și să li se administreze suplimente, dacă este necesar.

---

## OPȚIUNI TERAPEUTICE

---

### Stabilirea tratamentului

Obiectivele tratamentului în cazul exacerbărilor BPOC sunt de a reduce impactul negativ al exacerbării curente și de a preveni apariția episoadelor ulterioare.<sup>104</sup> În funcție de severitatea unei exacerbări și/sau severitatea bolii subiacente, exacerbarea poate fi tratată fie în ambulatoriu, fie în spital. Peste 80% din exacerbări sunt tratate în ambulatoriu, cu terapii farmacologice care includ bronhodilatatoare, corticosteroizi și antibiotice.<sup>15,23,24</sup>

Indicațiile pentru evaluarea necesității spitalizării în timpul unei exacerbări BPOC sunt prezentate în **Tabelul 5.2**. Când pacienții cu exacerbare a BPOC se prezintă la camera de gardă, trebuie să primească tratament cu oxigen și să fie evaluați pentru a determina dacă exacerbarea le pune viața în pericol și dacă creșterea efortului respirator sau afectarea schimbului de gaze impune inițierea ventilației noninvasive. În caz afirmativ, medicii trebuie să ia în considerare internarea în secția de pneumologie sau de terapie intensivă. Altfel, pacienții pot fi tratați la urgențe sau în altă secție a spitalului. În plus față de terapia farmacologică, managementul exacerbărilor în spital include suport respirator (oxigenoterapie, ventilație). Tratamentul exacerbărilor severe, dar care nu pun viața în pericol, este prezentat în **Tabelul 5.3**.

Tabloul clinic al exacerbării BPOC este heterogen, prin urmare recomandăm ca la **pacienții spitalizați**, severitatea exacerbării să fie stabilită în funcție de semnele clinice și recomandăm următoarea clasificare.<sup>30</sup>

**Fără insuficiență respiratorie:** frecvența respiratorie: 20-30 respirații pe minut; fără folosirea musculaturii respiratorii accesorii; fără modificări ale statusului mental; hipoxemie ameliorată la administrarea de oxigen prin masca Venturi, 28-35% oxigen inspirat (FiO<sub>2</sub>); fără creșterea PaCO<sub>2</sub>.

**Insuficiență respiratorie acută - care nu este amenințătoare de viață:** frecvența respiratorie: >30 respirații pe minut; folosirea musculaturii respiratorii accesorii; fără modificări ale statusului mental; hipoxemie ameliorată la administrarea de oxigen prin masca Venturi 25-30% FiO<sub>2</sub>; hipercapnie, adică PaCO<sub>2</sub> mai mare comparativ cu valorile de referință sau peste 50-60 mmHg.

**Insuficiență respiratorie acută - amenințătoare de viață:** frecvența respiratorie: >30 respirații pe minut; folosirea musculaturii respiratorii accesorii; modificări acute ale statusului mental; hipoxemie neameliorată prin administrarea de oxigen prin masca Venturi sau care necesită FiO<sub>2</sub> > 40%; hipercapnie, adică PaCO<sub>2</sub> mai mare comparativ cu valorile de referință sau >60 mmHg sau prezența acidozei (pH ≤7,25).

## INDICAȚII PENTRU EVALUAREA NEVOII DE SPITALIZARE

- Simptome severe, precum agravarea bruscă a dispneei de repaus, frecvență respiratorie crescută, scăderea saturației în oxigen, confuzie, somnolență.
- Insuficiență respiratorie acută.
- Apariția unor semne clinice (de ex., cianoză, edeme periferice).
- Lipsa răspunsului la tratamentul farmacologic inițial.
- Prezența comorbidităților severe (de ex., insuficiență cardiacă, aritmii nou apărute etc.).
- Suport insuficient la domiciliu.

\*Se vor lua în considerare resursele locale.

TABELUL 5.2

Prognosticul pe termen lung după o spitalizare pentru exacerbare BPOC este nefavorabil, cu o rată de deces de aproximativ 50% la 5 ani.<sup>31</sup> Factorii asociați independent cu evoluția nefavorabilă includ vârsta înaintată, IMC redus, prezența comorbidităților (de ex., boli cardiovasculare sau cancer pulmonar), istoricul de spitalizări pentru exacerbări BPOC, severitatea clinică a exacerbării de referință și necesitatea terapiei cu oxigen pe termen lung la externare.<sup>32-34</sup> Pacienții cu o prevalență mai mare a simptomelor respiratorii severe, calitate a vieții mai scăzută, funcție pulmonară mai redusă, capacitate mai mică de efort, densitate pulmonară mai mică și grosime mai mare a pereților bronșici la examenul TC prezintă, de asemenea, un risc mai mare de creștere a mortalității după o exacerbare BPOC<sup>35</sup>. Riscul de deces poate fi crescut în anotimpul rece.<sup>36</sup>

O analiză Cochrane actualizată a concluzionat că utilizarea planurilor de tratament în caz de exacerbare BPOC cu o singură componentă educațională limitată, alături de sprijinul continuu, a redus utilizarea resurselor medicale intra-spitalicești. Analiza a demonstrat, de asemenea, că acest tip de intervenții educaționale intensifică tratamentul exacerbărilor BPOC cu corticosteroizi și antibiotice.<sup>37</sup>

Principalele aspecte legate de tratamentul exacerbărilor sunt prezentate în **Tabelul 5.4**.

## TRATAMENTUL EXACERBĂRILOR SEVERE CARE NU SUNT AMENINȚĂTOARE DE VIAȚĂ\*

- Evaluați severitatea simptomelor, gazele sangvine, radiografie toracică.
- Administrați oxigen, obțineți determinări seriate ale gazelor din sânge arterial sau venos și măsurători pulsoximetrice.
- Bronhodilatatoare:
  - » Creșteți dozele și/sau frecvența bronhodilatatoarelor cu durată scurtă de acțiune.
  - » Combinați beta 2-agoniști și anticolinergice cu durată scurtă de acțiune.
  - » Luați în considerare utilizarea bronhodilatatoarelor cu durată lungă de acțiune când pacientul devine stabil.
  - » Folosiți dispozitive de tip spacer sau nebulizatoare atunci când este cazul.
- Luați în considerare corticoizii orali.
- Luați în considerare antibioticele (orale) când există semne de infecție bacteriană.
- Luați în considerare ventilația mecanică non-invazivă (VNI).
- În orice moment:
  - » Monitorizați echilibrul hidric.
  - » Luați în considerare heparina subcutanată sau heparina cu greutate moleculară mică, pentru profilaxia tromboembolismului.
  - » Identificați și tratați afecțiunile asociate (de ex., insuficiență cardiacă, aritmii, tromboembolism pulmonar etc.).

\*Se vor lua în considerare resursele locale.

TABELUL 5.3

## ASPECTE IMPORTANTE PENTRU TRATAMENTUL EXACERBĂRILOR

- Beta<sub>2</sub>-agoniștii inhalatori cu durată scurtă de acțiune, asociați sau nu cu anticolinergice cu durată scurtă de acțiune, sunt recomandați ca bronhodilatatoare inițiale în tratamentul unei exacerbări acute (**nivel de evidență C**).
- Corticosteroizii sistemici pot îmbunătăți funcția pulmonară (VEMS), oxigenarea și pot reduce perioada de recuperare și durata spitalizării. Durata terapiei nu ar trebui să depășească 5-7 zile (**nivel de evidență A**).
- Antibioticele, atunci când sunt indicate, pot reduce perioada de recuperare, riscul imediat de reapariție a unei exacerbări, eșecul tratamentului și durata spitalizării. Durata terapiei ar trebui să fie de 5-7 zile (**nivel de evidență B**).
- Metilxantinele nu se recomandă din cauza riscului crescut de reacții adverse (**nivel de evidență B**).
- Ventilația mecanică non-invazivă ar trebui să fie prima modalitate de ventilație utilizată la pacienții cu BPOC și insuficiență respiratorie acută care nu au nici o contraindicație absolută, întrucât îmbunătățește schimburile gazoase, reduce efortul respirator și necesitatea de intubare, scade durata de spitalizare și îmbunătățește supraviețuirea (**nivel de evidență A**).

TABELUL 5.4

## Tratament farmacologic

Cele trei clase de medicamente utilizate frecvent în exacerbările BPOC sunt bronhodilatatoarele, corticosteroizii și antibioticele.

**Bronhodilatatoare.** Deși nu există dovezi de calitate înaltă din studii randomizate, controlate, se recomandă ca beta2-agoniștii inhalatori cu durată scurtă de acțiune, asociați sau nu cu anticolinergice cu durată scurtă de acțiune, să constituie tratamentul inițial în faza acută a unei exacerbări BPOC.<sup>38,39</sup> O analiză sistematică asupra căii de administrare a bronhodilatatoarelor cu durată scurtă de acțiune nu a evidențiat diferențe semnificative ale valorilor VEMS în funcție de utilizarea inhalatoarelor cu doză măsurată (MDI) (cu sau fără spacer) sau a nebulizatorului pentru administrarea tratamentului,<sup>40,41</sup> deși aceasta din urmă poate fi o metodă de administrare mai ușoară pentru pacienții cu boală avansată. Se recomandă ca pacienții să nu primească nebulizare continuă, dar să utilizeze inhalatorul MDI și să își administreze unul sau două pufuri la fiecare oră pentru două sau trei doze și apoi la fiecare 2-4 ore, în funcție de răspuns. Deși nu există studii clinice care să evalueze utilizarea bronhodilatatoarelor cu durată lungă de acțiune administrate inhalator (fie beta<sub>2</sub>-agoniști, fie anticolinergice sau combinații) cu sau fără corticosteroizi inhalatori în timpul unei exacerbări, recomandăm continuarea acestor tratamente în timpul exacerbării sau inițierea acestor terapii cât mai curând posibil înainte de externare. Metilxantinele administrate intravenos (teofilină sau aminofilină) nu sunt recomandate la acești pacienți din cauza reacțiilor adverse semnificative.<sup>42,43</sup> Dacă se alege un nebulizator pentru eliberarea agentului bronhodilatator, în exacerbările BPOC este preferabilă nebulizarea pe bază de aer a bronhodilatatorului în defavoarea celei pe bază de oxigen pentru a evita riscul potențial de creștere a PaCO<sub>2</sub> asociat cu administrarea pe bază de oxigen a tratamentului bronhodilatator.<sup>44</sup>

**Glucocorticoizi.** Datele din studii indică faptul că glucocorticoizii sistemici administrați în exacerbările BPOC reduc timpul de recuperare și îmbunătățesc funcția pulmonară (VEMS). De asemenea, îmbunătățesc oxigenarea,<sup>45-48</sup> scad riscul de recidivă precoce, eșecul tratamentului,<sup>49</sup> și durata spitalizării.<sup>45,47,50</sup> Se recomandă o doză de 40 mg prednison pe zi, timp de 5 zile.<sup>51</sup> Un studiu observațional a sugerat că schemele de tratament mai lungi cu corticosteroizi orali pentru exacerbările BPOC se asociază cu creșterea riscului de pneumonie și deces.<sup>52</sup> Terapia cu prednisolon pe cale orală este la fel de eficientă ca administrarea intravenoasă. Budesonida nebulizată în monoterapie poate fi o alternativă adecvată pentru tratamentul exacerbărilor la unii pacienți<sup>46,54,55</sup> și oferă beneficii similare cu metilprednisolonul administrat intravenos, deși alegerea uneia dintre aceste opțiuni poate depinde de costul stabilit de la nivel local.<sup>56</sup> Terapia combinată intensificată cu BADLA/CSI, timp de 10 zile de la debutul infecției de tract respirator superior ar putea fi asociată cu o reducere a exacerbărilor, în special la pacienții cu boală severă.<sup>57</sup> Chiar și curențele scurte de corticosteroizi se asociază cu un risc crescut ulterior de pneumonie, septicemie și deces<sup>58</sup> și utilizarea ar trebui să se limiteze la pacienții cu exacerbări semnificative. Studii recente sugerează că glucocorticoizii pot fi mai puțin eficienți pentru tratarea exacerbărilor BPOC la pacienții cu niveluri mai scăzute de eozinofile sanguine<sup>13,16,20,59</sup> și sunt necesare mai multe studii asupra regimurilor cu doză minimă de corticosteroid.

**Antibiotice.** Deși agenții infecțioși din exacerbările BPOC pot fi virali sau bacterieni,<sup>7,60</sup> utilizarea antibioticelor în exacerbări rămâne controversată.<sup>61-63</sup> Incertitudinile provin din studii care nu diferențiau bronșita (acută sau cronică) de exacerbările BPOC, studii care nu au fost controlate cu placebo și/sau studii fără evaluări prin radiografie toracică, care nu exclud că pacienții ar fi putut avea pneumonie subiacentă. Există dovezi care susțin utilizarea antibioticelor în exacerbări atunci când pacienții prezintă semnele clinice ale unei infecții bacteriene, de exemplu, producție crescută de spută purulentă.<sup>62,63</sup> Într-adevăr, pe baza culorii sputei, se poate modifica în condiții de siguranță terapia cu antibiotice fără reacții adverse, dacă sputa este de culoare albă sau transparentă. Pe de altă parte, caracterul purulent are o sensibilitate de 94,4% și specificitate de 52% pentru încărcarea bacteriană ridicată, indicator al unei relații cauzale.<sup>63</sup>

O revizuire sistematică a studiilor controlate cu placebo a arătat că antibioticele reduc cu 77% riscul de deces pe termen scurt, eșecul tratamentului cu 53% și purulența sputei cu 44%.<sup>64</sup> Analiza oferă dovezi pentru utilizarea antibioticelor la pacienții cu BPOC moderat sau sever, cu exacerbări, tuse intensă și producție crescută de spută purulentă.<sup>64,65</sup> Aceste date sunt susținute de mai multe studii randomizate, controlate la pacienții cu diagnostic de BPOC moderat.<sup>66</sup> Într-un studiu randomizat, controlat, adăugarea doxiciclinei la un corticosteroid oral în condiții de ambulatoriu nu a prelungit timpul până la următoarea exacerbare.<sup>67</sup> Culturile de spută nu sunt fezabile în



ambulatoriu, întrucât durează cel puțin două zile și deseori rezultatele nu sunt fiabile din motive tehnice. Există mai mulți biomarkeri ai infecției căilor respiratorii studiați în exacerbările BPOC întrucât prezintă un profil de diagnostic mai bun. Studiile anterioare cu proteina C-reactivă (PCR) au raportat rezultate contradictorii.<sup>68,69</sup> Datele dintr-un studiu randomizat au arătat o reducere semnificativă a prescripțiilor de antibiotice fără afectarea evoluției pacienților cu exacerbări BPOC tratați în ambulatoriu în Marea Britanie, la care prescripțiile de antibiotice au fost ghidate de testarea PCR din centrele medicale.<sup>70</sup> Un alt studiu realizat în Țările de Jos la pacienții spitalizați pentru exacerbări BPOC a avut rezultate similare (utilizarea redusă a antibioticelor fără creșterea ratei de eșec la tratament). Aceste observații necesită confirmare în alte condiții înainte ca această strategie să poată fi generalizată. Cu toate acestea, datele au indicat faptul că utilizarea antibioticelor poate fi redusă în siguranță de la 77,4% la 47,7% atunci când PCR este scăzut.<sup>71</sup>

Procalcitonina este un reactant de fază acută care crește ca răspuns la inflamație și infecție și a fost studiat pentru a determina utilizarea antibioticelor în exacerbările BPOC.<sup>72</sup> Eficacitatea acestui biomarker este controversată. Mai multe studii, efectuate în principal în ambulatoriu, au sugerat că tratamentul cu antibiotice în funcție de valorile procalcitoninei reduce expunerea la antibiotice și reacțiile adverse, cu aceeași eficacitate clinică.<sup>73-75</sup> O analiză sistematică și o meta-analiză asupra utilizării procalcitoninei la pacienții spitalizați cu exacerbare BPOC, nu a evidențiat o reducere semnificativă a expunerii globale la antibiotice.<sup>76</sup> La pacienții cu exacerbări BPOC tratați la terapie intensivă, utilizarea unui algoritm în funcție de procalcitonină pentru inițierea sau oprirea administrării antibioticelor s-a asociat cu o rată crescută a mortalității în comparație cu cei care au primit regimuri standard cu antibiotice.<sup>77</sup> Pe baza acestor rezultate contradictorii, nu poate fi recomandată în prezent utilizarea protocoalelor bazate pe procalcitonină în luarea deciziei de utilizare a antibioticelor la pacienții cu exacerbări BPOC; cu toate acestea, sunt necesare studii de confirmare cu metodologie riguroasă.

Pe scurt, antibioticele trebuie administrate pacienților cu exacerbări BPOC care prezintă trei simptome cardinale: agravarea dispneei, creșterea volumului și a purulenței sputei; care prezintă două dintre simptomele cardinale, dacă purulența crescută a sputei este unul dintre cele două simptome; sau care necesită ventilație mecanică (invazivă sau noninvazivă).<sup>3,7</sup> Durata recomandată a tratamentului cu antibiotice este de 5-7 zile.<sup>78</sup>

Alegerea antibioticului trebuie să se bazeze pe modelul local de rezistență bacteriană. De obicei, tratamentul empiric inițial este cu o aminopenicilină și acid clavulanic, un macrolid sau tetraciclină. La pacienții cu exacerbări frecvente, obstrucție respiratorie severă,<sup>79,80</sup> și/sau exacerbări care necesită ventilație mecanică,<sup>81</sup> trebuie efectuate culturi din spută sau alte probe de țesut pulmonar, astfel încât să existe posibilitatea prezenței bacteriilor gram-negative (de exemplu, speciile de *Pseudomonas*) sau agenților patogeni rezistenți, care nu sunt sensibili la antibioticele menționate anterior. Calea de administrare (orală sau intravenoasă) depinde de capacitatea pacientului de a se alimenta și de farmacocinetica antibioticului, deși este de preferat ca antibioticele să fie administrate pe cale orală. Ameliorarea dispneei și reducerea purulenței sputei sugerează succesul clinic.

**Terapii adjuvante.** În funcție de starea clinică a pacientului, trebuie luate în considerare un echilibru adecvat al fluidelor, utilizarea de diuretice dacă există indicație clinică, anticoagulante, tratamentul comorbidităților și aspectele nutriționale. În orice moment, personalul medical trebuie să accentueze necesitatea renunțării la fumat. Având în vedere că pacienții spitalizați cu exacerbări BPOC prezintă un risc crescut de tromboză venoasă profundă și embolism pulmonar,<sup>82,83</sup> este necesară instituirea măsurilor profilactice adecvate.<sup>84,85</sup>

## Suport respirator

**Oxigenoterapie.** Este o componentă importantă a tratamentului unei exacerbări în timpul spitalizării. Suplimentarea cu oxigen trebuie titrată pentru a ameliora hipoxemia pacientului cu o saturație țintă de 88-92%.<sup>86</sup> Odată inițiată oxigenoterapia, valorile gazelor sanguine trebuie verificate frecvent pentru a asigura oxigenarea satisfăcătoare fără retenție de dioxid de carbon și/sau agravare a acidozei. Un studiu a demonstrat că utilizarea gazometriei din sângele venos pentru determinarea nivelului de bicarbonat și a pH-ului este corectă, prin comparație cu gazometria arterială.<sup>87</sup> Sunt necesare date suplimentare pentru a clarifica utilitatea gazometriei din sângele venos pentru deciziile clinice în cazurile de insuficiență respiratorie acută; majoritatea pacienților evaluați au avut pH >7,30 la prezentarea la medic, nivelurile de PCO<sub>2</sub> au fost diferite atunci când au fost măsurate cu ajutorul probelor din sângele venos comparativ cu probele din sângele arterial, iar severitatea limitării fluxului de aer nu a fost raportată.<sup>87</sup> Măștile Venturi asigură o administrare mai precisă și mai controlată

a oxigenului decât canulele nazale.<sup>39</sup>

**Terapie nazală cu debit ridicat.** Terapia nazală cu debit ridicat (HFNT) furnizează cu ajutorul unor dispozitive speciale o combinație de aer cald și umed și oxigen (de ex., VapoTherm®, Comfort Flo® sau Optiflow®) la viteze de până la 8 l/min la sugari și până la 60 l/min la adulți.<sup>88</sup> HFNT a fost asociată cu scăderea frecvenței respiratorii și a efortului respirator, scăderea travaliului respirator și îmbunătățirea schimbului de gaze, volumului pulmonar, complianței dinamice, presiunii transpulmonare și omogenității.<sup>89,90</sup> Aceste beneficii fiziologice îmbunătățesc oxigenarea și evoluția clinică la pacienții cu insuficiență respiratorie acută hipoxemică.<sup>89-92</sup> S-a raportat că HFNT îmbunătățește oxigenarea și ventilația, scade hipercarbica și îmbunătățește calitatea vieții legată de starea de sănătate la pacienții cu hipercapnie acută în faza acută a unei exacerbări și, de asemenea, la pacienții selectați cu BPOC hipercapnic stabil.<sup>89,93-95</sup> Cu toate acestea, dimensiunile reduse ale eșantionului, heterogenitatea populațiilor de pacienți și durata scurtă de urmărire sunt limitări actuale în interpretarea valorii HFNT la pacienții cu BPOC în general.<sup>96</sup> Sunt necesare studii prospective, randomizate, controlate, multicentrice, bine concepute, pentru a analiza efectele HFNT la pacienții cu BPOC care prezintă episoade de insuficiență respiratorie acută sau cronică hipercapnică.

**Suport ventilator.** Anumiți pacienți necesită internare imediată în cadrul secției de terapie respiratorie sau de terapie intensivă (ATI) (**Tabelul 5.5**). Internarea pacienților cu exacerbări severe în secția de pneumologie este recomandată dacă există competențe adecvate ale personalului medical și echipamente adecvate pentru identificarea și gestionarea insuficienței respiratorii acute. Suportul ventilator într-o exacerbare poate fi asigurat prin ventilație noninvazivă (mască nazală sau facială) sau invazivă (sondă oro-traheală sau traheostomă). Stimulantele respiratorii nu sunt recomandate în insuficiența respiratorie acută.<sup>38</sup>

## INDICAȚII PENTRU INTERNAREA ÎN SECȚIA DE TERAPIE INTENSIVĂ RESPIRATORIE SAU MEDICALĂ\*

- Dispnee severă care nu răspunde corespunzător la terapia de urgență inițială.
- Modificări ale statusului mental (confuzie, letargie, coma).
- Hipoxemie persistentă sau agravată ( $\text{PaO}_2 < 5,3 \text{ kPa}$  sau  $40 \text{ mmHg}$ ) și/sau acidoză respiratorie severă agravată ( $\text{pH} < 7,25$ ) deși a fost utilizată suplimentarea cu oxigen și ventilația non-invazivă.
- Necesitatea ventilației mecanice invazive.
- Instabilitate hemodinamică — necesitatea suportului vasopresor.

\* Se vor lua în considerare resursele locale.

TABELUL 5.5

**Ventilația mecanică non-invazivă.** Utilizarea ventilației mecanice non-invazive (VNI) este preferată față de ventilației invazive (intubație și ventilație cu presiune pozitivă) ca modalitate inițială de ventilație pentru tratamentul insuficienței respiratorii acute la pacienții spitalizați pentru exacerbări acute ale BPOC. VNI a fost evaluată în studii randomizate, controlate, cu o rată de succes de 80-85%.<sup>97-101</sup> S-a demonstrat că VNI îmbunătățește oxigenarea și ameliorează acidoza respiratorie acută, de exemplu, VNI crește pH-ul și scade  $\text{PaCO}_2$ . În plus, VNI scade atât frecvența respiratorie, travaliul respirator și severitatea dispneei cât și complicațiile, cum este pneumonia asociată ventilației și durata spitalizării. Este important de menționat că ratele de intubație și deces sunt reduse prin această intervenție.<sup>98,102-104</sup> Odată ce starea pacienților se îmbunătățește și pot tolera cel puțin 4 ore de respirație neasistată, VNI poate fi întreruptă imediat, fără a fi necesară o perioadă de sevraj de ventilator (*weaning*). Indicațiile pentru VNI<sup>101</sup> sunt sintetizate în **Tabelul 5.6**.

## INDICAȚII PENTRU VENTILAȚIA MECANICĂ NON-INVAZIVĂ (VNI)

Cel puțin una dintre următoarele:

- Acidoză respiratorie ( $\text{PaCO}_2 \geq 6,0$  kPa sau 45 mmHg și pH arterial  $\leq 7,35$ ).
- Dispnee severă cu semne clinice sugestive de epuizare a musculaturii respiratorii, creșterea travaliului respirator sau ambele, precum folosirea musculaturii respiratorii accesorii, mișcarea paradoxală abdominală sau retracția intercostală.
- Hipoxemie persistentă deși a fost utilizată oxigenoterapia.

TABELUL 5.6

## INDICAȚII PENTRU VENTILAȚIA MECANICĂ INVAZIVĂ

- Incapacitatea de a tolera VNI sau eșec al VNI.
- Status post - stop respirator sau cardiac.
- Diminuarea stării de conștientă, agitație psihomotorie controlată necorespunzător prin sedare.
- Aspirație masivă sau vărsături persistente.
- Dificultate persistentă de a elimina secrețiile respiratorii.
- Instabilitate hemodinamică severă fără răspuns la administrarea de fluide sau medicamente vasoactive.
- Aritmii ventriculare sau supraventriculare severe.
- Hipoxemie care pune viața în pericol la pacienți care nu pot tolera VNI.

TABELUL 5.7

**Ventilația mecanică non-invazivă.** Utilizarea ventilației mecanice non-invazive (VNI) este preferată față de ventilației invazive (intubație și ventilație cu presiune pozitivă) ca modalitate inițială de ventilație pentru tratamentul insuficienței respiratorii acute la pacienții spitalizați pentru exacerbări acute ale BPOC. VNI a fost evaluată în studii randomizate, controlate, cu o rată de succes de 80-85%.<sup>97-101</sup> S-a demonstrat că VNI îmbunătățește oxigenarea și ameliorează acidoza respiratorie acută, de exemplu, VNI crește pH-ul și scade  $\text{PaCO}_2$ . În plus, VNI scade atât frecvența respiratorie, travaliul respirator și severitatea dispneei cât și complicațiile, cum este pneumonia asociată ventilației și durata spitalizării. Este important de menționat că ratele de intubație și deces sunt reduse prin această intervenție.<sup>98,102-104</sup> Odată ce starea pacienților se îmbunătățește și pot tolera cel puțin 4 ore de respirație neasistată, VNI poate fi întreruptă imediat, fără a fi necesară o perioadă de sevraj de ventilator (*weaning*). Indicațiile pentru VNI<sup>101</sup> sunt sintetizate în **Tabelul 5.6**.

Mortalitatea acută în rândul pacienților cu BPOC cu insuficiență respiratorie este mai scăzută decât mortalitatea pacienților ventilați din cauze care nu sunt asociate cu BPOC.<sup>107</sup> Cu toate acestea, există dovezi că internarea pacienților cu șanse de supraviețuire în unitățile de terapie intensivă pentru intubație este frecvent restricționată din cauza pesimismului nejustificat asociat prognosticului.<sup>108</sup> Datele dintr-un studiu amplu desfășurat la pacienții cu BPOC cu insuficiență respiratorie acută au arătat o rată de deces de 17-49% în timpul spitalizării.<sup>109</sup> Au fost raportate în continuare cazuri de deces în următoarele 12 luni, în special la pacienții care au avut funcție pulmonară scăzută înainte de ventilația invazivă ( $\text{VEMS} < 30\%$  din valoarea prezisă), care au prezentat o comorbiditate non-respiratorie sau care nu s-au putut deplasa de la domiciliu. Pacienții care nu aveau o comorbiditate diagnosticată anterior, prezentau insuficiență respiratorie de cauză potențial reversibilă (de ex., o infecție) sau se puteau deplasa și nu foloseau terapie cu oxigen pe termen lung, au avut starea generală de sănătate bună după suportul ventilator.

## Externare și monitorizare

Cauza, severitatea, impactul, tratamentul și durata exacerbărilor variază de la un pacient la altul, iar facilitățile din comunitate și sistemele de asistență medicală diferă în funcție de țară. În consecință, nu există standarde care să poată fi aplicate pentru momentul și contextul externării. Cu toate acestea, se recunoaște că exacerbările recurente care duc la spitalizări repetate pe termen scurt și la creșterea mortalității de orice cauză sunt asociate cu spitalizarea inițială pentru deteriorarea acută a bolii.<sup>110</sup>

Când au fost studiate caracteristicile privind spitalizările repetate și mortalitatea, au fost identificate modificări ale percepției privind tratamentul optim, inclusiv ale evaluării spirometrice și analizelor gazelor din sângele arterial.<sup>111</sup> O analiză sistematică a arătat că exacerbările și spitalizările anterioare, comorbiditățile și durata crescută a spitalizării au fost identificate ca factori de risc semnificativi pentru spitalizări recurente de orice cauză la 30 și 90 de zile după spitalizarea de referință pentru o exacerbare a BPOC.<sup>112</sup> Mortalitatea se corelează cu vârsta, prezența insuficienței respiratorii acidotice, necesitatea de suport ventilator și prezența comorbidităților, inclusiv anxietate și depresie.<sup>113</sup>

Introducerea pachetelor de îngrijire la externare care să includă informații educaționale, servicii privind optimizarea tratamentului, supravegherea și corectarea tehnicii inhalatorii, evaluarea și gestionarea optimă a comorbidităților, reabilitarea precoce, telemonitorizarea și menținerea contactului cu pacientul au fost investigate ca soluții ale acestor probleme (**Tabelul 5.8**).<sup>114</sup> Deși toate aceste măsuri par sensibile, nu există date suficiente care să arate influența acestora asupra ratei de re-spitalizare sau asupra mortalității pe termen scurt<sup>111,113,115,116</sup> și există puține dovezi ale cost-eficienței asociate.<sup>113</sup> Datele dintr-un studiu randomizat, controlat au arătat că telemonitorizarea nu a modificat ratele de spitalizare sau exacerbare la pacienții cu BPOC.<sup>117</sup> Cu toate acestea, rezolvarea acestor probleme înainte de externare face parte din buna practică clinică, iar eficacitatea acestor metode asupra stării de sănătate și a ratei de re-spitalizare poate fi crescută dacă sunt oferite în cadrul unei strategii care include interviuri motivaționale în legătură cu starea de sănătate.<sup>118</sup>

Singura excepție posibilă este reabilitarea precoce, deoarece există unele dovezi că aceasta se asociază cu creșterea mortalității, deși cauzele nu sunt cunoscute.<sup>116</sup> Cu toate acestea, alte date sugerează că reabilitarea precoce după externare (adică la <4 săptămâni) poate fi asociată cu creșterea supraviețuirii.<sup>119</sup>

Când este posibil, monitorizarea trebuie inițiată repede (în termen de o lună) după externare, fiind asociată cu o rată redusă a spitalizărilor recurente asociate exacerbărilor.<sup>120</sup> Există multe aspecte legate de pacienți care împiedică monitorizarea precoce; dacă monitorizarea nu este inițiată rapid, mortalitatea la 90 de zile este ridicată. Acest aspect poate reflecta atât complianța pacienților, accesul limitat la asistență medicală, asistență socială precară și/sau prezența unei boli mai severe. Cu toate acestea, monitorizarea timpurie permite o revizuire atentă a terapiei la externare și reprezintă o oportunitate de a face orice schimbări necesare asupra tratamentului.

Se recomandă monitorizarea suplimentară la trei luni pentru a asigura revenirea la o stare clinică stabilă și pentru a permite revizuirea simptomelor, funcției pulmonare (prin spirometrie) și unde este posibil, evaluarea prognosticului utilizând sisteme multiple de calculare a diferite scoruri, cum este BODE.<sup>121</sup> În plus, saturația oxigenului în sângele arterial și evaluarea gazelor sanguine vor determina cu o precizie mai mare necesitatea unei oxigenoterapiei pe termen lung, în cazul unei monitorizări prelungite, comparativ cu monitorizarea la scurt timp după externare.<sup>122</sup>

La pacienții cu exacerbări și/sau spitalizări recurente se recomandă evaluare CT pentru a determina prezența bronșiectaziei și emfizemului.<sup>123,124</sup> Este necesară și o evaluare detaliată a prezenței și tratamentului comorbidităților (**Tabelul 5.8**).<sup>86</sup>

## Prevenirea exacerbărilor

După un episod acut, trebuie inițiate măsurile adecvate pentru prevenirea exacerbărilor ulterioare (**Tabelul 5.4** și **Tabelul 5.9**). Efectele semnificative pe care următoarele modalități de tratament le pot avea asupra riscului de exacerbare/frecvenței exacerbărilor pot fi analizate în studii clinice. Pentru detalii și referințe, consultați **Capitolul 3** și **Capitolul 4**.

## CRITERII DE EXTERNARE ȘI RECOMANDĂRI PENTRU MONITORIZARE

- Evaluarea completă a tuturor datelor clinice și de laborator.
- Verificarea terapiei de întreținere și înțelegerea informațiilor legate de tratament.
- Reevaluarea tehnicii inhalatorii.
- Asigurarea înțelegerii condițiilor de întrerupere a tratamentului de fază acută (corticosteroizi și/sau antibiotice).
- Evaluarea necesității de continuare a oricărui tip de oxigenoterapie.
- Stabilirea unui plan de tratament al comorbidităților și de monitorizare.
- Asigurarea unui plan al consultațiilor ulterioare: monitorizare imediată <4 săptămâni și monitorizare tardivă <12 săptămâni, conform indicațiilor.
- Identificarea tuturor modificărilor clinice sau investigaționale.

### MONITORIZARE LA 1-4 SĂPTĂMÂNI

Evaluarea capacității pacientului de a se integra în mediul său obișnuit.

- Revizuirea și explicarea schemei de tratament.
- Reevaluarea tehnicii inhalatorii.
- Reevaluarea necesității oxigenoterapiei de lungă durată.
- Documentarea capacității de efort fizic și de realizare a activităților cotidiene.
- Documentarea simptomelor: CAT sau mMRC.
- Evaluarea statusului comorbidităților.

### MONITORIZARE LA 12-16 SĂPTĂMÂNI

- Evaluarea capacității pacientului de a se integra în mediul său obișnuit.
- Revizuirea și explicarea schemei de tratament.
- Reevaluarea tehnicii inhalatorii.
- Reevaluarea necesității oxigenoterapiei de lungă durată.
- Documentarea capacității de efort fizic și de realizare a activităților cotidiene.
- Efectuarea spirometriei: VEMS
- Documentarea simptomelor: CAT sau mMRC.
- Evaluarea statusului comorbidităților.

TABELUL 5.8

Material protejat de copyright - a nu se copia sau distribui

## INTERVENȚII CARE REDUC FRECVENȚA EXACERBĂRILOR BPOC

CLASA DE INTERVENȚIE	INTERVENȚIE
Bronhodilatatoare	BADLA ACDLA BADLA + ACDLA
Tratament cu corticosteroizi	BADLA + CSI BADLA + ACDLA + CSI
Anti-inflamatoare (nesteroidene)	Roflumilast
Anti-infecțioase	Vaccinuri Macrolide pe termen lung
Reglatoare ale producției de mucus	N-acetilcisteină Carbocisteină Erdosteină
Altele	Renunțarea la fumat Reabilitare Reducerea volumului pulmonar Vitamina D

TABELUL 5.9

## REFERINȚE

1. Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet* 2007; **370**(9589): 786-96.
2. Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; **157**(5 Pt 1): 1418-22.
3. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; **106**(2): 196-204.
4. Wilkinson TM, Donaldson GC, Hurst JR, Seemungal TA, Wedzicha JA. Early therapy improves outcomes of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; **169**(12): 1298-303.
5. Vijayasaritha K, Stockley RA. Reported and unreported exacerbations of COPD: analysis by diary cards. *Chest* 2008; **133**(1): 34-41.
6. World Health Organization. WHO package of essential noncommunicable (PEN) disease interventions for primary health care. Geneva. Licență: CC BY-NC-SA 3.0 IGO, document disponibil online la: [https://www.who.int/publications/i/item/who-package-of-essential-noncommunicable-\(pen\)-disease-interventions-for-primary-health-care](https://www.who.int/publications/i/item/who-package-of-essential-noncommunicable-(pen)-disease-interventions-for-primary-health-care) [accesat în octombrie 2020].
7. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2005; **26**(6): 1138-80.
8. Li MH, Fan LC, Mao B, et al. Short-term Exposure to Ambient Fine Particulate Matter Increases Hospitalizations and Mortality in COPD: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest* 2016; **149**(2): 447-58.
9. Liu S, Zhou Y, Liu S, et al. Association between exposure to ambient particulate matter and chronic obstructive pulmonary disease: results from a cross-sectional study in China. *Thorax* 2017; **72**(9): 788-95.
10. Liang L, Cai Y, Barratt B, et al. Associations between daily air quality and hospitalisations for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in Beijing, 2013-17: an ecological analysis. *Lancet Planet Health* 2019; **3**(6): e270- e9.
11. White AJ, Gompertz S, Stockley RA. Chronic obstructive pulmonary disease. 6: The aetiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2003; **58**(1): 73-80.
12. Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe

- exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; **173**(10): 1114-21.
13. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; **184**(6): 662-71.
  14. Baines KJ, Pavord ID, Gibson PG. The role of biomarkers in the management of airways disease. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014; **18**(11): 1264-8.
  15. Groenke L, Disse B. Blood eosinophil counts as markers of response to inhaled corticosteroids in COPD? *Lancet Respir Med* 2015; **3**(8): e26.
  16. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, et al. Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; **186**(1): 48-55.
  17. Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; **161**(5): 1608-13.
  18. Halpin DMG, Birk R, Brealey N, et al. Single-inhaler triple therapy in symptomatic COPD patients: FULFIL subgroup analyses. *ERJ Open Res* 2018; **4**(2).
  19. Donaldson GC, Law M, Kowlessar B, et al. Impact of Prolonged Exacerbation Recovery in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; **192**(8): 943-50.
  20. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010; **363**(12): 1128-38.
  21. Hurst JR, Donaldson GC, Quint JK, Goldring JJ, Baghai-Ravary R, Wedzicha JA. Temporal clustering of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; **179**(5): 369-74.
  22. Scioscia G, Blanco I, Arismendi E, et al. Different dyspnoea perception in COPD patients with frequent and infrequent exacerbations. *Thorax* 2017; **72**(2): 117-21.
  23. Donaldson GC, Mullerova H, Locantore N, et al. Factors associated with change in exacerbation frequency in COPD. *Respir Res* 2013; **14**: 79.
  24. Wells JM, Washko GR, Han MK, et al. Pulmonary arterial enlargement and acute exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2012; **367**(10): 913-21.
  25. Han MK, Kazerooni EA, Lynch DA, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in the COPD Gene study: associated radiologic phenotypes. *Radiology* 2011; **261**(1): 274-82.
  26. Kim V, Han MK, Vance GB, et al. The chronic bronchitic phenotype of COPD: an analysis of the COPD Gene Study. *Chest* 2011; **140**(3): 626-33.
  27. Burgel PR, Nesme-Meyer P, Chanez P, et al. Cough and sputum production are associated with frequent exacerbations and hospitalizations in COPD subjects. *Chest* 2009; **135**(4): 975-82.
  28. Jolliffe DA, Greenberg L, Hooper RL, et al. Vitamin D to prevent exacerbations of COPD: systematic review and meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Thorax* 2019; **74**(4): 337-45.
  29. Martinez FJ, Han MK, Flaherty K, Curtis J. Role of infection and antimicrobial therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert review of anti-infective therapy* 2006; **4**(1): 101-24.
  30. Celli BR, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2007; **29**(6): 1224-38.
  31. Hoogendoorn M, Hoogenveen RT, Rutten-van Molken MP, Vestbo J, Feenstra TL. Case fatality of COPD exacerbations: a meta-analysis and statistical modelling approach. *Eur Respir J* 2011; **37**(3): 508-15.
  32. Piquet J, Chavaille JM, David P, et al. High-risk patients following hospitalisation for an acute exacerbation of COPD. *Eur Respir J* 2013; **42**(4): 946-55.
  33. Singanayagam A, Schembri S, Chalmers JD. Predictors of mortality in hospitalized adults with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc* 2013; **10**(2): 81-9.
  34. Guo Y, Zhang T, Wang Z, et al. Body mass index and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: A dose-response meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016; **95**(28): e4225.
  35. Garcia-Aymerich J, Serra Pons I, Mannino DM, Maas AK, Miller DP, Davis KJ. Lung function impairment, COPD hospitalisations and subsequent mortality. *Thorax* 2011; **66**(7): 585-90.
  36. Chen J, Yang J, Zhou M, et al. Cold spell and mortality in 31 Chinese capital cities: Definitions, vulnerability and implications. *Environ Int* 2019; **128**: 271-8.
  37. Howcroft M, Walters EH, Wood-Baker R, Walters JA. Action plans with brief patient education for exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; **12**: CD005074.
  38. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management. 2018. <https://www.nice.org.uk/guidance/NG115> (accesat în octombrie 2020).
  39. Celli BR, MacNee W, ATS ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; **23**(6): 932-46.

40. van Geffen WH, Douma WR, Slebos DJ, Kerstjens HA. Bronchodilators delivered by nebuliser versus pMDI with spacer or DPI for exacerbations of COPD. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; (8): CD011826.
41. van Eerd EA, van der Meer RM, van Schayck OC, Kotz D. Smoking cessation for people with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; (8): CD010744.
42. Barr RG, Rowe BH, Camargo CA, Jr. Methylxanthines for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2003; **327**(7416): 643.
43. Duffy N, Walker P, Diamantea F, Calverley PM, Davies L. Intravenous aminophylline in patients admitted to hospital with non-acidotic exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Thorax* 2005; **60**(9): 713-7.
44. Bardsley G, Pilcher J, McKinstry S, et al. Oxygen versus air-driven nebulisers for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *BMC Pulm Med* 2018; **18**(1): 157.
45. Davies L, Angus RM, Calverley PM. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 1999; **354**(9177): 456-60.
46. Maltais F, Ostinelli J, Bourbeau J, et al. Comparison of nebulized budesonide and oral prednisolone with placebo in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; **165**(5): 698-703.
47. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1999; **340**(25): 1941-7.
48. Thompson WH, Nielson CP, Carvalho P, Charan NB, Crowley JJ. Controlled trial of oral prednisone in outpatients with acute COPD exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; **154**(2 Pt 1): 407-12.
49. Alia I, de la Cal MA, Esteban A, et al. Efficacy of corticosteroid therapy in patients with an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease receiving ventilatory support. *Arch Intern Med* 2011; **171**(21): 1939-46.
50. Aaron SD, Vandemheen KL, Hebert P, et al. Outpatient oral prednisone after emergency treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2003; **348**(26): 2618-25.
51. Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R, et al. Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the REDUCE randomized clinical trial. *JAMA* 2013; **309**(21): 2223-31.
52. Sivapalan P, Ingebrigtsen TS, Rasmussen DB, et al. COPD exacerbations: the impact of long versus short courses of oral corticosteroids on mortality and pneumonia: nationwide data on 67 000 patients with COPD followed for 12 months. *BMJ Open Respir Res* 2019; **6**(1): e000407.
53. de Jong YP, Uil SM, Grotjohan HP, Postma DS, Kerstjens HA, van den Berg JW. Oral or IV prednisolone in the treatment of COPD exacerbations: a randomized, controlled, double-blind study. *Chest* 2007; **132**(6): 1741-7.
54. Gunen H, Hacievliyagil SS, Yetkin O, Gulbas G, Mutlu LC, In E. The role of nebulised budesonide in the treatment of exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2007; **29**(4): 660-7.
55. Stallberg B, Selroos O, Vogelmeier C, Andersson E, Ekstrom T, Larsson K. Budesonide/formoterol as effective as prednisolone plus formoterol in acute exacerbations of COPD. A double-blind, randomised, non-inferiority, parallel-group, multicentre study. *Respir Res* 2009; **10**: 11.
56. Ding Z, Li X, Lu Y, et al. A randomized, controlled multicentric study of inhaled budesonide and intravenous methylprednisolone in the treatment on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2016; **121**: 39-47.
57. Stolz D, Hirsch HH, Schilter D, et al. Intensified Therapy with Inhaled Corticosteroids and Long-Acting beta2-Agonists at the Onset of Upper Respiratory Tract Infection to Prevent Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; **197**(9): 1136-46.
58. Waljee AK, Rogers MA, Lin P, et al. Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: population based cohort study. *BMJ* 2017; **357**: j1415.
59. Sivapalan P, Lapperre TS, Janner J, et al. Eosinophil-guided corticosteroid therapy in patients admitted to hospital with COPD exacerbation (CORTICO-COP): a multicentre, randomised, controlled, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Respir Med* 2019; **7**(8): 699-709.
60. Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; **164**(9): 1618-23.
61. Vollenweider DJ, Jarrett H, Steurer-Stey CA, Garcia-Aymerich J, Puhan MA. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; **12**: CD010257.
62. Miravittles M, Kruesmann F, Haverstock D, Perroncel R, Choudhri SH, Arvis P. Sputum colour and bacteria in chronic bronchitis exacerbations: a pooled analysis. *Eur Respir J* 2012; **39**(6): 1354-60.
63. Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000; **117**(6): 1638-45.
64. Ram FS, Rodriguez-Roisin R, Granados-Navarrete A, Garcia-Aymerich J, Barnes NC. Antibiotics for exacerbations of chronic ob-



- structive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (2): CD004403.
65. Quon BS, Gan WQ, Sin DD. Contemporary management of acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis. *Chest* 2008; **133**(3): 756-66.
  66. Wilson R, Anzueto A, Miravittles M, et al. Moxifloxacin versus amoxicillin/clavulanic acid in outpatient acute exacerbations of COPD: MAESTRAL results. *Eur Respir J* 2012; **40**(1): 17-27.
  67. van Velzen P, Ter Riet G, Bresser P, et al. Doxycycline for outpatient-treated acute exacerbations of COPD: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2017; **5**(6): 492-9.
  68. Clark TW, Medina MJ, Batham S, Curran MD, Parmar S, Nicholson KG. C-reactive protein level and microbial aetiology in patients hospitalised with acute exacerbation of COPD. *Eur Respir J* 2015; **45**(1): 76-86.
  69. Peng C, Tian C, Zhang Y, Yang X, Feng Y, Fan H. C-reactive protein levels predict bacterial exacerbation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med Sci* 2013; **345**(3): 190-4.
  70. Prins HJ, Duijkers R, van der Valk P, et al. CRP-guided antibiotic treatment in acute exacerbations of COPD in hospital admissions. *Eur Respir J* 2019; **53**(5).
  71. Butler CC, Gillespie D, White P, et al. C-Reactive Protein Testing to Guide Antibiotic Prescribing for COPD Exacerbations. *N Engl J Med* 2019; **381**(2): 111-20.
  72. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 2004; **363**(9409): 600-7.
  73. Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, et al. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *JAMA* 2009; **302**(10): 1059-66.
  74. Schuetz P, Muller B, Christ-Crain M, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (9): CD007498.
  75. Wang JX, Zhang SM, Li XH, Zhang Y, Xu ZY, Cao B. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with low serum procalcitonin values do not benefit from antibiotic treatment: a prospective randomized controlled trial. *Int J Infect Dis* 2016; **48**: 40-5.
  76. Chen K, Pleasants KA, Pleasants RA, et al. Procalcitonin for Antibiotic Prescription in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations: Systematic Review, Meta-Analysis, and Clinical Perspective. *Pulm Ther* 2020: Publicat online înainte de tipărire; Jul 16.
  77. Daubin C, Valette X, Thiollie F, et al. Procalcitonin algorithm to guide initial antibiotic therapy in acute exacerbations of COPD admitted to the ICU: a randomized multicenter study. *Intensive Care Med* 2018; **44**(4): 428-37.
  78. Masterton RG, Burley CJ. Randomized, double-blind study comparing 5- and 7-day regimens of oral levofloxacin in patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. *Int J Antimicrob Agents* 2001; **18**(6): 503-12.
  79. Adams S, J. M, Luther M. Antibiotics are associated with lower relapse rates in outpatients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 2000; **117**: 1345-52.
  80. Miravittles M, Espinosa C, Fernandez-Laso E, Martos JA, Maldonado JA, Gallego M. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. Study Group of Bacterial Infection in COPD. *Chest* 1999; **116**(1): 40-6.
  81. Soler N, Torres A, Ewig S, et al. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; **157**(5 Pt 1): 1498-505.
  82. Rizkallah J, Man SF, Sin DD. Prevalence of pulmonary embolism in acute exacerbations of COPD: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2009; **135**(3): 786-93.
  83. Gunen H, Gulbas G, In E, Yetkin O, Hacievliyagil SS. Venous thromboemboli and exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2010; **35**(6): 1243-8.
  84. Bertoletti L, Quenet S, Laporte S, et al. Pulmonary embolism and 3-month outcomes in 4036 patients with venous thromboembolism and chronic obstructive pulmonary disease: data from the RIETE registry. *Respir Res* 2013; **14**: 75.
  85. Kahn S, Lim W, Dunn A, et al. American College of Chest Physicians. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, ediția a 9a : American College of Chest Physicians Evidence-Based Practice Guidelines. *Chest* 2012; **141**((2 Supl)): e195S-226S.
  86. Austin MA, Wills KE, Blizzard L, Walters EH, Wood-Baker R. Effect of high flow oxygen on mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients in prehospital setting: randomised controlled trial. *BMJ* 2010; **341**: c5462.
  87. McKeever TM, Hearson G, Housley G, et al. Using venous blood gas analysis in the assessment of COPD exacerbations: a prospective cohort study. *Thorax* 2016; **71**(3): 210-5.
  88. Roca O, Hernandez G, Diaz-Lobato S, Carratala JM, Gutierrez RM, Masclans JR. Current evidence for the effectiveness of heated and humidified high flow nasal cannula supportive therapy in adult patients with respiratory failure. *Crit Care* 2016; **20**(1): 109.
  89. Fraser JF, Spooner AJ, Dunster KR, Anstey CM, Corley A. Nasal high flow oxygen therapy in patients with COPD reduces respira-

- tory rate and tissue carbon dioxide while increasing tidal and end-expiratory lung volumes: a randomised crossover trial. *Thorax* 2016; **71**(8): 759-61.
90. Mauri T, Turrini C, Eronia N, et al. Physiologic Effects of High-Flow Nasal Cannula in Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; **195**(9): 1207-15.
  91. Frat JP, Coudroy R, Marjanovic N, Thille AW. High-flow nasal oxygen therapy and noninvasive ventilation in the management of acute hypoxemic respiratory failure. *Ann Transl Med* 2017; **5**(14): 297.
  92. Lin SM, Liu KX, Lin ZH, Lin PH. Does high-flow nasal cannula oxygen improve outcome in acute hypoxemic respiratory failure? A systematic review and meta-analysis. *Respir Med* 2017; **131**: 58-64.
  93. Nagata K, Kikuchi T, Horie T, et al. Domiciliary High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy for Patients with Stable Hypercapnic Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Multicenter Randomized Crossover Trial. *Ann Am Thorac Soc* 2018; **15**(4): 432-9.
  94. Braunlich J, Dellweg D, Bastian A, et al. Nasal high-flow versus noninvasive ventilation in patients with chronic hypercapnic COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019; **14**: 1411-21.
  95. Bruni A, Garofalo E, Cammarota G, et al. High Flow Through Nasal Cannula in Stable and Exacerbated Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. *Rev Recent Clin Trials* 2019; **14**(4): 247-60.
  96. Bonnevie T, Elkins M, Paumier C, et al. Nasal High Flow for Stable Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *COPD* 2019; **16**(5-6): 368-77.
  97. Osadnik CR, Tee VS, Carson-Chahhoud KV, Picot J, Wedzicha JA, Smith BJ. Non-invasive ventilation for the management of acute hypercapnic respiratory failure due to exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; **7**: CD004104.
  98. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1995; **333**(13): 817-22.
  99. Chandra D, Stamm JA, Taylor B, et al. Outcomes of noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the United States, 1998-2008. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; **185**(2): 152-9.
  100. Meyer TJ, Hill NS. Noninvasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure. *Ann Intern Med* 1994; **120**(9): 760-70.
  101. Consensus development conference committee. Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation--a consensus conference report. *Chest* 1999; **116**(2): 521-34.
  102. Bott J, Carroll MP, Conway JH, et al. Randomised controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. *Lancet* 1993; **341**(8860): 1555-7.
  103. Kramer N, Meyer TJ, Meharg J, Cece RD, Hill NS. Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; **151**(6): 1799-806.
  104. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2000; **355**(9219): 1931-5.
  105. Sellares J, Ferrer M, Anton A, et al. Discontinuing noninvasive ventilation in severe chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2017; **50**(1).
  106. Conti G, Antonelli M, Navalesi P, et al. Noninvasive vs. conventional mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease after failure of medical treatment in the ward: a randomized trial. *Intensive Care Med* 2002; **28**(12): 1701-7.
  107. Esteban A, Anzueto A, Frutos F, et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA* 2002; **287**(3): 345-55.
  108. Wildman MJ, Sanderson C, Groves J, et al. Implications of prognostic pessimism in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) or asthma admitted to intensive care in the UK within the COPD and asthma outcome study (CAOS): multicentre observational cohort study. *BMJ* 2007; **335**(7630): 1132.
  109. Gunen H, Hacievliyagil SS, Kosar F, et al. Factors affecting survival of hospitalised patients with COPD. *Eur Respir J* 2005; **26**(2): 234-41.
  110. Kong CW, Wilkinson TMA. Predicting and preventing hospital readmission for exacerbations of COPD. *ERJ Open Res* 2020; **6**(2): publicat online la data de 19 mai
  111. Jennings JH, Thavarajah K, Mendez MP, Eichenhorn M, Kvale P, Yessayan L. Predischarge bundle for patients with acute exacerbations of COPD to reduce readmissions and ED visits: a randomized controlled trial. *Chest* 2015; **147**(5): 1227- 34.
  112. Alqahtani JS, Njoku CM, Bereznicki B, et al. Risk factors for all-cause hospital readmission following exacerbation of COPD: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev* 2020; **29**(156): publicat online la data de 30 iunie
  113. Singh G, Zhang W, Kuo YF, Sharma G. Association of Psychological Disorders With 30-Day Readmission Rates in Patients With COPD. *Chest* 2016; **149**(4): 905-15.
  114. Ringbaek T, Green A, Laursen LC, Frausing E, Brondum E, Ulrik CS. Effect of tele health care on exacerbations and hospital admissions in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized clinical trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; **10**: 1801-8.

115. Hartl S, Lopez-Campos JL, Pozo-Rodriguez F, et al. Risk of death and readmission of hospital-admitted COPD exacerbations: European COPD Audit. *Eur Respir J* 2016; **47**(1): 113-21.
116. Jordan RE, Majothi S, Heneghan NR, et al. Supported self-management for patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD): an evidence synthesis and economic analysis. *Health Technol Assess* 2015; **19**(36): 1-516.
117. Walker PP, Pompilio PP, Zanaboni P, et al. Telemonitoring in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (CHROMED). A Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; **198**(5): 620-8.
118. Benzo R, Vickers K, Novotny PJ, et al. Health Coaching and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Rehospitalization. A Randomized Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; **194**(6): 672-80.
119. Puhan MA, Gimeno-Santos E, Scharplatz M, Troosters T, Walters EH, Steurer J. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (10): CD005305.
120. Gavish R, Levy A, Dekel OK, Karp E, Maimon N. The Association Between Hospital Readmission and Pulmonologist Follow-up Visits in Patients With COPD. *Chest* 2015; **148**(2): 375-81.
121. Oga T, Tsukino M, Hajiro T, Ikeda A, Nishimura K. Predictive properties of different multidimensional staging systems in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2011; **6**: 521-6.
122. Spece LJ, Epler EM, Duan K, et al. Reassessment of Home Oxygen Prescription after Hospitalization for COPD: A Potential Target for De-implementation. *Ann Am Thorac Soc* 2020: epub 18 Oct 0.1513/AnnalsATS.202004-364OC.
123. Haruna A, Muro S, Nakano Y, et al. CT scan findings of emphysema predict mortality in COPD. *Chest* 2010; **138**(3): 635- 40.
124. Martinez-Garcia MA, de la Rosa Carrillo D, Soler-Cataluna JJ, et al. Prognostic value of bronchiectasis in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; **187**(8): 823-31.

Material protejat de copyright - a nu se copia sau distribuie

# CAPITOLUL 6: BPOC ȘI COMORBIDITĂȚI

## ASPECTE GENERALE IMPORTANTE:

- BPOC coexistă frecvent cu alte afecțiuni (comorbidități) care pot avea un impact semnificativ asupra evoluției bolii.
- În general, prezența comorbidităților nu ar trebui să modifice tratamentul pentru BPOC, iar comorbiditățile ar trebui să fie tratate conform standardelor obișnuite indiferent de prezența BPOC.
- Bolile cardiovasculare sunt comorbidități frecvente și importante în BPOC.
- Cancerul pulmonar este frecvent la pacienții cu BPOC și reprezintă cauza principală de deces.
- Osteoporoza și depresia/anxietatea sunt comorbidități frecvente și importante în BPOC, deseori sunt sub-diagnosticate și sunt asociate cu un status de sănătate precar și prognostic nefavorabil.
- Boala de reflux gastro-esofagian (BRGE) este asociată cu un risc crescut de exacerbare și status de sănătate precar.
- Atunci când BPOC este parte a unui plan de tratament al mai multor afecțiuni, atenția trebuie să fie îndreptată spre simplificarea tratamentului și reducerea polimedicației.

## INTRODUCERE

BPOC coexistă frecvent cu alte afecțiuni (comorbidități) care pot avea un impact semnificativ asupra prognosticului.<sup>1-8</sup> Unele dintre acestea apar independent de BPOC, în timp ce altele pot fi asociate prin relații de cauzalitate, fie prin factori de risc comuni, fie prin creșterea riscului sau severității. Este posibil ca unele dintre caracteristicile BPOC să fie comune cu ale altor boli și astfel, acest mecanism să reprezinte o legătură între BPOC și alte afecțiuni.<sup>9</sup> Riscul de apariție a comorbidităților poate fi amplificat de sechelele BPOC, de ex., activitatea fizică redusă sau continuarea fumatului. Indiferent dacă BPOC și celelalte boli sunt sau nu în legătură, tratamentul pacienților cu BPOC trebuie să includă identificarea comorbidităților și tratamentul acestora. Important de menționat, comorbiditățile cu simptome asociate și cu BPOC pot fi trecute cu vederea, de ex., insuficiența cardiacă și cancerul pulmonar (dispnee) sau depresia (fatigabilitate și activitate fizică redusă).

Comorbiditățile sunt frecvente indiferent de gradul de severitate a BPOC,<sup>10</sup> iar diagnosticul diferențial poate fi adesea dificil. De exemplu, la un pacient cu BPOC și insuficiență cardiacă, o exacerbare BPOC poate fi însoțită de agravarea insuficienței cardiace sau invers. Deși BPOC este influențată negativ de mai multe comorbidități, BPOC în sine este una dintre cele mai importante afecțiuni cu impact negativ asupra altor boli. De exemplu, pacienții spitalizați cu insuficiență cardiacă congestivă sau care efectuează anumite intervenții cardiovasculare, cum ar fi un bypass coronarian, au o rată de morbiditate și mortalitate mai mare dacă au și BPOC în comparație cu pacienții fără BPOC.<sup>11-13</sup>

Regăsiți în cele ce urmează un scurt ghid pentru gestionarea unor comorbidități frecvente care apar la pacienții cu BPOC stabilă. Este posibil ca informațiile să fie insuficiente pentru managementul tuturor pacienților cu BPOC și nu pot înlocui recomandările ghidurilor pentru tratamentul fiecărei comorbidități individuale.

## Boli cardiovasculare (BCV)

### Insuficiența cardiacă

► Prevalența insuficienței cardiace sistolice sau diastolice în BPOC variază de la 20 la 70%,<sup>14</sup> iar incidența anuală este între 3 și 4%. Apariția insuficienței cardiace este un predictor semnificativ și independent al mortalității de orice cauză.

► Insuficiența cardiacă nerecunoscută poate imita sau însoți BPOC acută; 40% dintre pacienții cu BPOC care sunt ventilați mecanic din cauza insuficienței respiratorii hipercapnice prezintă dovezi de disfuncție ventriculară stângă.<sup>15,16</sup>

► Tratamentul cu  $\beta$ 1-blocante îmbunătățește supraviețuirea în insuficiența cardiacă și este recomandat la pacienții cu insuficiență cardiacă și BPOC. Trebuie utilizate numai  $\beta$ 1-blocantele selective, care vor fi administrate pacienților cu BPOC numai pentru indicațiile cardiovasculare aprobate; nu doar în scopul prevenirii exacerbărilor BPOC.<sup>17</sup>

► Insuficiența cardiacă acută trebuie tratată conform ghidurilor standard pentru insuficiență cardiacă, deoarece nu există dovezi care să susțină o strategie alternativă. Ventilația noninvasivă adăugată la terapia convențională îmbunătățește rezultatele la pacienții cu insuficiență respiratorie hipercapnică cauzată de exacerbarea BPOC sau cu insuficiență cardiacă cu edem pulmonar acut.<sup>18</sup>

### Boala cardiacă ischemică (BIC)

► Boala cardiacă ischemică trebuie luată în considerare la toți pacienții cu BPOC, în funcție de profilul individual al factorilor de risc. Riscul cardiovascular poate fi evaluat cu ajutorul calculatorului de risc global, care poate fi accesat pe pagina de internet a Institutului Național de Cardiologie, Hematologie și Pneumologie din SUA,<sup>19</sup> iar tratamentul inițiat pe baza recomandărilor actuale.

► În faza acută a unei exacerbări BPOC și timp de cel puțin 90 de zile după o exacerbare există un risc crescut de evenimente cardiovasculare (deces, infarct miocardic, accident vascular cerebral, angină instabilă și accident ischemic tranzitoriu) la pacienții cu risc crescut de boală cardiacă ischemică concomitentă.<sup>20</sup> Spitalizarea pentru o exacerbare BPOC s-a asociat cu creșterea mortalității la 90 de zile prin infarct miocardic acut, accident vascular cerebral ischemic și hemoragie cerebrală.<sup>21</sup> Pacienții care prezintă doar modificarea nivelului troponinelor cardiace au un risc de evoluție nefavorabilă, inclusiv deces, pe termen scurt (30 de zile) și pe termen lung.<sup>22,23</sup>

► Tratamentul bolii cardiace ischemice trebuie să fie conform recomandărilor ghidurilor, indiferent de prezența BPOC și invers.

### Aritmii

► Aritmiile cardiace sunt frecvente în BPOC și invers. Fibrilația atrială este frecventă și se asociază cu VEMS scăzut.<sup>24</sup>

► La pacienții cu BPOC care prezintă dispnee agravată severă, este frecvent documentată asocierea fibrilației atriale și poate constitui fie un factor declanșator, fie o consecință a unei exacerbări.<sup>25</sup>

► Prezența fibrilației atriale nu modifică tratamentul BPOC. Bronhodilatatoarele au fost descrise anterior ca agenți potențial pro-aritmici<sup>26,27</sup>; cu toate acestea, dovezile disponibile sugerează un profil de siguranță general acceptabil pentru beta<sub>2</sub>-agoniștii cu durată lungă de acțiune,<sup>28</sup> medicamentele anticolinergice (și corticosteroizii inhalatori).<sup>29-36</sup> Cu toate acestea, se recomandă precauție atunci când se utilizează beta<sub>2</sub>-agoniști cu durată scurtă de acțiune<sup>28,37</sup> și teofilină, care pot agrava fibrilația atrială și pot face dificil controlul ratei de răspuns ventricular.<sup>38-40</sup>

## Boala vasculară periferică

► Boala arterială periferică (BAP) este un proces aterosclerotic care se referă la obstrucția arterelor membrelor inferioare; BAP se asociază frecvent cu afecțiuni cardiace aterosclerotice și poate avea implicații semnificative în ceea ce privește activitatea funcțională și calitatea vieții la pacienții cu BPOC.<sup>41</sup>

► Dintr-o cohortă de mari dimensiuni, care a inclus pacienți cu BPOC cu diferite grade de severitate, 8,8% dintre pacienți au fost diagnosticați cu BAP, un procent mai mare decât cel observat în grupul de control, fără BPOC (1,8%).<sup>41</sup>

► Pacienții cu BPOC și BAP au raportat o capacitate funcțională mai scăzută și o stare de sănătate mai deteriorată în comparație cu pacienții fără BAP. Medicii clinicieni trebuie să ia în considerare prezența BAP la pacienții cu BPOC și risc de evenimente vasculare pentru a avea o imagine completă asupra afectării lor funcționale.

## Hipertensiunea arterială (HTA)

► Hipertensiunea arterială (HTA) este probabil cea mai frecventă comorbiditate în BPOC și poate avea implicații asupra prognosticului.<sup>9,42</sup> Disfuncția diastolică ca urmare a hipertensiunii tratate optim poate fi asociată cu reducerea toleranței la efort și simptome asemănătoare unei exacerbări, determinând spitalizarea pacienților cu BPOC.<sup>14</sup> Aceste date subliniază importanța controlului optim al tensiunii arteriale la pacienții cu BPOC și hipertensiune arterială subiacentă.<sup>43,44</sup>

► HTA trebuie tratată conform recomandărilor obișnuite. Nu există dovezi că HTA ar trebui tratată diferit în prezența BPOC. Rolul tratamentului cu beta-blocante selective este mai puțin proeminent în ghidurile recente pentru tratamentul HTA și nu există dovezi că la pacienții cu BPOC și risc cardiovascular crescut, beta-blocantele reduc beneficiile tratamentului cu BADLA sau cresc riscul cardiovascular.<sup>45</sup>

► BPOC trebuie tratată standard, întrucât nu există dovezi directe că necesită tratament diferit în prezența HTA.

## Cancerul pulmonar

Cancerul pulmonar este principala cauză globală de deces prin afecțiuni maligne, fiind raportate mai multe decese cauzate de cancerul pulmonar decât de cancerul de colon, sân și prostată împreună. Cancerul pulmonar cauzează aproximativ 1,6 milioane de decese la nivel mondial în fiecare an.<sup>46</sup> Din nefericire, marea majoritate a cancerelor pulmonare sunt diagnosticate într-un stadiu avansat, cu o supraviețuire globală scăzută.<sup>47</sup> Prin urmare, prevenția primară și secundară și depistarea precoce sunt importante pentru creșterea supraviețuirii.

Există dovezi privind asocierea între BPOC și cancerul pulmonar, confirmată sistematic în mai multe studii epidemiologice și observaționale de cohortă.<sup>42,48-50</sup> Aparent, aceste două afecțiuni au în comun mai mult decât expunerea la tutun. Susceptibilitatea genetică, modificările epigenetice ale metilării ADN-ului, inflamația pulmonară locală cronică și mecanismele deficitare de refacere a țesutului pulmonar în BPOC sunt, de asemenea, considerate cei mai importanți factori potențiali care contribuie la apariția cancerului pulmonar.<sup>51-53</sup> Dacă severitatea obstrucției respiratorii evaluată spirometric este direct sau invers proporțională cu un risc mai mare de apariție a cancerului pulmonar rămâne un subiect controversat.<sup>50,54</sup> Asocierea dintre cancerul pulmonar și gradul de emfizem este mai puternică decât cea existentă între cancerul pulmonar și gradul de obstrucție a fluxului de aer, iar cel mai mare risc este observat la pacienții care prezintă atât emfizem diagnosticat prin TC, cât și obstrucție respiratorie determinată prin spirometrie.<sup>55,56</sup>

Cea mai bună măsură preventivă pentru cancerul pulmonar (așa cum este și în cazul BPOC) este prevenirea fumatului, iar la fumători, renunțarea la fumat.<sup>57</sup> Datele din mai multe studii în care a fost realizat screening prin tomografie computerizată toracică cu iradiere în doză mică (LDCT) au arătat creșterea supraviețuirii la pacienții mai în vârstă (cu vârsta între 55 și 74 de ani), fumătorii actuali sau cei care au renunțat în ultimii 15 ani, cu istoric de fumat de cel puțin 30 de pachete-ani.<sup>58-60</sup> Aceste studii au fost decisive pentru stabilirea recomandării Grupului Operativ pentru Prevenție din Statele Unite (*United States Preventive Services Task Force, USPSTF*) de screening anual al cancerului pulmonar prin TC cu iradiere în doză mică.<sup>61</sup> Această recomandare este susținută

de mai multe societăți medicale de prestigiu, dar există în continuare întrebări importante. Mai multe studii au sugerat că randamentul screening-ului prin TC ar fi mai bun dacă ar fi adăugate variabile suplimentare, cum sunt vârsta, fumatul, IMC, prezența obstrucției respiratorii și/sau emfizemul și istoricul familial de cancer pulmonar, la criteriile actuale de screening.<sup>62,63</sup>

Implementarea unui program de screening, unde este posibil, ar putea fi utilă, dar trebuie realizată într-un context adecvat pentru a evita diagnosticul excesiv, creșterea morbidității și a mortalității prin proceduri de diagnostic inutile pentru anomalii benigne, anxietatea și monitorizarea incompletă, așa cum a fost sugerat de studiile realizate în unități de îngrijire primară.<sup>64</sup> Pe de altă parte, un studiu danez a arătat că participarea la un program de screening al cancerului pulmonar promovează semnificativ abținerea de la fumat<sup>65</sup> iar o revizuire a datelor mai multor studii a demonstrat că renunțarea la fumat în timpul screening-ului prin LDCT poate determina îmbunătățirea rezultatului spirometriei, precum și reducerea dimensiunii micronodulilor observați la TC inițială, cu impact benefic în cancerul pulmonar și BPOC.<sup>57</sup> Intervențiile de renunțare la fumat ca parte a programelor de screening prin TC pot fi, de asemenea, utile (**Tabelul 6.1**).

## FACTORI DE RISC FRECVENT ÎNTÂLNITI ÎN DEZVOLTAREA CANCERULUI PULMONĂR

Vârsta >55 de ani

- Istoric de fumat >30 pachete-ani
- Prezența emfizemului pe TC
- Prezența limitării fluxului de aer, VEMS/CVF <0,7
- IMC <25 kg/m<sup>2</sup>
- Istoricul familial de cancer pulmonar

TABELUL 6.1

### Osteoporoza

► Osteoporoza este o comorbiditate majoră,<sup>69</sup> care este adesea subdiagnosticată<sup>66</sup> și asociată cu stare de sănătate precară și prognostic nefavorabil.

► Osteoporoza este adesea asociată cu emfizem,<sup>67</sup> scăderea indicelui de masă corporală<sup>68</sup> și masă non-grasă redusă.<sup>69</sup> Densitatea minerală osoasă scăzută și fracturile sunt frecvente la pacienții cu BPOC chiar și după ajustarea în funcție de utilizarea corticosteroizilor, vârstă, număr de pachete-ani de fumat, statusul actual de fumător și prezența exacerbărilor.<sup>70,71</sup>

► Osteoporoza trebuie tratată conform ghidurilor obișnuite.

► BPOC trebuie tratată standard, chiar dacă este prezentă osteoporoza. În studiile farmaco-epidemiologice a fost identificată o asocieră între corticosteroizii inhalatori și apariția fracturilor; totuși, aceste studii nu au luat complet în considerare severitatea BPOC sau exacerbările și tratamentul acestora.

► Corticosteroizii sistemici cresc semnificativ riscul de osteoporoză, iar curele repetate utilizate pentru exacerbările BPOC trebuie evitate, dacă este posibil.

### Anxietatea și depresia

► Anxietatea și depresia sunt comorbidități importante la pacienții cu BPOC<sup>72-75</sup>, ambele fiind asociate cu un prognostic nefavorabil,<sup>74,76</sup> vârstă mai tânără, sex feminin, fumat, VEMS scăzut, tuse, scor SGRQ ridicat și istoric de boli cardiovasculare.<sup>72,75,77</sup>

► Nu există dovezi că anxietatea și depresia ar trebui tratate diferit în prezența BPOC.

- ▶ BPOC trebuie tratată conform recomandărilor obișnuite. Trebuie subliniat impactul potențial al reabilitării pulmonare, întrucât studiile au demonstrat că exercițiile fizice au efecte benefice asupra depresiei în general.<sup>78,79</sup>
- ▶ BPOC este foarte frecventă la pacienții cu alte tulburări psihiatrice, adesea subdiagnosticate și subtratate.<sup>80,81</sup>
- ▶ O analiză sistematică a arătat că riscul de tentativă de suicid este de 1,9 ori mai mare la pacienții cu BPOC decât la persoanele fără BPOC.<sup>82</sup>

### Sindromul metabolic și diabetul zaharat

- ▶ Studiile au arătat că sindromul metabolic și diabetul zaharat sunt mai frecvente în BPOC și este probabil ca acesta din urmă să afecteze prognosticul.<sup>3</sup>
- ▶ Prevalența sindromului metabolic a fost estimată la peste 30%.<sup>83</sup>
- ▶ Diabetul zaharat trebuie tratat conform recomandărilor terapeutice standard pentru diabet. BPOC trebuie tratată conform recomandărilor obișnuite.

### Boala de reflux gastroesofagian (BRGE)

- ▶ BRGE este un factor de risc independent pentru apariția exacerbărilor și se asociază cu agravarea stării de sănătate.<sup>84-86</sup> Mecanismele responsabile pentru creșterea riscului de exacerbare nu sunt încă pe deplin stabilite.
- ▶ Inhibitorii pompei de protoni sunt utilizați frecvent în tratamentul BRGE. Un studiu restrâns, simplu-orb, a sugerat că acești agenți scad riscul de exacerbare,<sup>87</sup> dar valoarea lor în prevenirea acestor evenimente rămâne controversată, cel mai eficient tratament pentru această afecțiune la pacienții cu BPOC nefiind încă stabilit.<sup>88,89</sup>

### Bronșiectazii

- ▶ Odată cu creșterea gradului de utilizare a tomografiei computerizate în evaluarea pacienților cu BPOC, se poate identifica prezența bronșiectaziei nerecunoscute anterior.<sup>90</sup>
- ▶ Nu se cunoaște încă dacă acest diagnostic bazat pe criterii radiologice are același impact ca și un diagnostic clinic de bronșiectazie, deși este asociat cu episoade mai lungi de exacerbare<sup>91</sup> și cu mortalitate crescută.<sup>92</sup>
- ▶ Bronșiectaziile trebuie tratate conform recomandărilor uzuale.
- ▶ În ceea ce privește tratamentul BPOC, unii pacienți pot necesita tratamente cu antibiotice mai agresive și mai prelungite. Corticosteroizii inhalatori nu pot fi indicați la pacienții cu colonizare bacteriană sau infecții recurente ale tractului respirator inferior.

### Sindromul de apnee obstructivă în somn

- ▶ BPOC are o prevalență estimată la adulții din SUA de 13,9%<sup>93,94</sup> iar sindromul de apnee în somn de tip obstructiv (SASO), o tulburare de somn marcată de episoade repetate de colaps al căilor respiratorii superioare, afectează 9% până la 26% din populația adultă din SUA.<sup>95</sup>
- ▶ Termenul „sindrom de suprapunere” este folosit pentru a descrie cazurile cu ambele afecțiuni asociate.<sup>96</sup> Pacienții cu sindrom de suprapunere au un prognostic mai rezervat în comparație cu pacienții care prezintă doar BPOC sau doar SASO. În timpul somnului, pacienții cu BPOC și SASO au mai frecvent episoade de reducere a saturației de oxigen, iar timpul total de somn cu perioade de hipoxemie și hipercapnie este mai mare decât la pacienții cu SASO fără BPOC.<sup>97</sup>
- ▶ Evenimentele apneice la pacienții cu SASO și BPOC includ hipoxemie mai profundă și mai multe aritmii cardiace.<sup>98</sup> În plus, pacienții cu BPOC și SASO au risc mai mare de hipertensiunii pulmonare în timpul zilei<sup>99,100</sup> decât pacienții care au doar SASO sau doar BPOC.



## Tulburări cognitive

▶ Tulburările cognitive sunt frecvente la pacienții cu BPOC.<sup>101</sup> A fost sugerată o prevalență medie de 32%.<sup>102</sup> Prevalența și severitatea variază în funcție de tipul de evaluare.<sup>103</sup> Testarea neuropsihologică extensivă sugerează că până la 56% dintre pacienți pot prezenta tulburări cognitive.<sup>104,105</sup> Studiile longitudinale sugerează un risc mai mare de apariție a tulburărilor cognitive la pacienții cu BPOC diagnosticat la vârstă medie,<sup>101,106</sup> și asociază BPOC cu apariția demenței.<sup>107</sup>

▶ Tulburările cognitive au fost raportate la pacienți cu valori spirometrice de diferite grade de severitate.<sup>105</sup>

▶ Tulburările cognitive au fost asociate cu afectarea activităților cotidiene,<sup>108,109</sup> și uneori și cu afectarea stării de sănătate.<sup>110,111</sup>

▶ Coexistența tulburărilor cognitive și BPOC a fost asociată cu un risc crescut de spitalizare<sup>112</sup> și durata crescută a spitalizării pentru exacerbare.<sup>113</sup>

▶ Impactul tulburărilor cognitive asupra abilităților de auto-îngrijire ale pacienților cu BPOC nu este clar<sup>108</sup>, deși utilizarea incorectă a inhalatorului a fost asociată cu tulburările cognitive.<sup>108</sup>

## BPOC ca parte a comorbidităților multiple

▶ Se estimează că un număr tot mai mare de persoane vârstnice prezintă comorbidități multiple, definite ca prezența a două sau mai multe afecțiuni cronice, iar BPOC este prezentă la majoritatea pacienților cu comorbidități multiple.

▶ Pacienții cu comorbidități multiple prezintă simptome ale mai multor boli, prin urmare, simptomele și semnele sunt complexe și cel mai adesea pot fi atribuite mai multor cauze, atât în evoluția cronică, precum și în timpul evenimentelor acute.

▶ Nu există dovezi că BPOC ar trebui tratată diferit atunci când se asociază cu comorbidități multiple; cu toate acestea, trebuie reținut că majoritatea dovezilor provin din studii efectuate la pacienții la care BPOC era considerată singura afecțiune semnificativă.<sup>114</sup>

▶ Regimul terapeutic trebuie să fie simplu, având în vedere povara frecventă a polimedicației pentru acești pacienți.

## Alte observații

▶ Luați în considerare verificarea analizelor pentru anemie și deficit de vitamina D la pacienții cu BPOC.

---

## REFERINȚE

---

1. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009; **33**(5): 1165-85.
2. Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, Payvandi N, Hansell AL. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest* 2005; **128**(4): 2099-107.
3. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J* 2008; **32**(4): 962-9.
4. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agusti AG. Mortality in COPD: Role of comorbidities. *Eur Respir J* 2006; **28**(6): 1245- 57.
5. Iversen KK, Kjaergaard J, Akkan D, et al. The prognostic importance of lung function in patients admitted with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2010; **12**(7): 685-91.
6. Almagro P, Soriano JB, Cabrera FJ, et al. Short- and medium-term prognosis in patients hospitalized for COPD exacerbation: the CODEX index. *Chest* 2014; **145**(5): 972-80.
7. Miller J, Edwards LD, Agusti A, et al. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Respir Med* 2013; **107**(9): 1376-84.

8. Campo G, Napoli N, Serenelli C, Tebaldi M, Ferrari R. Impact of a recent hospitalization on treatment and prognosis of ST-segment elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2013; **167**(1): 296-7.
9. Fabbri LM, Luppi F, Beghe B, Rabe KF. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2008; **31**(1): 204-12.
10. Agusti A, Calverley PM, Celli B, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res* 2010; **11**: 122.
11. Krahnke JS, Abraham WT, Adamson PB, et al. Heart failure and respiratory hospitalizations are reduced in patients with heart failure and chronic obstructive pulmonary disease with the use of an implantable pulmonary artery pressure monitoring device. *J Card Fail* 2015; **21**(3): 240-9.
12. Leavitt BJ, Ross CS, Spence B, et al. Long-term survival of patients with chronic obstructive pulmonary disease undergoing coronary artery bypass surgery. *Circulation* 2006; **114**(1 Suppl): I430-4.
13. Mascarenhas J, Lourenco P, Lopes R, Azevedo A, Bettencourt P. Chronic obstructive pulmonary disease in heart failure. Prevalence, therapeutic and prognostic implications. *Am Heart J* 2008; **155**(3): 521-5.
14. Bhatt SP, Dransfield MT. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease. *Transl Res* 2013; **162**(4): 237-51.
15. Matamis D, Tzagourias M, Papatheanasiou A, et al. Targeting occult heart failure in intensive care unit patients with acute chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: effect on outcome and quality of life. *J Crit Care* 2014; **29**(2): 315.e7-14.
16. MacDonald MI, Shafuddin E, King PT, Chang CL, Bardin PG, Hancox RJ. Cardiac dysfunction during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet Respir Med* 2016; **4**(2): 138-48.
17. Dransfield MT, Voelker H, Bhatt SP, et al. Metoprolol for the Prevention of Acute Exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2019; **381**(24): 2304-14.
18. Masa JF, Utrabo I, Gomez de Terreros J, et al. Noninvasive ventilation for severely acidotic patients in respiratory intermediate care units : Precision medicine in intermediate care units. *BMC Pulm Med* 2016; **16**(1): 97.
19. National Heart Lung & Blood Institute. Assessing Cardiovascular Risk: Systematic Evidence Review from the Risk Assessment Work Group. 2013. <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/assessing-cardiovascular-risk> (accesat în 2020).
20. Kunisaki KM, Dransfield MT, Anderson JA, et al. Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiac Events. A Post Hoc Cohort Analysis from the SUMMIT Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; **198**(1): 51-7.
21. Wang M, Lin EP, Huang LC, Li CY, Shyr Y, Lai CH. Mortality of Cardiovascular Events in Patients With COPD and Preceding Hospitalization for Acute Exacerbation. *Chest* 2020; **158**(3): 973-85.
22. Adamson PD, Anderson JA, Brook RD, et al. Cardiac Troponin T and Cardiovascular Risk in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Am Coll Cardiol* 2018; **72**(10): 1126-37.
23. Hoiseth AD, Neukamm A, Karlsson BD, Omland T, Brekke PH, Soyseth V. Elevated high-sensitivity cardiac troponin T is associated with increased mortality after acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2011; **66**(9): 775-81.
24. Buch P, Friberg J, Scharling H, Lange P, Prescott E. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J* 2003; **21**(6): 1012-6.
25. Terzano C, Romani S, Conti V, Paone G, Orziolo F, Vitarelli A. Atrial fibrillation in the acute, hypercapnic exacerbations of COPD. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014; **18**(19): 2908-17.
26. Singh S, Loke YK, Enright P, Furberg CD. Pro-arrhythmic and pro-ischaemic effects of inhaled anticholinergic medications. *Thorax* 2013; **68**(1): 114-6.
27. Wilchesky M, Ernst P, Brophy JM, Platt RW, Suissa S. Bronchodilator use and the risk of arrhythmia in COPD: partea a 2a: reassessment in the larger Quebec cohort. *Chest* 2012; **142**(2): 305-11.
28. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardiovascular effects of beta-agonists in patients with asthma and COPD: a meta-analysis. *Chest* 2004; **125**(6): 2309-21.
29. Wise RA, Anzueto A, Cotton D, et al. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. *N Engl J Med* 2013; **369**(16): 1491-501.
30. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008; **359**(15): 1543-54.
31. Tashkin DP, Fabbri LM. Long-acting beta-agonists in the management of chronic obstructive pulmonary disease: current and future agents. *Respir Res* 2010; **11**: 149.
32. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; **361**(9356): 449-56.
33. Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; **21**(1): 74-81.
34. Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z, Zhong N, Peterson S, Olsson H. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; **22**(6): 912-9.
35. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Cardiovascular events in patients with COPD: TORCH study results. *Thorax* 2010; **65**(8): 719-25.

36. Vestbo J, Anderson JA, Brook RD, et al. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2016; **387**(10030): 1817-26.
37. Wilchesky M, Ernst P, Brophy JM, Platt RW, Suissa S. Bronchodilator use and the risk of arrhythmia in COPD: part 1: Saskatchewan cohort study. *Chest* 2012; **142**(2): 298-304.
38. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2014; **130**(23): e199-267.
39. Ohta K, Fukuchi Y, Grouse L, et al. A prospective clinical study of theophylline safety in 3810 elderly with asthma or COPD. *Respir Med* 2004; **98**(10): 1016-24.
40. Sessler CN, Cohen MD. Cardiac arrhythmias during theophylline toxicity. A prospective continuous electrocardiographic study. *Chest* 1990; **98**(3): 672-8.
41. Houben-Wilke S, Jorres RA, Bals R, et al. Peripheral Artery Disease and Its Clinical Relevance in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the COPD and Systemic Consequences-Comorbidities Network Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; **195**(2): 189-97.
42. Divo M, Cote C, de Torres JP, et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; **186**(2): 155-61.
43. Abusaid GH, Barbagelata A, Tuero E, Mahmood A, Sharma G. Diastolic dysfunction and COPD exacerbation. *Postgrad Med* 2009; **121**(4): 76-81.
44. Lopez-Sanchez M, Munoz-Esquerre M, Huertas D, et al. High Prevalence of Left Ventricle Diastolic Dysfunction in Severe COPD Associated with A Low Exercise Capacity: A Cross-Sectional Study. *PLoS One* 2013; **8**(6): e68034.
45. Dransfield MT, McAllister DA, Anderson JA, et al. beta-Blocker Therapy and Clinical Outcomes in Patients with Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Heightened Cardiovascular Risk. An Observational Substudy of SUMMIT. *Ann Am Thorac Soc* 2018; **15**(5): 608-14.
46. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; **136**(5): E359-86.
47. Tanoue LT, Tanner NT, Gould MK, Silvestri GA. Lung cancer screening. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; **191**(1): 19-33.
48. López-Encuentra A, Astudillo J, Cerezal J, Gonzalez-Aragoneses E, Novoa N, Sánchez-Palencia A. Prognostic value of chronic obstructive pulmonary disease in 2994 cases of lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; **27**(1): 8-13.
49. Mannino DM, Aguayo SM, Petty TL, Redd SC. Low lung function and incident lung cancer in the United States: data From the First National Health and Nutrition Examination Survey follow-up. *Arch Intern Med* 2003; **163**(12): 1475-80.
50. de Torres JP, Marín JM, Casanova C, et al. Lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease-- incidence and predicting factors. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; **184**(8): 913-9.
51. Caramori G, Casolari P, Cavallese GN, Gjuffre S, Adcock I, Papi A. Mechanisms involved in lung cancer development in COPD. *Int J Biochem Cell Biol* 2011; **43**(7): 1030-44.
52. Celli BR. Chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer: common pathogenesis, shared clinical challenges. *Proc Am Thorac Soc* 2012; **9**(2): 74-9.
53. Houghton AM. Mechanistic links between COPD and lung cancer. *Nat Rev Cancer* 2013; **13**(4): 233-45.
54. Tammemagi MC, Lam SC, McWilliams AM, Sin DD. Incremental value of pulmonary function and sputum DNA image cytometry in lung cancer risk prediction. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011; **4**(4): 552-61.
55. de Torres JP, Bastarrika G, Wisnivesky JP, et al. Assessing the relationship between lung cancer risk and emphysema detected on low-dose CT of the chest. *Chest* 2007; **132**(6): 1932-8.
56. Wilson DO, Leader JK, Fuhrman CR, Reilly JJ, Sciruba FC, Weissfeld JL. Quantitative computed tomography analysis, airflow obstruction, and lung cancer in the pittsburgh lung screening study. *J Thorac Oncol* 2011; **6**(7): 1200-5.
57. Dhariwal J, Tennant RC, Hansell DM, et al. Smoking cessation in COPD causes a transient improvement in spirometry and decreases micronodules on high-resolution CT imaging. *Chest* 2014; **145**(5): 1006-15.
58. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011; **365**(5): 395-409.
59. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *N Engl J Med* 2020; **382**(6): 503-13.
60. Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM, Pasmantier MW, Smith JP, Miettinen OS. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Engl J Med* 2006; **355**(17): 1763-71.
61. Moyer VA. Screening for lung cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2014; **160**(5): 330-8.

62. de-Torres JP, Casanova C, Marín JM, et al. Exploring the impact of screening with low-dose CT on lung cancer mortality in mild to moderate COPD patients: a pilot study. *Respir Med* 2013; **107**(5): 702-7.
63. Young RP, Hopkins RJ. Diagnosing COPD and targeted lung cancer screening. *Eur Respir J* 2012; **40**(4): 1063-4.
64. Lam VK, Miller M, Dowling L, Singhal S, Young RP, Cabebe EC. Community low-dose CT lung cancer screening: a prospective cohort study. *Lung* 2015; **193**(1): 135-9.
65. Ashraf H, Saghir Z, Dirksen A, et al. Smoking habits in the randomised Danish Lung Cancer Screening Trial with low-dose CT: final results after a 5-year screening programme. *Thorax* 2014; **69**(6): 574-9.
66. Madsen H, Brixen K, Hallas J. Screening, prevention and treatment of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease - a population-based database study. *The clinical respiratory journal* 2010; **4**(1): 22-9.
67. Bon J, Fuhrman CR, Weissfeld JL, et al. Radiographic emphysema predicts low bone mineral density in a tobacco- exposed cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; **183**(7): 885-90.
68. Bolton CE, Cannings-John R, Edwards PH, et al. What community measurements can be used to predict bone disease in patients with COPD? *Respir Med* 2008; **102**(5): 651-7.
69. Bolton CE, Ionescu AA, Shiels KM, et al. Associated loss of fat-free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; **170**(12): 1286-93.
70. Jaramillo JD, Wilson C, Stinson DS, et al. Reduced Bone Density and Vertebral Fractures in Smokers. Men and COPD Patients at Increased Risk. *Ann Am Thorac Soc* 2015; **12**(5): 648-56.
71. Jaramillo J, Wilson C, Stinson D, et al. Erratum: reduced bone density and vertebral fractures in smokers. men and COPD patients at increased risk. *Ann Am Thorac Soc* 2015; **12**(7): 1112.
72. Hanania NA, Mullerova H, Locantore NW, et al. Determinants of depression in the ECLIPSE chronic obstructive pulmonary disease cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; **183**(5): 604-11.
73. Kunik ME, Roundy K, Veazey C, et al. Surprisingly high prevalence of anxiety and depression in chronic breathing disorders. *Chest* 2005; **127**(4): 1205-11.
74. Ng TP, Niti M, Tan WC, Cao Z, Ong KC, Eng P. Depressive symptoms and chronic obstructive pulmonary disease: effect on mortality, hospital readmission, symptom burden, functional status, and quality of life. *Arch Intern Med* 2007; **167**(1): 60-7.
75. Maurer J, Rebbapragada V, Borson S, et al. Anxiety and depression in COPD: current understanding, unanswered questions, and research needs. *Chest* 2008; **134**(4 Supl): 43S-56S.
76. Eisner MD, Blanc PD, Yelin EH, et al. Influence of anxiety on health outcomes in COPD. *Thorax* 2010; **65**(3): 229-34.
77. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, FitzGerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2015; **3**(8): 631-9.
78. Bolton CE, Bevan-Smith EF, Blakey JD, et al. British Thoracic Society guideline on pulmonary rehabilitation in adults. *Thorax* 2013; **68** Suppl 2: ii1-30.
79. Coventry PA, Bower P, Keyworth C, et al. The effect of complex interventions on depression and anxiety in chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013; **8**(4): e60532.
80. Himelhoch S, Lehman A, Kreyenbuhl J, Daumit G, Brown C, Dixon L. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease among those with serious mental illness. *Am J Psychiatry* 2004; **161**(12): 2317-9.
81. Jones DR, Macias C, Barreira PJ, Fisher WH, Hargreaves WA, Harding CM. Prevalence, severity, and co-occurrence of chronic physical health problems of persons with serious mental illness. *Psychiatr Serv* 2004; **55**(11): 1250-7.
82. Sampaio MS, Vieira WA, Bernardino IM, Herval AM, Flores-Mir C, Paranhos LR. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for suicide: A systematic review and meta-analysis. *Respir Med* 2019; **151**: 11-8.
83. Cebon Lipovec N, Beijers RJ, van den Borst B, Doehner W, Lainscak M, Schols AM. The Prevalence of Metabolic Syndrome In Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review. *COPD* 2016; **13**(3): 399-406.
84. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010; **363**(12): 1128-38.
85. Martinez CH, Okajima Y, Murray S, et al. Impact of self-reported gastroesophageal reflux disease in subjects from COPD Gene cohort. *Respir Res* 2014; **15**: 62.
86. Ingebrigtsen TS, Marott JL, Vestbo J, Nordestgaard BG, Hallas J, Lange P. Gastro-esophageal reflux disease and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2015; **20**(1): 101-7.
87. Sasaki T, Nakayama K, Yasuda H, et al. A randomized, single-blind study of lansoprazole for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in older patients. *J Am Geriatr Soc* 2009; **57**(8): 1453-7.
88. Baumeler L, Papakonstantinou E, Milenkovic B, et al. Therapy with proton-pump inhibitors for gastroesophageal reflux disease does not reduce the risk for severe exacerbations in COPD. *Respirology* 2016; **21**(5): 883-90.
89. Benson VS, Mullerova H, Vestbo J, Wedzicha JA, Patel A, Hurst JR. Associations between gastro-oesophageal reflux, its management and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2015; **109**(9): 1147-54.

90. O'Brien C, Guest PJ, Hill SL, Stockley RA. Physiological and radiological characterisation of patients diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *Thorax* 2000; **55**(8): 635-42.
91. Patel IS, Vlahos I, Wilkinson TM, et al. Bronchiectasis, exacerbation indices, and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; **170**(4): 400-7.
92. Martinez-Garcia MA, de la Rosa Carrillo D, Soler-Cataluna JJ, et al. Prognostic value of bronchiectasis in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; **187**(8): 823-31.
93. Jemal A, Ward E, Hao Y, Thun M. Trends in the leading causes of death in the United States, 1970-2002. *JAMA* 2005; **294**(10): 1255-9.
94. Mannino DM, Gagnon RC, Petty TL, Lydick E. Obstructive lung disease and low lung function in adults in the United States: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med* 2000; **160**(11): 1683-9.
95. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; **328**(17): 1230-5.
96. Flenley DC. Sleep in chronic obstructive lung disease. *Clin Chest Med* 1985; **6**(4): 651-61.
97. Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, Ifoundza T, Oswald M, Kessler R. Association of chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; **151**(1): 82-6.
98. Shepard JW, Jr., Garrison MW, Grither DA, Evans R, Schweitzer PK. Relationship of ventricular ectopy to nocturnal oxygen desaturation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 1985; **78**(1): 28-34.
99. Bradley TD, Rutherford R, Grossman RF, et al. Role of daytime hypoxemia in the pathogenesis of right heart failure in the obstructive sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1985; **131**(6): 835-9.
100. Weitzenblum E, Krieger J, Apprill M, et al. Daytime pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988; **138**(2): 345-9.
101. van Beers M, Janssen DJA, Gosker HR, Schols A. Cognitive impairment in chronic obstructive pulmonary disease: disease burden, determinants and possible future interventions. *Expert Rev Respir Med* 2018; **12**(12): 1061-74.
102. Yohannes AM, Chen W, Moga AM, Leroi I, Connolly MJ. Cognitive Impairment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Chronic Heart Failure: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *J Am Med Dir Assoc* 2017; **18**(5): 451 e1- e11.
103. Pierobon A, Ranzini L, Torlaschi V, et al. Screening for neuropsychological impairment in COPD patients undergoing rehabilitation. *PLoS One* 2018; **13**(8): e0199736.
104. Cleutjens FA, Franssen FM, Spruit MA, et al. Domain-specific cognitive impairment in patients with COPD and control subjects. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017; **12**: 1-11.
105. Cleutjens F, Spruit MA, Ponds R, et al. Cognitive impairment and clinical characteristics in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chron Respir Dis* 2018; **15**(2): 91-102.
106. Rusanen M, Ngandu T, Laatikainen T, Tuomilehto J, Soininen H, Kivipelto M. Chronic obstructive pulmonary disease and asthma and the risk of mild cognitive impairment and dementia: a population based CAIDE study. *Curr Alzheimer Res* 2013; **10**(5): 549-55.
107. Xie F, Xie L. COPD and the risk of mild cognitive impairment and dementia: a cohort study based on the Chinese Longitudinal Health Longevity Survey. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019; **14**: 403-8.
108. Baird C, Lovell J, Johnson W, Shiell K, Ibrahim JE. The impact of cognitive impairment on self-management in chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review. *Respir Med* 2017; **129**: 130-9.
109. Martinez CH, Richardson CR, Han MK, Cigolle CT. Chronic obstructive pulmonary disease, cognitive impairment, and development of disability: the health and retirement study. *Ann Am Thorac Soc* 2014; **11**(9): 1362-70.
110. von Siemens SM, Pernecky R, Vogelmeier CF, et al. The association of cognitive functioning as measured by the DemTect with functional and clinical characteristics of COPD: results from the COSYCONET cohort. *Respir Res* 2019; **20**(1): 257.
111. Schure MB, Borson S, Nguyen HQ, et al. Associations of cognition with physical functioning and health-related quality of life among COPD patients. *Respir Med* 2016; **114**: 46-52.
112. Chang SS, Chen S, McAvay GJ, Tinetti ME. Effect of coexisting chronic obstructive pulmonary disease and cognitive impairment on health outcomes in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2012; **60**(10): 1839-46.
113. Dodd JW, Charlton RA, van den Broek MD, Jones PW. Cognitive dysfunction in patients hospitalized with acute exacerbation of COPD. *Chest* 2013; **144**(1): 119-27.
114. National Institute for Health and Care Excellence. Multimorbidity: clinical assessment and management; NICE guideline [NG56] Data publicării: 21 septembrie 2016. 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng56> (accesat în octombrie 2020).

# CAPITOLUL 7: COVID-19 ȘI BPOC

## ASPECTE GENERALE IMPORTANTE:

- Pacienții cu BPOC care prezintă simptome respiratorii noi sau agravate, febră și/sau orice alte simptome care ar putea fi asociate COVID-19, chiar dacă acestea sunt ușoare, ar trebui să fie testați pentru posibila infecție cu SARS-CoV-2.
- Pacienții trebuie să continue să utilizeze medicamentele pe cale orală și inhalatorie pentru BPOC conform indicațiilor primite, deoarece nu există dovezi că medicamentele BPOC ar trebui schimbate în timpul pandemiei COVID-19.
- În perioadele cu prevalență ridicată a COVID-19 în comunitate, spirometria trebuie limitată la pacienții care necesită teste urgente sau esențiale pentru diagnosticul BPOC și/sau pentru a evalua funcția pulmonară în vederea procedurilor intervenționale sau intervențiilor chirurgicale.
- Distanțarea și protecția fizică sau izolarea la domiciliu nu ar trebui să fie urmate de izolare socială și inactivitate. Pacienții trebuie să rămână în contact cu prietenii și familiile lor prin comunicarea la distanță și să continue să fie activi. De asemenea, trebuie să se asigure că au suficiente medicamente.
- Pacienții trebuie încurajați să utilizeze resurse de încredere pentru informații medicale privind COVID-19 și tratamentul asociat.
- Sunt furnizate recomandări pentru urmărirea pacienților cu BPOC de la distanță (telefonic/virtual/online) și un formular pentru verificare care poate fi tipărit.

## INTRODUCERE

Pentru pacienții cu BPOC, îngrijorarea privind apariția COVID-19, precum și efectele pandemiei asupra funcțiilor de bază ale societății și/sau serviciilor sociale legate de starea lor de sănătate constituie factori de stres suplimentari. Pandemia COVID-19 a făcut ca managementul de rutină și diagnosticul BPOC să fie mai dificile ca urmare a reducerii consulturilor față în față, a dificultăților în efectuarea spirometriei și a limitării programelor tradiționale de reabilitare pulmonară și îngrijire la domiciliu. Pacienții s-au confruntat de asemenea cu lipsa unor medicamente.<sup>1</sup>

Răspândirea dramatică a virusului SARS-CoV-2 a fost însoțită de creșterea extraordinară a numărului de publicații despre virus și consecințele acestuia. Declarațiile făcute în acest Capitol fac referire la abordarea publicată de GOLD cu privire la revizuirea datelor și trebuie considerată **provizorie**, pe baza celei mai bune evaluări a dovezilor disponibile în prezent.

## RISCU DE INFECȚIE CU SARS-CoV-2

Se pare că proteina *spike* a virusului se leagă de ECA2 (enzima de conversie a angiotensinei 2) în timpul atașării virale la celulele gazdă, iar pătrunderea virusului în celulele gazdă este facilitată și de serin-proteaza transmembranară 2 (TMPRSS2).<sup>2</sup> Diferențele în expresia ECA2 și TMPRSS2 pot modula sensibilitatea individuală și evoluția clinică a infecției cu SARS-CoV-2. Expresia ARNm a ECA2 este crescută în BPOC<sup>3,4</sup> și poate fi modulată prin utilizarea CSI.<sup>3,5</sup>

Nu s-a elucidat dacă prezența BPOC influențează riscul de infectare cu SARS-CoV-2. Sunt disponibile foarte puține studii populaționale care au aplicat eșantionare aleatorii și care au evaluat factorii de risc asociați cu un test pozitiv pentru SARS-CoV-2, majoritatea evaluând probe de la pacienți îndrumați să se testeze sau care prezentau simptome; foarte puține conțin informații despre comorbidități. Un sondaj aplicat într-o populație selectată

aleator nu a evidențiat un risc crescut de infecție.<sup>6</sup> În mod similar, majoritatea studiilor efectuate în cadrul comunităților de persoane testate pentru SARS-CoV-2 nu au evidențiat boala respiratorie cronică ca factor de risc independent pentru testarea pozitivă,<sup>7,8</sup> deși cel puțin unul dintre studii a arătat acest lucru.<sup>9</sup>

Multe studii în care sunt raportate comorbiditățile pacienților spitalizați cu COVID-19 au sugerat o prevalență mai mică a BPOC decât ar fi fost de așteptat pe baza prevalenței<sup>10,11</sup>; aceste constatări fiind însă limitate de dimensiunile mici ale eșantionului și de datele incomplete privind comorbiditățile. Un studiu amplu, cu date cuprinzătoare privind comorbiditățile, a arătat o prevalență ridicată a BPOC la persoanele spitalizate (19%),<sup>12</sup> deși mulți pacienți au avut comorbidități multiple, iar un alt studiu care a inclus 8,28 milioane de pacienți aflați în îngrijire primară a demonstrat că BPOC este un factor de risc independent pentru spitalizare (HR 1,55; CI 95% 1,46-1,64).<sup>9</sup>

De asemenea, s-a raportat și că BPOC crește în mod independent riscul de boli severe sau deces în unele grupuri de pacienți<sup>12-15</sup>, dar nu în toate.<sup>9,16,17</sup> Au fost propuși mai mulți factori implicați în creșterea riscului de evoluție nefavorabilă, inclusiv istoricul de aderență redusă la tratament, dificultățile la auto-îngrijire, accesul limitat la serviciile de îngrijire medicală în timpul pandemiei și o rezervă pulmonară redusă.<sup>18,19</sup> Există dovezi ale scăderii ratelor de spitalizare pentru BPOC în timpul pandemiei.<sup>20,21</sup> Motivele nu sunt clare, dar pacienții care prezintă simptomele unei exacerbări trebuie evaluați în timpul pandemiei conform recomandărilor obișnuite și spitalizați, dacă este necesar.

În prezent nu sunt disponibile studii de calitate care să evalueze efectul fumatului asupra riscului de infecție cu SARS-CoV-2, dar datele din studiile existente sugerează că fumatul este asociat cu o severitate crescută a bolii și cu risc de deces la pacienții spitalizați cu COVID-19.<sup>22</sup>

În concluzie, pe baza dovezilor disponibile în prezent, se pare că pacienții cu BPOC nu au un risc crescut de infecție cu SARS-CoV-2, dar acest lucru poate reflecta efectul strategiilor de protecție. Aceștia prezintă risc crescut de spitalizare pentru COVID-19 și pot prezenta risc crescut de boli grave și deces.

---

## INVESTIGAȚII

---

### Testare pentru infecția cu SARS-CoV-2

Pacienții cu BPOC care prezintă simptome respiratorii, febră sau alte simptome sugestive pentru infecția cu SARS-CoV-2, chiar dacă sunt ușoare, trebuie testați (**Figura 7.1**). Au fost raportate teste RT-PCR fals-negative la pacienții cu dovezi imagistice la TC pentru COVID-19, care, în cele din urmă, s-au dovedit pozitive prin eșantionare în serie.<sup>23</sup> Dacă pacienții cu BPOC au fost în contact cu o persoană cu infecție cunoscută COVID-19, aceștia trebuie să contacteze medicul de familie pentru a defini necesitatea testării specifice. Testarea anticorpilor poate fi utilizată pentru a sprijini evaluarea clinică a pacienților care se prezintă tardiv.

Depistarea SARS-CoV-2 nu exclude potențialul de infecție concomitentă cu alți agenți patogeni respiratori.<sup>24</sup> Centrele din SUA pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC) încurajează testarea pentru alte cauze ale bolilor respiratorii, pe lângă testarea SARS-CoV-2, în funcție de vârstă, anotimp sau circumstanțe clinice.

La unii pacienți poate fi reactivat statusul de purtător al virusului pe termen lung, alții se pot reinfecta, iar acest aspect ar putea fi influențat de prezența anumitor comorbidități sau medicamente care influențează răspunsul imunitar.<sup>25</sup> Testarea trebuie repetată în cazul în care se suspectează o infecție recurentă sau reactivarea COVID-19.

Microbiomul pulmonar este diferit la pacienții cu BPOC față de persoanele sănătoase.<sup>26</sup> Microbiomul pulmonar poate modifica răspunsul imun la infecțiile virale dar, până în prezent, nu există dovezi directe din studiile efectuate la om sau animale cu privire la rolul microbiomului pulmonar în modificarea statusului de boală COVID-19<sup>27</sup>, nici asupra efectelor sale potențiale la pacienții cu BPOC.

## Spirometria și testarea funcției pulmonare

Efectuarea spirometriei și testarea funcției pulmonare pot fi implicate în transmiterea SARS-CoV-2 din cauza tusei și formării picăturilor în timpul testelor.<sup>28,29</sup> În perioadele cu prevalență ridicată a COVID-19 în comunitate, spirometria ar trebui să fie limitată la pacienții care necesită teste urgente sau esențiale pentru diagnosticul BPOC și/sau pentru evaluarea funcției pulmonare în vederea efectuării procedurilor intervenționale sau chirurgicale. ATS și ERS au furnizat recomandări pentru testare și precauțiile care trebuie avute în vedere.<sup>28,29</sup> Ori de câte ori este posibil, pacienții ar trebui să efectueze un test RT-PCR pentru SARS-CoV-2 al cărui rezultat să fie disponibil înainte de efectuarea testării. La pacienții cu rezultat pozitiv la testul RT-PCR testarea ar trebui amânată până la negativarea rezultatului.

Când spirometria de rutină nu este disponibilă, ar putea fi utilizată măsurarea debitului expirator de vârf (PEF) la domiciliu împreună cu aplicarea unor chestionare validate pentru pacienți pentru a susține sau infirma diagnosticul posibil de BPOC.<sup>30-33</sup> Cu toate acestea, PEF nu se corelează satisfăcător cu rezultatele spirometriei,<sup>34-36</sup> are specificitate scăzută<sup>37</sup> și pe baza rezultatului nu se poate face diferența între modificările pulmonare obstructive și restrictive. Atunci când se stabilește diagnosticul de BPOC, obstrucția fluxului de aer ar putea fi confirmată dacă pacienților le sunt furnizate spirometre portabile electronice personale,<sup>38,39</sup> sunt instruiți asupra modului de utilizare și sunt evaluați la domiciliu în cadrul unor transmisiuni video.

## Bronhoscopie

La unii pacienți cu BPOC, poate fi necesară bronhoscopia ca metodă de diagnostic și tratament în timpul pandemiei COVID-19. Bronhoscopia elective trebuie amânate până la obținerea unui rezultat negativ la testul PCR.<sup>40,41</sup> În situațiile urgente, în care statusul infecției COVID-19 este necunoscut, toate cazurile trebuie abordate ca și cum ar fi pozitive. Dacă este disponibil,<sup>40</sup> se recomandă utilizarea unui bronhoscop de unică folosință, iar personalul trebuie să poarte echipament special de protecție.

## Radiologie

Radiografia toracică nu este un test sensibil în cazurile ușoare sau incipiente de COVID-19<sup>42</sup> și nu este indicată în mod obișnuit ca test de screening pentru COVID-19 la persoanele asimptomatice. Radiografia toracică este indicată la pacienții cu BPOC cu simptome moderate până la severe de COVID-19 și la pacienții care prezintă agravarea statusului respirator (**Figura 7.1**).<sup>43</sup> Modificările cauzate de pneumonia din COVID-19 sunt în general bilaterale.<sup>44</sup> Radiografia toracică poate fi utilă pentru excluderea sau confirmarea diagnosticelor alternative (de ex., pneumonie lobară, pneumotorax sau pleurezie). Ecografia pulmonară desfășurată în centrele medicale din imediata vecinătate a pacienților poate fi utilizată pentru identificarea modificărilor pulmonare asociate COVID-19.<sup>45</sup>

Screeningul prin tomografie computerizată (TC) poate evidenția pneumonia la pacienții asimptomatici infectați cu SARS-CoV-2<sup>46</sup> și au fost raportate teste RT-PCR fals-negative la pacienții cu dovezi imagistice la TC pentru COVID-19 care s-au pozitivat în cele din urmă.<sup>23</sup> Au fost elaborate recomandări privind utilizarea TC ca parte a testării în scop de diagnostic și evaluare a severității COVID-19<sup>43</sup> și nu există considerații speciale pentru pacienții cu BPOC. Au fost revizuite informațiile privind caracteristicile inițiale ale COVID-19 la examenul TC și progresia lor în timp.<sup>47</sup> La TC, pacienții cu BPOC și COVID-19 prezintă o prevalență crescută a opacităților pulmonare de tip „sticlă pisată”, a opacităților localizate neomogene și modificărilor interstițiale, comparativ cu pacienții fără BPOC.<sup>48</sup> O serie mică de cazuri de emfizem și COVID-19 a evidențiat că mulți pacienți au prezentat bilateral pulmonar opacități de tip „sticlă pisată” cu zone de consolidare; cu toate acestea, modelul a fost variabil, iar modificările au fost mai pronunțate bazal.<sup>49</sup>

Disponibilitatea TC poate fi limitată de condițiile pentru controlul infecțiilor,<sup>50</sup> iar acolo unde accesul la TC este limitat, radiografia toracică poate fi preferată la pacienții cu COVID-19, cu excepția situațiilor în care agravarea simptomelor respiratorii justifică efectuarea TC. La pacienții cu COVID-19 a fost raportată o creștere a incidenței trombozei venoase profunde și a tromboembolismului pulmonar;<sup>51-56</sup> dacă se suspectează embolism pulmonar, se recomandă angiografie și TC toracică.



## ASPECTE IMPORTANTE PRIVIND TRATAMENTUL BPOC STABILE ÎN TIMPUL PANDEMIEI COVID-19

### STRATEGII DE PROTECȚIE

- Urmați măsurile de control standard în caz de infecție
- Purtați mască de protecție
- Luați în considerare protejarea/izolarea la domiciliu

### INVESTIGAȚII

- Spirometrie, doar dacă este esențială

### FARMACOTERAPIE

- Asigurați-vă că aveți cantități adecvate de medicamente la domiciliu.
- Continuați tratamentul fără modificări, inclusiv CSI

### TERAPIE NON-FARMACOLOGICĂ

- Efectuați vaccinul anti-gripal anual
- Continuați activitățile fizice

TABELUL 7.1

## STRATEGII DE PROTECȚIE PENTRU PACIENȚII CU BPOC

Se recomandă ca pacienții cu BPOC să urmeze măsurile esențiale de control al infecțiilor pentru a ajuta la prevenirea infecției cu SARS-CoV-2, inclusiv distanțarea socială și spălarea mâinilor. Purtarea unei măști sau acoperirea feței poate reduce riscul răspândirii infecției (controlul sursei).<sup>57</sup> Eficacitatea măștilor și a aparatelor respiratorii în protejarea pacienților împotriva infecției este necunoscută, dar atât măștile chirurgicale, cât și măștile tip N95 au fost eficiente în prevenirea bolilor asemănătoare gripei și gripei confirmate prin analizele de laborator în rândul personalului medical.<sup>58</sup> Colegiul American al Medicilor Pneumologi, Asociația Americană de Pneumologie, ATS și Fundația BPOC au emis o declarație comună cu privire la importanța purtării măștii de protecție în cazul pacienților cu boli pulmonare cronice în timpul pandemiei COVID-19.<sup>59</sup>

Purtarea unei măști N95 ajustată corespunzător pe față introduce o rezistență inspiratorie suplimentară. Frecvența respiratorie, saturația periferică a oxigenului și nivelul CO<sub>2</sub> în aerul expirat au fost influențate negativ la pacienții cu BPOC care au purtat o mască N95 timp de 10 minute în repaus și 6 minute de mers pe jos<sup>60</sup>; totuși, purtarea unei măști chirurgicale nu pare să afecteze ventilația, chiar și la pacienții cu obstrucție respiratorie severă.<sup>61</sup> În unele țări în care este obligatorie purtarea măștilor, în anumite situații, se pot face derogări pentru pacienții cu dispnee, care nu pot tolera purtarea unei măști. Ori de câte ori este posibil, pacienții trebuie să poarte măști. În majoritatea cazurilor, acoperirea feței cu un material mai larg sau chiar utilizarea unei viziere poate fi tolerabilă și eficientă.<sup>62,63</sup>

În cazul în care este planificată călătoria cu avionul, trebuie respectate regulile normale pentru pacienții cu LTOT<sup>64</sup>, deși pacienții trebuie să evite deplasarea, cu excepția situațiilor în care aceasta este esențială. Oxigenul suplimentar trebuie administrat prin canulă nazală<sup>65</sup> cu o mască chirurgicală care trebuie purtată și păstrarea regulilor de distanțare.

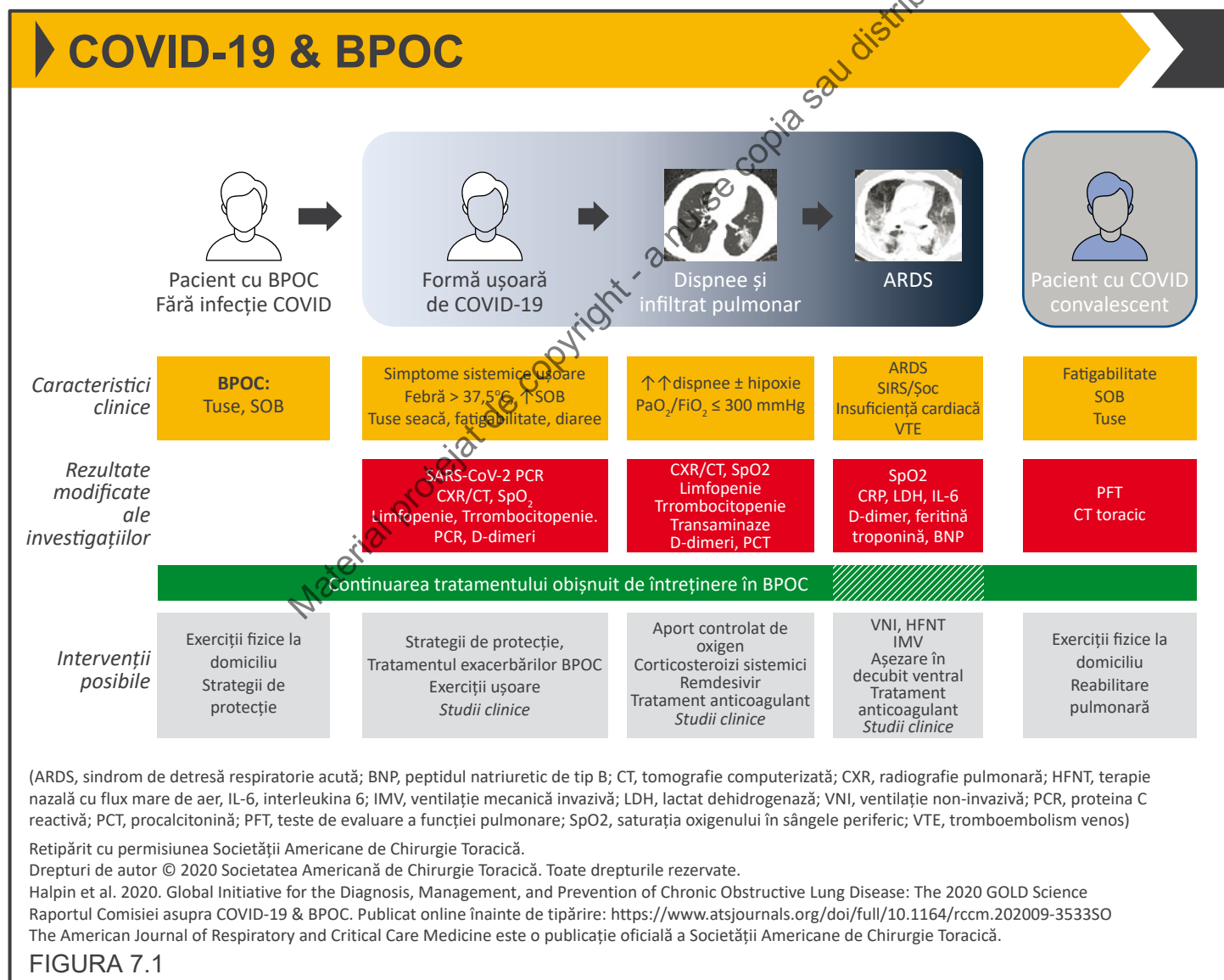
Izolarea la domiciliu reprezintă o modalitate de protecție a persoanelor extrem de vulnerabile pentru a evita expunerea la coronavirus. Aceasta este o alternativă la măsurile de distanțare fizică la scară largă sau carantinare. Măsura a fost introdusă în unele țări pentru pacienții cu BPOC severă. În Marea Britanie, pacienții cu BPOC au fost sfătuiți să rămână la domiciliu dacă au VEMS <50%, mMRC ≥3, istoric de spitalizare pentru exacerbare sau necesită LTOT sau VNI. Simulările sugerează că aceasta este o strategie eficientă pentru protecție individuală

și controlul impactului SARS-CoV-2.<sup>66</sup> Dacă li se recomandă izolarea la domiciliu, este important ca pacienții cu BPOC să primească recomandări pentru menținerea activității fizice și să facă exerciții fizice cât mai mult posibil pe perioada izolării. Trebuie planificată aprovizionarea cu alimente, medicamente, oxigen, furnizarea serviciilor de sănătate de suport și altor necesități de bază.

Este posibilă apariția diverselor provocări legate de izolarea la domiciliu în țările cu venituri mici și medii, inclusiv faptul că multe familii nu vor putea alocă o cameră separată pentru persoanele cu risc înalt sau pentru că depind de veniturile acestora sau de sprijinul oferit în gospodărie.<sup>67</sup>

## DIFERENȚIEREA SIMPTOMELOR COVID-19 DE SIMPTOMELE ZILNICE ALE BPOC

Diferențierea simptomelor de COVID-19 de simptomele obișnuite ale BPOC poate fi dificilă. Tusea și dispneea sunt prezente la peste 60% dintre pacienții cu COVID-19, dar sunt de obicei însoțite de febră (>60% dintre pacienți), precum și de fatigabilitate, confuzie, diaree, greață, vărsături, dureri musculare, anosmie, disgeuzie și cefalee.<sup>12</sup>



Simptomele COVID-19 pot fi ușoare inițial dar poate apărea o deteriorare rapidă a funcției pulmonare (**Figura 7.1**). Stadiul prodromal, cu simptomatologie mai ușoară este deosebit de problematic la pacienții cu BPOC subiacentă care ar putea avea deja o rezervă pulmonară diminuată. Lipsa recunoașterii simptomelor prodromale poate întârzia diagnosticul precoce, iar datele preliminare sugerează că pacienții cu BPOC care au raportat exacerbări

și au prezentat suspiciune de COVID-19<sup>19</sup> au fost rareori testați pentru această infecție.<sup>68</sup> Trebuie menținut un nivel ridicat de suspiciune pentru COVID-19 la pacienții cu BPOC care prezintă simptome de exacerbare, mai ales dacă sunt însoțite de febră, afectarea gustului sau mirosului sau simptome gastrointestinale.

Persistența simptomelor la pacienții cu BPOC pot cauza dificultăți de diagnostic. Un studiu a evidențiat că doar 65% dintre pacienți au revenit la starea anterioară de sănătate la 14-21 de zile după testarea pozitivă pentru SARS-CoV-2.<sup>69</sup> Unii pacienți continuă să prezinte tuse, fatigabilitate și dispnee timp de câteva săptămâni și, într-un procent mai mic, câteva luni.<sup>69-71</sup> Întârzierea recuperării a fost mai frecventă la persoanele cu afecțiuni cronice multiple dar nu a fost legată în mod specific de prezența BPOC.<sup>69</sup>

---

## TRATAMENTUL FARMACOLOGIC DE ÎNTREȚINERE ÎN BPOC ÎN TIMPUL PANDEMIEI COVID-19

---

Utilizarea corticosteroizilor sistemici și inhalatori a fost controversată în prevenirea și tratamentul BPOC în timpul pandemiei COVID-19. CSI au un efect protector general împotriva exacerbărilor la pacienții cu BPOC cu istoric de exacerbări (**Capitolul 3**). Cu toate acestea, există un risc crescut de pneumonie asociat cu utilizarea CSI, ceea ce determină apariția îngrijorării că imunosupresia cu CSI ar putea crește riscul de infecții în unele cazuri.

Experimentele de laborator arată că tratamentul cu corticosteroizi reduce producția de interferon antiviral (tip I și III), crescând replicarea rinovirusului și a virusului gripal.<sup>72-74</sup> Există însă și alte date de laborator care arată că tratamentul cu corticosteroizi și bronhodilatatoare cu durată lungă de acțiune pot reduce replicarea coronavirusurilor, inclusiv SARS-CoV-2.<sup>75</sup> Aceste rezultate din laborator, care sugerează un potențial efect protector al CSI împotriva COVID-19, nu au fost validate în studii clinice.

O revizuire sistematică a datelor din literatură nu a identificat studii clinice la pacienții cu BPOC care să evalueze relația dintre utilizarea CSI și evoluția clinică în cazul infecțiilor cu coronavirus, inclusiv COVID-19, SARS și Sindromul Respirator din Orientul Mijlociu (MERS).<sup>76</sup> Un studiu mai recent a arătat că utilizarea CSI în BPOC nu a avut rol de protecție și a evidențiat posibilitatea ca CSI să crească riscul de apariție a COVID-19<sup>77</sup>, dar este posibil ca rezultatele să fie influențate de indicația pentru CSI.<sup>78</sup> Nu există date concludente care să susțină modificarea tratamentului farmacologic de întreținere la pacienții cu BPOC pentru reducerea riscului de apariție a COVID-19 sau invers, pe baza suspiciunilor privind creșterea riscului de COVID-19 cu anumite tratamente.

În mod similar, nu există date privind utilizarea bronhodilatatoarelor cu durată lungă de acțiune, ACDLA sau BADLA, roflumilast, macrolide și evoluția clinică/riscul de infecție cu SARS-CoV-2 la pacienții cu BPOC; astfel, dacă nu apar dovezi, la acești pacienți se recomandă continuarea tratamentelor farmacologice indicate în BPOC.

### Utilizarea de nebulizatoare

Terapia cu aerosoli crește generarea de picături și riscul de transmitere a bolii. Deși cea mai mare parte a aerosolilor emiși provine din dispozitiv,<sup>79,80</sup> există riscul ca pacienții să expire aerosoli contaminați, iar picăturile produse de tuse să fie dispersate pe o suprafață mai mare atunci când se utilizează un nebulizator, prin intermediul gazului de acționare. S-a demonstrat că SARS-CoV-2 este viabil în aerosoli timp de până la 3 ore<sup>81</sup> și s-a raportat transmiterea către personalul medical aflat în contact cu un pacient spitalizat cu COVID-19 cu tratament administrat prin nebulizator.<sup>82</sup> Dacă este posibil, ar trebui utilizate inhalatoarele presurizate cu doză măsurată (pMDI), cu pulbere uscată (DPI) sau cu dispersie fină (SMI) în locul nebulizatoarelor. Riscul ca terapia nebulizată să răspândească infecția la alte persoane din spațiul locativ al pacientului poate fi redus la minimum prin evitarea utilizării nebulizatorului în prezența altor persoane și asigurarea utilizării acestuia în apropierea ferestrelor deschise sau în zone bine ventilate.<sup>83</sup>

Nebulizatoarele pot fi necesare la pacienții în stadii foarte severe ale bolii și COVID-19, care primesc suport ventilator. În acest caz, este importantă menținerea intactă a circuitului și prevenirea transmiterii virusului. Utilizarea unui nebulizator cu tehnologie *mesh* la pacienții ventilați permite adăugarea de medicamente fără a fi necesară întreruperea circuitului pentru administrarea de aerosoli.

---

## TRATAMENTUL NON-FARMACOLOGIC ÎN BPOC ÎN TIMPUL PANDEMIEI COVID-19

---

În timpul pandemiei COVID-19 se recomandă continuarea terapiei non-farmacologice la pacienții cu BPOC (**Capitolul 4**).<sup>85</sup> Pacienții trebuie să se vaccineze anual anti-gripal, deși logistica furnizării acestuia, menținând în același timp distanțarea socială, va fi o provocare.<sup>86</sup> Nu există niciun motiv pentru a modifica strategia de îngrijire paliativă din cauza COVID-19.

Multe programe de reabilitare pulmonară au fost suspendate în timpul pandemiei pentru a reduce riscurile de răspândire a SARS-CoV-2. În perioada în care ratele de îmbolnăvire sunt ridicate, reabilitarea în centre nu este adecvată. Pacienții trebuie încurajați să rămână activi acasă și pot fi sprijiniți prin programe de reabilitare la domiciliu care, deși sunt probabil mai puțin eficiente decât reabilitarea pulmonară tradițională supravegheată (**Capitolul 3**), sunt mai utile decât lipsa de reabilitare. Soluțiile bazate pe tehnologie, cum sunt aplicațiile web sau de pe telefoanele smart<sup>87</sup> pot fi utile pentru a sprijini reabilitarea la domiciliu în timpul pandemiei. Pe măsură ce programele sunt reluate, trebuie aplicate principiile generale de control al infecțiilor și urmate recomandările stabilite local.<sup>88</sup>

---

## EVALUAREA PACIENȚILOR CU BPOC ÎN TIMPUL PANDEMIEI COVID-19

---

Pentru a minimiza răspândirea SARS-CoV-2, multe sisteme de sănătate au redus numărul consultațiilor față în față și au introdus consultații la distanță folosind aplicații online, contactarea telefonică sau sisteme de videoconferință. Evaluarea de rutină a pacienților cu BPOC poate fi efectuată de la distanță<sup>89</sup> și am creat un instrument pentru a sprijini aceste interacțiuni, care include instrucțiuni despre cum să vă pregătiți pentru consultul la distanță și cum să stabiliți împreună cu pacientul agenda vizitei medicale, cu un formular standardizat pentru monitorizare (consultați secțiunea privind monitorizarea de la sfârșitul **Capitolului 7**).

---

## TRATAMENTUL PENTRU COVID-19 LA PACIENȚII CU BPOC

---

Studiile clinice randomizate cu tratamente anti-COVID-19 s-au concentrat pe agenți antivirali și medicamente antiinflamatorii. Unele studii au avut rezultate pozitive, inclusiv cu medicamentul antiviral remdesivir<sup>90</sup> sau cu corticosteroizi sistemici la pacienții spitalizați cu forme severe de COVID-19.<sup>91</sup> Aceste studii nu au inclus analize de subgrup la pacienții cu BPOC.

În absența datelor de subgrup, recomandăm ca pacienții cu BPOC și COVID-19 să fie tratați cu același tratament standard ca și alți pacienți cu COVID-19 (**Figura 7.1**). Este important de menționat că nu există interacțiuni medicamentoase cunoscute între remdesivir și tratamentele BPOC inhalatorii. Mai mult, considerăm că pacienții cu BPOC ar trebui incluși în studiile randomizate, controlate, care evaluează tratamentele pentru COVID-19 și că trebuie prezentate analize ale rezultatelor din acest subgrup.

## ASPECTE IMPORTANTE PRIVIND MANAGEMENTUL PACIENȚILOR CU BPOC, SUSPECTAȚI SAU CONFIRMAȚI CU COVID-19

### TESTARE PENTRU SARS-COV-2

- Test PCR din secrețiile nazale/salivă dacă apar simptome respiratorii noi sau agravate, febră și/sau oricare dintre simptomele care pot fi asociate COVID

### ALTE INVESTIGAȚII

- Evitarea spirometriei, cu excepția cazului în care este esențială
- Luarea în considerare a examenului TC pentru pneumonia asociată COVID-19 și pentru a exclude alte diagnostice, de ex., pneumonie eozinofilică
- Evitarea bronhoscopiei, cu excepția cazului în care este esențială
- Evaluarea pentru identificarea infecțiilor asociate

### FARMACOTERAPIA ÎN BPOC

- Asigurarea unei cantități corespunzătoare de medicamente
- Continuarea terapiei de întreținere fără modificări, inclusiv CSI
- Utilizarea antibioticelor și corticosteroizilor orali conform recomandărilor pentru exacerbari
- Evitarea nebulizării atunci când este posibil

### TERAPIA NON-FARMACOLOGICĂ ÎN BPOC

- Menținerea activității fizice în funcție de posibilități

### STRATEGII DE PROTECȚIE

- Respectarea măsurilor generale de control al infecțiilor
- Respectarea distanțării sociale
- Purtarea măștilor de protecție

### TERAPIA ÎN COVID-19

- Utilizarea corticosteroizilor sistemici și remdesivir conform recomandărilor pentru pacienții cu COVID-19
- Utilizarea HFNT sau VNI în cazurile cu insuficiență respiratorie, dacă este posibil
- Utilizarea metodelor de ventilație mecanică invazivă dacă apare eșecul HFNT sau VNI
- Reabilitare post-COVID-19
- Asigurarea unei monitorizări corespunzătoare post-COVID-19

TABELUL 7.2

## EXACERBĂRILE BPOC

Prevenirea și tratamentul exacerbărilor sunt obiective importante în managementul BPOC (**Capitolul 4**). Infecția COVID-19 a cauzat obstacole noi în prevenirea și controlul exacerbărilor, inclusiv<sup>19</sup> accesul limitat la tratament din cauza consumului pentru pacienții cu COVID-19 fără BPOC, întreruperi în lanțurile globale de aprovizionare și incapacitatea pacienților de a-și permite medicamente din cauza dificultăților economice asociate pandemiei.<sup>19</sup> În schimb, pe măsură ce țările au intrat în starea de urgență și activitățile industriale s-au oprit, emisiile poluante s-au redus semnificativ și calitatea aerului s-a îmbunătățit.<sup>92</sup> Este posibil ca acest aspect să fi contribuit la reducerea raportată a internărilor pentru BPOC în timpul pandemiei COVID-19.<sup>20,21</sup>

Coronavirusurile se numără printre virusurile respiratorii care determină apariția exacerbărilor BPOC.<sup>93</sup> Cu toate acestea, oricare dintre pacienții cu BPOC și infecție cu SARS-CoV-2 care prezintă simptome respiratorii și necesită modificări ale terapiei de întreținere se poate încadra în definiția unei exacerbari (**Capitolul 5**). Diferențierea simptomelor unei exacerbari tipice față de cele ale infecției COVID-19 poate fi extrem de dificilă, deoarece multe

se suprapun. Dacă se suspectează infecția COVID-19, atunci trebuie efectuată testarea RT-PCR. Dacă se confirmă COVID-19, atunci tratamentul pentru infecția COVID-19 trebuie efectuat indiferent de prezența BPOC.

Infecția cu SARS-CoV-2 determină apariția unui tipar distinct de modificări fiziopatologice, inclusiv leziuni vasculare, pneumonită asociată cu hipoxemie, coagulopatie, inflamație sistemică la un nivel crescut („furtună de citokine”) și afectare multiplă de organ.<sup>94,95</sup> Aceste caracteristici sunt foarte diferite față de exacerbările tipice din BPOC.<sup>96</sup> Totuși, infecția cu SARS-CoV-2 poate semăna cu o exacerbare a BPOC. Febra, anorexia, mialgiile și simptomele gastro-intestinale sunt raportate mai frecvent în COVID-19 decât în exacerbările BPOC, în timp ce producția de spută este mai rar întâlnită. Limfopenia este o caracteristică frecventă a infecției cu SARS-CoV-2.<sup>53,97</sup> Pacienții cu BPOC și COVID-19 au raportat simptome mai severe de fatigabilitate, dispnee și diaree decât cei fără BPOC.<sup>48</sup>

Pacienții cu limfopenie, trombocitopenie, valori crescute de dimeri-D, proteină C reactivă (PCR), procalcitonină, creatinin kinază, transaminaze, creatinină și lactat dehidrogenază (LDH) asociate COVID-19 au risc mai mare pentru o evoluție nefavorabilă.<sup>98</sup> Nu există niciun motiv pentru a suspecta că acest lucru este diferit la pacienții cu BPOC cu COVID-19 (**Figura 7.1**).

### Corticosteroizi sistemici

Au fost formulate atenționări cu privire la utilizarea pe scară largă a corticosteroizilor sistemici la pacienții cu COVID-19.<sup>99,100</sup> Studiile observaționale la pacienții cu SARS și MERS nu au raportat nicio asociere între corticosteroizii sistemici (adesea în doze mari) și îmbunătățirea supraviețuirii, dar au sugerat că tratamentul cu corticosteroizi a cauzat reacții adverse, inclusiv osteonecroză și clearance viral redus.<sup>101-104</sup> Recomandările OMS nu au favorizat utilizarea de rutină a corticosteroizilor în COVID-19 la începutul pandemiei, cu excepția a două situații clinice: sindromul de detresă respiratorie la adulți (ARDS) și exacerbările BPOC, fiind recunoscută o indicație specifică pentru corticosteroizii sistemici.<sup>105</sup>

Rezultatele unui studiu randomizat amplu la pacienții spitalizați cu COVID-19 au arătat că tratamentul cu dexametazonă 6 mg/kg pe o perioadă de până la 10 zile a redus mortalitatea la pacienții care au primit ventilație mecanică invazivă sau doar oxigenoterapie.<sup>91</sup> Un studiu observațional de mici dimensiuni a raportat că utilizarea metilprednisolonului a fost asociată cu creșterea supraviețuirii la pacienții cu COVID-19 și ARDS.<sup>106</sup> Studiile ulterioare au arătat, de asemenea, beneficiile glucocorticoizilor sistemici asupra reducerii mortalității la 28 de zile la pacienții cu pneumonie asociată COVID-19, în special la cei care nu primesc ventilație mecanică invazivă sau suport vasopresor.<sup>107</sup>

Corticoterapia sistemică trebuie utilizată în exacerbările BPOC conform indicațiilor standard (**Capitolul 5**), indiferent dacă există sau nu dovezi ale infecției cu SARS-CoV-2, deoarece nu sunt disponibile dovezi că această abordare modifică sensibilitatea la infecția cu SARS-CoV-2 sau agravează evoluția clinică (**Figura 7.1**).

### Antibiotice

Tratamentul cu antibiotice pentru exacerbarea BPOC este indicat dacă sunt prezente cel puțin două dintre cele trei simptome cardinale, inclusiv purulența crescută a sputei sau dacă pacientul necesită ventilație mecanică (**Capitolul 5**).

Nu au fost raportate frecvent infecții bacteriene concomitente la pacienții cu COVID-19.<sup>108</sup> Totuși, riscul de co-infecție crește odată cu severitatea COVID-19. Infecțiile bacteriene au fost detectate prin testarea PCR multiplex în până la 46% din probele recoltate la o cohortă mică de pacienți cu COVID-19 spitalizați într-o unitate de terapie intensivă.<sup>109</sup> Diagnosticul co-infecției la pacienții cu COVID-19 poate fi dificilă, în special în cazul pacienților aflați în stare critică, deoarece caracteristicile clinice, biomarkerii și datele imagistice pot fi inutile. În practică, celor mai mulți pacienți spitalizați, în special celor în stare gravă, li s-a prescris terapie empirică cu antibiotice.<sup>97,110</sup> Ghidul actual OMS recomandă antibiotice cu spectru larg la pacienții cu COVID-19 în stare gravă, conform ghidurilor locale/naționale și în infecțiile COVID-19 mai ușoare dacă există suspiciunea clinică a unei infecții bacteriene.<sup>105</sup> În absența unor studii specifice, aceste considerații generale s-ar putea aplica și pacienților cu BPOC infectați cu

Antibioticele trebuie utilizate în exacerbările BPOC în conformitate cu indicațiile obișnuite (**Capitolul 5**), indiferent dacă există sau nu dovezi ale infecției cu SARS-COV-2, mai ales că pacienții cu BPOC care au COVID-19 prezintă mai frecvent infecții bacteriene sau fungice asociate.<sup>48</sup>

---

## COMPLICAȚII PULMONARE ȘI EXTRA-PULMONARE

---

ARDS poate face parte din tabloul infecției COVID-19 și ar putea fi considerată complicație pulmonară majoră a COVID-19,<sup>111</sup> cu infecție virală în regiunile cu leziuni active care contribuie la menținerea leziunilor pulmonare heterogene în timp.<sup>112</sup> Unele raportări inițiale au sugerat că ARDS în acest context poate fi diferit de ARDS tipic.<sup>113,114</sup> Cu toate acestea, studiile ulterioare au sugerat că și în cazul pacienților cu ARDS clasic există grade variate ale severității afectării pulmonare<sup>115</sup> și există o suprapunere considerabilă între grupul de pacienți cu ARDS tipic și pacienții cu COVID-19.<sup>116,117</sup> Nu este clar dacă pe termen lung, consecințele acestei forme de ARDS diferă de leziunile fibrotice descrise anterior.<sup>118,119</sup>

Deși tractul respirator este principala țintă a COVID-19, afectarea extra-pulmonară este frecventă și contribuie la morbiditate, dizabilitate și mortalitate.<sup>96,120</sup> Pot apărea simptome renale, cardiace, nervoase, cutanate, hepatice și gastro-intestinale.<sup>121</sup> Rămâne însă neclar dacă aceste manifestări sunt cauzate direct de infecția cu SARS-CoV-2 sau de fenomene secundare, inclusiv un răspuns imun inadecvat sau exacerbant, angiopatie, diferite tratamente sau leziuni ischemice cauzate de afectarea funcției respiratorii. Afectiunile respiratorii concomitente, cum este BPOC, pot agrava aceste procese. Comparativ cu încărcătura virală pulmonară, au fost raportate niveluri mai scăzute de SARS-CoV-2 la nivel renal, hepatic, cardiac și cerebral,<sup>122</sup> sugerând implicarea secundară a acestor organe.

### Anticoagulare

COVID-19 s-a asociat cu un status de hipercoagulabilitate,<sup>51</sup> iar rata trombembolismului venos (TEV) atât la pacienții din unitatea de primiri urgențe cât și la cei spitalizați este de 2 până la 4 ori mai mare decât s-a anticipat, deși se utilizează profilaxie cu heparină cu greutate moleculară mică (HGMM) sau heparină nefracționată.<sup>123</sup> Pacienții cu BPOC prezintă deja un risc crescut de TEV<sup>124,125</sup> iar cei spitalizați cu COVID-19 ar trebui să primească tratament profilactic (**Figura 7.1**). Ca răspuns la ratele ridicate de trombembolism, în pofida profilaxiei, multe protocoale instituționale au adoptat strategii profilactice cu intensitate intermediară (adică HGMM de două ori pe zi în loc de administrarea o dată pe zi) sau crescută, cu doze similare celor terapeutice.<sup>126</sup> În general, HGMM este preferat față de heparina nefracționată pentru a reduce expunerea personalului medical, dar medicii clinicieni trebuie să urmeze ghidurile locale privind administrarea și alegerea medicamentului.

---

## SUPORT VENTILATOR PENTRU PACIENȚII CU BPOC ȘI PNEUMONIE ASOCIATĂ COVID-19

---

Prevalența insuficienței respiratorii hipoxice la pacienții cu COVID-19 este de aproximativ 19%.<sup>127</sup> Suportul ventilator a fost utilizat la până la 20% dintre pacienții care prezintă hipoxemie severă asociată COVID-19<sup>128</sup> și aproximativ 5% dintre pacienți necesită îngrijire în cadrul unității de primiri urgențe și măsuri avansate pentru asigurarea suportului respirator.<sup>129</sup> Pacienții care necesită suport ventilator prezintă un risc ridicat de mortalitate<sup>14,130</sup> iar BPOC crește riscul de insuficiență respiratorie și numărul de spitalizări în secția de terapie intensivă, conform raportărilor din unele studii.<sup>9,13</sup>

Există variații mari (2,3% până la 33%) în ratele raportate de utilizare a ventilației mecanice invazive (VMI) la pacienții spitalizați cu insuficiență respiratorie hipoxemică moderată și severă asociată COVID-19.<sup>131</sup> Acest aspect poate reflecta, parțial, anumite diferențe în utilizarea ventilației noninvazive (VNI) și terapiei nazale cu debit ridicat (HFNT),<sup>131</sup> posibil ca urmare a susținerii intubației rapide la începutul pandemiei din cauza îngrijorărilor legate de diseminarea virală.<sup>132,133</sup> Nu sunt disponibile date care să susțină aceste afirmații.<sup>134</sup>

Deși inițial au fost raportate rezultate mixte,<sup>135</sup> în prezent sunt disponibile mai multe studii care demonstrează că HFNT reduce semnificativ necesitatea intubației și VMI, deși cu efecte variabile asupra mortalității.<sup>136,137</sup> HFNT ar trebui preferat față de VNI în cazurile de insuficiență respiratorie acută hipoxemică în prezența oxigenoterapiei convenționale, întrucât rata de eșec poate fi mai scăzută.<sup>138-140</sup> De asemenea, în cazul pacienților hipoxemici neintubați se recomandă decubitul ventral.<sup>141</sup>

VNI reprezintă tratamentul standard la pacienții cu BPOC și insuficiență respiratorie acută (**Capitolul 5**). VNI poate fi benefică pentru tratamentul simptomelor respiratorii hipercapnice la pacienții cu BPOC, cu pneumonie asociată COVID-19, dar are, de asemenea, potențialul de a agrava leziunile pulmonare ca urmare a presiunilor transpulmonare crescute și a volumelor mari ale fluxului respirator.<sup>142</sup> Pacienții cu HFNT sau VNI necesită monitorizare intensă pentru identificarea unei eventuale agravări a simptomelor, care ar impune necesitatea intubării precoce și VMI cu abordarea unei strategii de protecție pulmonară, similară cu cea utilizată în alte forme de ARDS.<sup>143,144</sup> Valoarea PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> <150 mmHg poate constitui un indicator util pentru eșecul VNI și creșterea riscului de deces.<sup>145</sup>

Dovezile privind efectele oxigenării extracorporale cu membrană (ECMO) în COVID-19 sunt puține și provin din analize retrospective.<sup>131,146-150</sup> Indicațiile din COVID-19 sunt similare cu indicațiile pentru alte cauze de ARDS,<sup>151,152</sup> iar ECMO trebuie luată în considerare numai după ce alte strategii nu reușesc să atingă obiectivele de oxigenare sau ventilație.<sup>147,148,150</sup>

Generarea de aerosoli poate apărea atunci când se aplică orice formă de presiune sau flux suplimentar la nivelul căilor respiratorii superioare sau inferioare.<sup>153</sup> Datele privind dispersia aerosolilor prin utilizarea VNI sunt limitate și contradictorii<sup>80,153-155</sup>; totuși, personalul ar trebui să utilizeze echipamente de protecție individuală adecvate (EPI)<sup>140,156</sup> și filtre virale montate în orificiile de expirație ale dispozitivelor de ventilație invazive sau noninvazive. De asemenea, a fost sugerată utilizarea hotelor de izolare ca măsură suplimentară de reducere a expunerii personalului medical.<sup>157</sup>

---

## REABILITARE

---

Pacienții cu BPOC și COVID-19 prezintă un risc deosebit pentru status nutrițional deficitar și diminuarea musculaturii scheletice.<sup>158</sup> Prin urmare, tratamentul din timpul spitalizării trebuie să includă recomandări nutriționale și mobilizare precoce. Ventilația mecanică, sedarea și repausul prelungit la pat pot determina apariția tulburărilor de stres posttraumatic<sup>159</sup>, a tulburărilor respiratorii, cognitive și afectarea sănătății mentale, precum și scăderea condiției fizice.<sup>160,161</sup> Persoanele în vârstă și pacienții cu BPOC au risc mai mare pentru astfel de consecințe.<sup>162,163</sup>

Reabilitarea este recomandată tuturor pacienților cu BPOC și COVID-19, în special celor care au fost mai grav afectați sau au necesitat internarea în unitatea de terapie intensivă. Un grup de lucru internațional a recomandat inițierea precoce a măsurilor de reabilitare în timpul spitalizării și screeningul pentru identificarea caracteristicilor tratabile prin reabilitare în toate cazurile la externare și la 6-8 săptămâni după externarea pacienților cu COVID-19 în stadiu sever.<sup>164</sup>

---

## MONITORIZAREA PACIENȚILOR CU BPOC ȘI COVID-19

---

Aproximativ 30% dintre pacienții cu SARS sau MERS au prezentat după faza acută persistența modificărilor pulmonare și rezultate radiologice modificate, consistente cu afecțiunile pulmonare fibrotice.<sup>165,166</sup> Nu sunt încă disponibile studii pe termen lung privind urmărirea pacienților cu COVID-19 și nici recomandări pentru monitorizarea acestor pacienți<sup>143,167</sup>, astfel că urmărirea pacienților cu BPOC care au dezvoltat COVID-19 se bazează în continuare pe opinia și consensul experților. Intensitatea monitorizării depinde, în mod evident, de severitatea episodului de COVID-19.

Pacienții care prezintă o formă ușoară de COVID-19 trebuie monitorizați conform protocoalelor obișnuite utilizate pentru pacienții cu BPOC (**Capitolul 3**). Pacienții cu o formă moderată de COVID-19, incluzând spitalizare



și pneumonie, dar fără insuficiență respiratorie, trebuie monitorizați mai frecvent și cu o precizie mai mare decât pacienții obișnuiți cu BPOC, cu o atenție deosebită pentru identificarea necesității oxigenoterapiei.

Dacă modificările observate la radiografia toracică se mențin la externare, ar trebui luată în considerare o radiografie toracică, eventual examen TC la 6 luni până la 1 an. Complicațiile care apar în timpul/după COVID-19 necesită, de asemenea, monitorizare.

Pacienții cu BPOC prezintă un risc mai mare de apariție a unei forme severe de COVID-19<sup>143,168</sup> iar supraviețuitorii cu comorbidități multiple necesită frecvent spitalizare prelungită în unitatea de terapie intensivă.<sup>143</sup> Până când nu vor fi disponibile dovezi din studii prospective, persoanele cu BPOC care supraviețuiesc unei forme severe de COVID-19 ar trebui considerate cu risc crescut de a dezvolta „boală critică”<sup>169</sup> sau „boală critică cronică”,<sup>170</sup> o afecțiune heterogenă severă legată nu numai de episodul infecțios acut, dar și de afecțiunile subiacente prezente înaintea îmbolnăvirii severe.<sup>161</sup>

Sunt disponibile mai multe modele informative pentru managementul complet al pacienților care necesită îngrijire complexă, care sunt deja publicate și în curs de evaluare în cadrul asistenței medicale primare, iar acestea pot fi adaptate pentru implementare după COVID-19.<sup>171</sup>

Material protejat de copyright - a nu se copia sau distribui

---

# MONITORIZAREA LA DISTANȚĂ A PACIENȚILOR CU BPOC ÎN TIMPUL RESTRICȚIILOR ASOCIATE PANDEMIEI COVID-19

---

## Introducere

În timpul pandemiei COVID-19, Inițiativa Globală pentru Bronhopneumopatia Obstructivă Cronică (GOLD) recunoaște că este necesară dezvoltarea unor abordări noi pentru a interacționa cu pacienții cu BPOC. Consultațiile de la distanță sunt instrumente excelente pentru a minimiza riscul transmiterii coronavirusului și vor fi necesare în perioada următoare. Sistemele puse în aplicare pentru a facilita consultațiile la distanță ar trebui, de asemenea, să contribuie la creșterea eficienței și capacității sistemului de sănătate în viitor.

În acest scurt document, GOLD oferă recomandări pentru a sprijini interacțiunea la distanță cu pacienții cu BPOC care sunt de obicei consultați în sistemul de îngrijire primară sau secundară. Sunt incluse instrucțiuni privind i) pregătirea pentru consultul la distanță; ii) stabilirea agendei împreună cu pacientul și iii) pune la dispoziție un formular standardizat pentru monitorizarea pacienților cu BPOC în interacțiuni directe, telefonic sau într-un cadru virtual/online.

Principiile documentării medicale și ale buneii practici clinice ar trebui să se aplice întotdeauna: i) tratarea pacienților cu demnitate; ii) respectarea dreptului la intimitate și confidențialitate; iii) ascultarea nevoilor pacientului și acționarea în interesul acestora; și iv) formularea recomandărilor pe baza celor mai bune dovezi disponibile.

## Procesul de triaj și prioritizare

Triajul ar trebui să ajute la: a.) decizia unui consult la cabinet și nu la distanță (telefonic sau virtual/online) și b.) decizia de prioritizare a cazurilor.

Monitorizarea de la distanță poate fi luată în considerare în următoarele situații:

- ▶ Pacientul sau aparținătorul poate înțelege procesul și poate furniza informații în mod clar;
- ▶ Monitorizare de rutină a BPOC sau pentru o afecțiune cunoscută;
- ▶ Dosarele medicale și rezultatele testelor de laborator sunt accesibile profesioniștilor din domeniul sănătății;
- ▶ Este posibilă prescrierea și accesul la medicamente, iar monitorizarea după ridicarea prescripției poate fi programată, dacă este necesar.

Monitorizarea față în față ar trebui prioritizată în următoarele situații:

- ▶ Pacientul și aparținătorul au dificultăți în furnizarea de informații;
- ▶ Pacientul are nevoie de atenție imediată din cauza prezenței simptomelor medicale severe;
- ▶ Modificările simptomelor necesită o analiză pentru diagnosticul diferențial, impunând efectuarea unui examen fizic și/sau analizelor de laborator;
- ▶ Tratamentul poate fi administrat numai personal și nu poate fi administrat la domiciliu.

Prioritizarea consultațiilor la cabinet trebuie realizată în funcție de severitatea BPOC (povara simptomelor și riscul de exacerbare), prezentarea recentă la camera de gardă și/sau spitalizare, comorbiditățile semnificative asociate, vârsta și/sau dacă pacientul locuiește singur.

## Aspecte și instrucțiuni pentru monitorizarea la distanță în BPOC

Asigurați documentarea întregului consult (în scris) așa cum ați face în mod normal pentru o discuție la cabinet. Trebuie menționat faptul că este o monitorizare la distanță (telefonică sau virtuală/online) și trebuie specificat modul în care au fost obținute informațiile.

1. Inițiați consultul prin
  - a. Prezentarea dumneavoastră și, dacă este necesar, a altui profesionist din domeniul sănătății care este alături de dumneavoastră la momentul consultului (de ex., manager de caz, student, rezident etc.);
  - b. Identificarea persoanei cu care discutați (numele pacientului și data de naștere a acestuia) și obținerea consimțământului pacientului pentru consultul de monitorizare la distanță
  - c. Informarea pacientului despre pornirea difuzorului telefonului, dacă este cazul;
2. La începutul consultului
  - a. Verificați aspectele tehnice;
  - b. Întrebați pacientul dacă vă aude clar;
  - c. Explicați care sunt măsurile în cazul întreruperii conexiunii;
3. Explicați că acesta este un consult la distanță și prezentați motivele;
4. **Verificați dacă sunt alte persoane care ascultă conversația** și dacă pacientul își oferă consimțământul pentru prezența acestora
5. **Stabiliți agenda consultului** (agreați punctele care trebuie discutate, timpul alocat etc.)
6. **Efectuați consultul de monitorizare** utilizând instrucțiunile de mai jos din Formularul de monitorizare în BPOC și menținând atenția asupra problemelor principale semnalate de pacient;
7. Finalizați și sumarizați
  - a. Rugați pacientul să summarizeze discuția și problemele principale, repetați pentru a accentua eventualele planuri de acțiune sau intervenții convenite împreună cu pacientul (dacă există intervenții de efectuat la domiciliu);
  - b. Stabiliți o dată pentru următoarea monitorizare;
  - c. Agreați împreună cu pacientul momentul finalizării discuției.

# Formular de monitorizare în BPOC

Monitorizare față în față

Monitorizare telefonică

Monitorizare virtuală/online

Data: ZZ/LL/AAA		Diagnostic:		
<b>1. SIMPTOME INIȚIALE</b> – Dispnee într-o zi obișnuită: mMRC /4 Producție zilnică de spută: <input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/> da, culoare: Tuse regulată <input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/> da				
<b>Modificări recente ale simptomelor</b> <input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/> da Dacă da, de la ce dată: <input type="checkbox"/> Culoare spută: <input type="checkbox"/> Volum spută ↑ = ↓ <input type="checkbox"/> Dispnee ↑ = ↓ <input type="checkbox"/> Fatigabilitate ↑ = ↓ <input type="checkbox"/> Tuse ↑ = ↓ <input type="checkbox"/> Altele <input type="checkbox"/> Semne de hipercapnie CAT: /40		<b>Tratamentul de întreținere și aderența:</b> <input type="checkbox"/> BADSA <input type="checkbox"/> BADLA/ACDLA <input type="checkbox"/> BADLA <input type="checkbox"/> BADLA/CSI <input type="checkbox"/> ACDLA <input type="checkbox"/> CSI/BADLA/ACDLA <input type="checkbox"/> Altele: <b>Rx non-farmacologică:</b> O2: CPAP: BIPAP :		
<b>2. COVID-19</b> – Dacă pacientul are stare generală precară, verificați alte simptome: <input type="checkbox"/> Febră _____ <input type="checkbox"/> Iritație faringiană <input type="checkbox"/> Anosmie <input type="checkbox"/> Altele _____ Contact cu o persoană pozitivă COVID-19? <input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/> da Testat pentru COVID-19? <input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/> da Dacă da <input type="checkbox"/> pozitiv <input type="checkbox"/> negativ				
<b>3. PLAN DE ACȚIUNE SCRIS</b> – nu <input type="checkbox"/> da <input type="checkbox"/> Instrucțiuni și tratamente suplimentare: _____ Ultima dată când a fost utilizat (data): _____				
<b>4. SPITALIZĂRI RECENTE ȘI CONSULTURI LA CAMERA DE GARDĂ</b>				Comentarii:
Spital/UPU	Locație	Data	Durata	
<b>5. Măsurile de auto-îngrijire în BPOC (comportamente sănătoase) – integrate</b> (utilizate zilnic de pacient)? Mediu fără fum de țigară                      da    nu    nu știu Aderența la tratament                          da    nu    nu știu Prevenția/tratamentul exacerbărilor        da    nu    nu știu Controlul respirației                            da    nu    nu știu Managementul stresului                        da    nu    nu știu Activitate fizică și exerciții                  da    nu    nu știu Altele _____                                da    nu    nu știu Comentarii și ce trebuie să prioritizeze pacientul pe baza nevoilor acestuia:				
<b>6. PRINCIPALELE PROBLEME</b>				
1.	2.	3.		
<b>7. SUMAR, INTERVENȚII ȘI PLAN</b>				
(Numele și semnătura profesionistului din domeniul sănătății)				

### 1. Introducere

- a. Identificați datele, diagnosticele și dacă monitorizarea are loc față în față, telefonic sau la distanță.

### 2. Secțiunea 1 - simptome inițiale

- a. Verificați simptomele pacientului și dacă au existat modificări ale dispneei, tusei, volumului și culorii sputei (de la cel mai puțin purulent la cel mai purulent: mucus; mucopurulent; purulent).
- b. Identificați tratamentul farmacologic și non-farmacologic de întreținere și dacă pacientul respectă tratamentul conform prescrierii.

### 3. Secțiunea 2 - COVID-19

- a. Evaluați dacă pacientul prezintă simptome de COVID-19 și necesită testare. Păstrați la îndemână contactele locațiilor unde pacientul poate fi trimis pentru testare și tratament.
- b. Dacă pacientul a fost deja testat, aflați când vor fi obținute rezultatele sau dacă rezultatul a fost pozitiv sau negativ. Dacă este pozitiv, verificați dacă există un test ulterior planificat și la ce dată.
- c. Verificați dacă pacientul practică măsurile de precauție pentru COVID-19 (măști faciale, spălarea mâinilor, distanțare socială sau izolare, dacă este necesar).

### 4. Secțiunea 3 - plan de acțiune

- a. Descrieți dacă pacientul are deja un plan de acțiune scris. Consultați exemplul planului de acțiune din programul Living well with COPD [1]. Documentați dacă s-a realizat deja instruirea pentru aplicarea acestui plan de acțiune. Descrieți dacă planul de acțiune scris include o prescripție care se poate reînnoi automat sau dacă pacientul trebuie să apeleze la persoana de contact/ medic pentru a obține prescripția. Descrieți când a fost utilizat ultima dată și dacă a fost utilizat corespunzător.

### 5. Secțiunea 4 - spitalizări recente și consulturi la camera de gardă

- a. Notați spitalizările recente și vizitele la camera de gardă, datele și locațiile acestora.

### 6. Secțiunea 5 - măsuri de auto-îngrijire în BPOC

- a. Discutați despre fiecare dintre comportamentele de auto-îngrijire descrise în listă. Trebuie să acoperiți ceea ce este relevant pentru caracteristicile tratabile ale pacientului (dispnee și/sau exacerbare)
- [2]. Descrieți dacă pacientul a integrat aceste strategii în activitățile cotidiene (da), deloc (de exemplu, nu s-a discutat sau nu este aplicabil) sau dacă pacientul nu este sigur „Nu știu”.

### 7. Secțiunea 6 - probleme principale

- a. Identificați împreună cu pacientul principalele probleme discutate în timpul consultului. Pe durata consultului pot fi discutate până la maximum 3 subiecte. Evitați să acoperiți prea multe probleme într-o singură discuție.

### 8. Secțiunea 7 - sumar, intervenție și plan

- a. Finalizați discuția prin descrierea intervențiilor realizate în timpul consultului la distanță, a celor care urmează să fie puse în aplicare și convenite împreună cu pacientul, a planului de acțiune, inclusiv dacă pacientul trebuie să fie direcționat către alte servicii, alți profesioniști din domeniul sănătății etc. și stabiliți când va avea loc următorul consult (menționați dacă va fi în persoană sau la distanță).

## REFERINȚE

1. Mahase E. Covid-19: Increased demand for steroid inhalers causes „distressing” shortages. *BMJ* 2020; **369**: m1393.
2. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 2020; **181**(2): 271-80 e8.
3. Maes T, Bracke K, Brusselle GG. COVID-19, Asthma, and Inhaled Corticosteroids: Another Beneficial Effect of Inhaled Corticosteroids? *Am J Respir Crit Care Med* 2020; **202**(1): 8-10.
4. Leung JM, Yang CX, Tam A, et al. ACE-2 expression in the small airway epithelia of smokers and COPD patients: implications for COVID-19. *Eur Respir J* 2020; **55**(5): publicat online la data de 10/04/2020.
5. Peters MC, Sajuthi S, Deford P, et al. COVID-19-related Genes in Sputum Cells in Asthma. Relationship to Demographic Features and Corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; **202**(1): 83-90.
6. Streeck H, Schulte B, Kuemmerer B, et al. Infection fatality rate of SARS-CoV-2 infection in a German community with a super-spreading event. *medRxiv* 2020: 2020.05.04.20090076.
7. Rentsch CT, Kidwai-Khan F, Tate JP, et al. Covid-19 Testing, Hospital Admission, and Intensive Care Among 2,026,227 United States Veterans Aged 54-75 Years. *medRxiv* 2020: 2020.04.09.20059964.
8. de Lusignan S, Dorward J, Correa A, et al. Risk factors for SARS-CoV-2 among patients in the Oxford Royal College of General Practitioners Research and Surveillance Centre primary care network: a cross-sectional study. *Lancet Infect Dis* 2020; **20**(9): 1034-42.
9. Hippisley-Cox J, Young D, Coupland C, et al. Risk of severe COVID-19 disease with ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers: cohort study including 8.3 million people. *Heart* 2020; **106**(19): 1503-11.
10. Leung JM, Niikura M, Yang CWT, Sin DD. COVID-19 and COPD. *Eur Respir J* 2020; **56**(2).
11. Halpin DMG, Faner R, Sibila O, Badia JR, Agusti A. Do chronic respiratory diseases or their treatment affect the risk of SARS-CoV-2 infection? *Lancet Respir Med* 2020; **8**: 436-8.
12. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ* 2020; **369**: m1985.
13. Lippi G, Henry BM. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Respir Med* 2020; **167**: 105941.
14. Grasselli G, Greco M, Zanella A, et al. Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med* 2020; **180**(10): 1345-55.
15. Singh AK, Gillies CL, Singh R, et al. Prevalence of co-morbidities and their association with mortality in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2020: epub Jun 23.
16. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ* 2020; **369**: m1966.
17. Gupta S, Hayek SS, Wang W, et al. Factors Associated With Death in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019 in the US. *JAMA Intern Med* 2020: epub Jul 15.
18. Elbeddini A, Tayefehchamani Y. Amid COVID-19 pandemic: Challenges with access to care for COPD patients. *Res Social Adm Pharm* 2020: epub 2 Jun.
19. Press VG, Gershon AS, Scirba FC, Blagev DP. Concerns About Coronavirus Disease-Related Collateral Damage for Patients With COPD. *Chest* 2020; **158**(3): 866-8.
20. Berghaus TM, Karschnia P, Haberl S, Schwaiblmair M. Disproportionate decline in admissions for exacerbated COPD during the COVID-19 pandemic. *Respir Med* 2020: 106120.
21. Chan KPF, Ma TF, Kwok WC, et al. Significant reduction in hospital admissions for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in Hong Kong during coronavirus disease 2019 pandemic. *Respir Med* 2020; **171**: 106085.
22. World Health Organization. Smoking and COVID-19: Scientific Brief 30 iunie 2020; articol disponibil online la: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/smoking-and-covid-19> [accesat în octombrie 2020].
23. Fang Y, Zhang H, Xie J, et al. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. *Radiology* 2020; **296**(2): E115- E7.
24. Yue H, Zhang M, Xing L, et al. The epidemiology and clinical characteristics of co-infection of SARS-CoV-2 and influenza viruses in patients during COVID-19 outbreak. *J Med Virol* 2020; (1096-9071 (Electronic)): publicat online la data de 12 iunie.
25. Gousseff M, Penot P, Gallay L, et al. Clinical recurrences of COVID-19 symptoms after recovery: Viral relapse, reinfection or inflammatory rebound? *J Infect* 2020: S0163-4453(20)30454-0.
26. Mammen MJ, Sethi S. COPD and the microbiome. *Respirology* 2016; **21**(4): 590-9.
27. Khatiwada S, Subedi A. Lung microbiome and coronavirus disease 2019 (COVID-19): Possible link and implications. *Hum Microb J* 2020; **17**: 100073.
28. European Respiratory Society. Recommendation from ERS Group 9.1 (Respiratory function technologists/Scientists). Lung function testing during COVID-19 pandemic and beyond; document disponibil online la: <https://ers.app.box.com/s/zs1uu88wy51monr0ewd990itoz4tsn2h> [accesat în octombrie 2020].
29. American Thoracic Society. Pulmonary Function Laboratories: Advice Regarding COVID-19; articol disponibil online la: <https://www.thoracic.org/professionals/clinical-resources/disease-related-resources/pulmonary-function-laboratories.php> [accesat în octombrie 2020].

30. Martinez FJ, Mannino D, Leidy NK, et al. A New Approach for Identifying Patients with Undiagnosed Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; **195**(6): 748-56.
31. Jithoo A, Enright PL, Burney P, et al. Case-finding options for COPD: results from the Burden of Obstructive Lung Disease study. *Eur Respir J* 2013; **41**(3): 548-55.
32. Mahboub B, Alzaabi A, Soriano JB, et al. Case-finding of chronic obstructive pulmonary disease with questionnaire, peak flow measurements and spirometry: a cross-sectional study. *BMC Res Notes* 2014; **7**: 241.
33. Perez-Padilla R, Vollmer WM, Vazquez-Garcia JC, Enright PL, Menezes AM, Buist AS. Can a normal peak expiratory flow exclude severe chronic obstructive pulmonary disease? *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; **13**(3): 387-93.
34. Aggarwal AN, Gupta D, Jindal SK. The relationship between FEV1 and peak expiratory flow in patients with airways obstruction is poor. *Chest* 2006; **130**(5): 1454-61.
35. Pothirat C, Chaiwong W, Phetsuk N, et al. Peak expiratory flow rate as a surrogate for forced expiratory volume in 1 second in COPD severity classification in Thailand. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; **10**: 1213-8.
36. Llewellyn P, Sawyer G, Lewis S, et al. The relationship between FEV1 and PEF in the assessment of the severity of airways obstruction. *Respirology* 2002; **7**(4): 333-7.
37. Jackson H, Hubbard R. Detecting chronic obstructive pulmonary disease using peak flow rate: cross sectional survey. *BMJ* 2003; **327**(7416): 653-4.
38. Carpenter DM, Jurdi R, Roberts CA, Hernandez M, Horne R, Chan A. A Review of Portable Electronic Spirometers: Implications for Asthma Self-Management. *Curr Allergy Asthma Rep* 2018; **18**(10): 53.
39. Ramos Hernandez C, Nunez Fernandez M, Pallares Sanmartin A, et al. Validation of the portable Air-Smart Spirometer. *PLoS One* 2018; **13**(2): e0192789.
40. Wahidi MM, Lamb C, Murgu S, et al. American Association for Bronchology and Interventional Pulmonology (AABIP) Statement on the Use of Bronchoscopy and Respiratory Specimen Collection in Patients With Suspected or Confirmed COVID-19 Infection. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2020; **27**(4): e52-e4.
41. Wahidi MM, Shojaee S, Lamb CR, et al. The Use of Bronchoscopy During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic: CHEST/AA-BIP Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2020; **158**(3): 1268-81.
42. Wong HYF, Lam HYS, Fong AH, et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. *Radiology* 2020; **296**(2): E72-E8.
43. Rubin GD, Ryerson CJ, Haramati LB, et al. The Role of Chest Imaging in Patient Management during the COVID-19 Pandemic: A Multinational Consensus Statement from the Fleischner Society. *Radiology* 2020; **296**(1): 172-80.
44. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutierrez-Ocampo E, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis* 2020; **34**: 101623.
45. Kulkarni S, Down B, Jha S. Point-of-care lung ultrasound in intensive care during the COVID-19 pandemic. *Clin Radiol* 2020; **75**(9): 710 e1- e4.
46. Inui S, Fujikawa A, Jitsu M, et al. Chest CT Findings in Cases from the Cruise Ship "Diamond Princess" with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiology: Cardiothoracic Imaging* 2020; **2**(2): e200110.
47. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezahezad A. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients. *AJR Am J Roentgenol* 2020; **215**(1): 87-93.
48. Wu F, Zhou Y, Wang Z, et al. Clinical characteristics of COVID-19 infection in chronic obstructive pulmonary disease: a multi-center, retrospective, observational study. *J Thorac Dis* 2020; **12**(5): 1811-23.
49. Tittaferante S, Gupta R, Kim V, Temple University C-RG. Thoracic Computed Tomography Features of Coronavirus Disease 2019 Patients with Emphysema. *Chronic Obstr Pulm Dis* 2020; **7**(3): 290-6.
50. Mossa-Basha M, Meltzer CC, Kim DC, Tuite MJ, Kolli KP, Tan BS. Radiology Department Preparedness for COVID-19: Radiology Scientific Expert Review Panel. *Radiology* 2020; **296**(2): E106-E12.
51. Han H, Yang L, Liu R, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med* 2020; **58**(7): 1116-20.
52. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, et al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic. *J Am Coll Cardiol* 2020; **75**(18): 2352-71.
53. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; **382**(18): 1708-20.
54. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2020; **18**(5): 1094-9.
55. Llitjos JF, Leclerc M, Chochois C, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost* 2020; **18**(7): 1743-6.
56. Helms J, Tacquard C, Severac F, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2020; **46**(6): 1089-98.
57. Esposito S, Principi N, Leung CC, Migliori GB. Universal use of face masks for success against COVID-19: evidence and implications for prevention policies. *Eur Respir J* 2020; **55**(6): publicat online în iunie.
58. Long Y, Hu T, Liu L, et al. Effectiveness of N95 respirators versus surgical masks against influenza: A systematic review and meta-analysis. *J Evid Based Med* 2020; **13**(2): 93-101.
59. American College of Chest Physicians, American Lung Association, American Thoracic Society, COPD Foundation. Joint Statement on Importance of Patients with Chronic Lung Disease Wearing Facial Coverings During COVID-19 Pandemic [accesat în

- octombrie 2020]. <https://www.chestnet.org/News/Press-Releases/2020/07/Joint-Statement-on-Importance-of-Facial-Coverings>.
60. Kyung SY, Kim Y, Hwang H, Park JW, Jeong SH. Risks of N95 Face Mask Use in Subjects With COPD. *Respir Care* 2020; **65**(5): 658-64.
  61. Samannan R, Holt G, Calderon-Candelario R, Mirsaeidi M, Campos M. Effect of Face Masks on Gas Exchange in Healthy Persons and Patients with COPD. *Ann Am Thorac Soc* 2020: publicat online la data de 2 octombrie.
  62. Perencevich EN, Diekema DJ, Edmond MB. Moving Personal Protective Equipment Into the Community: Face Shields and Containment of COVID-19. *JAMA* 2020; **323**(22): 2252-3.
  63. US Centers for Disease Control. Considerations for Wearing Masks. Help Slow the Spread of COVID-19. Articol disponibil online la: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/cloth-face-cover-guidance.html> [accesat în octombrie 2020]. 2020.
  64. Ergan B, Akgun M, Pacilli AMG, Nava S. Should I stay or should I go? COPD and air travel. *Eur Respir Rev* 2018; **27**(148): 180030.
  65. Tran K, Cimon K, Severn M, Pessoa-Silva CL, Conly J. Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: a systematic review. *PLoS One* 2012; **7**(4): e35797.
  66. Neufeld Z, Khataee H, Czirok A. Targeted adaptive isolation strategy for COVID-19 pandemic. *Infect Dis Model* 2020; **5**: 357-61.
  67. SSHAP. Considerations and principles for shielding people at high risk of severe outcomes from COVID-19 (aprilie 2020). Articol disponibil online la: <https://www.ids.ac.uk/publications/considerations-and-principles-for-shielding-people-at-high-risk-of-severe-outcomes-from-covid-19-april-2020/> [accesat în octombrie 2020].
  68. Tal-Singer R, Crapo JD. COPD at the Time of COVID-19: A COPD Foundation Perspective. *Chronic Obstr Pulm Dis* 2020; **7**(2): 73-5.
  69. Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, et al. Symptom Duration and Risk Factors for Delayed Return to Usual Health Among Outpatients with COVID-19 in a Multistate Health Care Systems Network - United States, martie-iunie 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; **69**(30): 993-8.
  70. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, Buxton M, Husain L. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ* 2020; **370**: m3026.
  71. Carfi A, Bernabei R, Landi F, Gemelli Against C-P-ACSG. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA* 2020; **324**(6): 603-5.
  72. Singanayagam A, Glanville N, Girkin JL, et al. Corticosteroid suppression of antiviral immunity increases bacterial loads and mucus production in COPD exacerbations. *Nat Commun* 2018; **9**(1): 2229.
  73. Skevaki CL, Christodoulou I, Spyridaki IS, et al. Budesonide and formoterol inhibit inflammatory mediator production by bronchial epithelial cells infected with rhinovirus. *Clin Exp Allergy* 2009; **39**(11): 1700-10.
  74. Thomas BJ, Porritt RA, Hertzog PJ, Bardin PG, Tate MD. Glucocorticosteroids enhance replication of respiratory viruses: effect of adjuvant interferon. *Sci Rep* 2014; **4**: 7176.
  75. Yamaya M, Nishimura H, Deng X, et al. Inhibitory effects of glycopyrronium, formoterol, and budesonide on coronavirus HCoV-229E replication and cytokine production by primary cultures of human nasal and tracheal epithelial cells. *Respir Investig* 2020; **58**(3): 155-68.
  76. Halpin DMG, Singh D, Hadfield RM. Inhaled corticosteroids and COVID-19: a systematic review and clinical perspective. *Eur Respir J* 2020; **55**(5): publicat online la data de 7 mai.
  77. Schultze A, Walker AJ, MacKenna B, et al. Inhaled corticosteroid use and risk COVID-19 related death among 966,461 patients with COPD or asthma: an OpenSAFELY analysis. *Lancet Respir Med* 2020.
  78. Singh D, Halpin DMG. Inhaled corticosteroids and COVID-19-related mortality: confounding or clarifying? *Lancet Respir Med* 2020: epub Sep 24.
  79. O'Neil CA, Li J, Leavey A, et al. Characterization of Aerosols Generated During Patient Care Activities. *Clin Infect Dis* 2017; **65**(8): 1335-41.
  80. Simonds AK, Hanak A, Chatwin M, et al. Evaluation of droplet dispersion during non-invasive ventilation, oxygen therapy, nebuliser treatment and chest physiotherapy in clinical practice: implications for management of pandemic influenza and other airborne infections. *Health Technol Assess* 2010; **14**(46): 131-72.
  81. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* 2020; **382**(16): 1564-7.
  82. Heinzerling A, Stuckey MJ, Scheuer T, et al. Transmission of COVID-19 to Health Care Personnel During Exposures to a Hospitalized Patient - Solano County, California, February 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; **69**(15): 472-6.
  83. Tashkin DP, Barjaktarevic IZ. Nebulized Treatments and the Possible Risk of Coronavirus Transmission: Where Is the Evidence? *Chronic Obstr Pulm Dis* 2020; **7**(3): 136-8.
  84. Respiratory Care Committee of Chinese Thoracic S. [Expert consensus on preventing nosocomial transmission during respiratory care for critically ill patients infected by 2019 novel coronavirus pneumonia]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2020; **43**(4): 288-96.
  85. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2020 Report. <http://www.goldcopd.org/>.
  86. Salisbury H. Helen Salisbury: How will we run flu clinics in a pandemic? *BMJ* 2020; **370**: m3033.



87. Demeyer H, Louvaris Z, Frei A, et al. Physical activity is increased by a 12-week semiautomated telecoaching programme in patients with COPD: a multicentre randomised controlled trial. *Thorax* 2017; **72**(5): 415-23.
88. American Thoracic Society. Assembly on Pulmonary Rehabilitation. Guidance for re-opening pulmonary rehabilitation programs. 2020. <https://www.thoracic.org/members/assemblies/assemblies/pr/resources/ats-pr-assembly-re-opening-pr-document-final.pdf> (accesat în octombrie 2020).
89. Nield M, Hoo GW. Real-time telehealth for COPD self-management using Skype. *COPD* 2012; **9**(6): 611-9.
90. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med* 2020: NEJ-Moa2007764.
91. Recovery Collaborative Group, Horby P, Lim WS, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med* 2020: publicat online la data de 17 iulie.
92. Muhammad S, Long X, Salman M. COVID-19 pandemic and environmental pollution: A blessing in disguise? *Sci Total Environ* 2020; **728**: 138820.
93. Hewitt R, Farne H, Ritchie A, Luke E, Johnston SL, Mallia P. The role of viral infections in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Thorax* 2016; **71**(2): 158-74.
94. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med* 2020; **383**(2): 120-8.
95. Calabrese F, Pezzuto F, Fortarezza F, et al. Pulmonary pathology and COVID-19: lessons from autopsy. The experience of European Pulmonary Pathologists. *Virchows Arch* 2020; **477**(3): 359-72.
96. Wedzicha JA, Singh R, Mackay AJ. Acute COPD exacerbations. *Clin Chest Med* 2014; **35**(1): 157-63.
97. Argenziano MG, Bruce SL, Slater CL, et al. Characterization and clinical course of 1000 patients with coronavirus disease 2019 in New York: retrospective case series. *BMJ* 2020; **369**: m1996.
98. Malik P, Patel U, Mehta D, et al. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis. *BMJ Evid Based Med* 2020: publicat online la data de 15 septembrie.
99. Shang L, Zhao J, Hu Y, Du R, Cao B. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. *Lancet* 2020; **395**(10225): 683-4.
100. Dagens A, Sigfrid L, Cai E, et al. Scope, quality, and inclusivity of clinical guidelines produced early in the covid-19 pandemic: rapid review. *BMJ* 2020; **369**: m1936.
101. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, et al. Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; **197**(6): 757-67.
102. Lee N, Allen Chan KC, Hui DS, et al. Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated Coronavirus RNA concentrations in adult patients. *J Clin Virol* 2004; **31**(4): 304-9.
103. Lee N, Chan PK, Hui DS, et al. Viral loads and duration of viral shedding in adult patients hospitalized with influenza. *J Infect Dis* 2009; **200**(4): 492-500.
104. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet* 2020; **395**(10223): 473-5.
105. World Health Organization. Clinical management of COVID-19. Interim guidance 27 mai 2020; document disponibil online la: <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19> [accesat în octombrie 2020].
106. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020; **180**(7): 934-43.
107. World Health Organization Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies Working Group, Sterne JAC, Murthy S, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA* 2020; **324**(13): 1330-41.
108. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, et al. Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: A rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clin Infect Dis* 2020: ciaa530.
109. Verroken A, Scohy A, Gerard L, Wittebole X, Collienne C, Laterre PF. Co-infections in COVID-19 critically ill and antibiotic management: a prospective cohort analysis. *Crit Care* 2020; **24**(1): 410.
110. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; **395**(10229): 1054-62.
111. Jiang DH, McCoy RG. Planning for the Post-COVID Syndrome: How Payers Can Mitigate Long-Term Complications of the Pandemic. *J Gen Intern Med* 2020; **35**(10): 3036-9.
112. Borczuk AC, Salvatore SP, Seshan SV, et al. COVID-19 pulmonary pathology: a multi-institutional autopsy cohort from Italy and New York City. *Mod Pathol* 2020; **33**(11): 2156-68.
113. Gattinoni L, Chiumello D, Rossi S. COVID-19 pneumonia: ARDS or not? *Crit Care* 2020; **24**(1): 154.
114. Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, Busana M, Rossi S, Chiumello D. COVID-19 Does Not Lead to a „Typical” Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; **201**(10): 1299-300.
115. Panwar R, Madotto F, Laffey JG, Van Haren FMP, Investigators LS, the ETG. Compliance Phenotypes in Early ARDS Before the COVID-19 Pandemic. *Am J Respir Crit Care Med* 2020.
116. Brault C, Zerbib Y, Kontar L, et al. COVID-19 Versus non-COVID-19-related Acute Respiratory Distress Syndrome: Differences and Similarities. *Am J Respir Crit Care Med* 2020.
117. Grieco DL, Bongiovanni F, Chen L, et al. Respiratory physiology of COVID-19-induced respiratory failure compared to ARDS of other etiologies. *Crit Care* 2020; **24**(1): 529.

118. Lechowicz K, Drozdal S, Machaj F, et al. COVID-19: The Potential Treatment of Pulmonary Fibrosis Associated with SARS-CoV-2 Infection. *J Clin Med* 2020; **9**(6): 1917.
119. Rimmelink M, De Mendonca R, D'Haene N, et al. Unspecific post-mortem findings despite multiorgan viral spread in COVID-19 patients. *Crit Care* 2020; **24**(1): 495.
120. Palmer K, Monaco A, Kivipelto M, et al. The potential long-term impact of the COVID-19 outbreak on patients with non-communicable diseases in Europe: consequences for healthy ageing. *Aging Clin Exp Res* 2020; **32**(7): 1189-94.
121. Zaim S, Chong JH, Sankaranarayanan V, Harky A. COVID-19 and Multiorgan Response. *Curr Probl Cardiol* 2020; **45**(8): 100618.
122. Puelles VG, Lutgehetmann M, Lindenmeyer MT, et al. Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 2020; **383**(6): 590-2.
123. Dobesh PP, Trujillo TC. Coagulopathy, Venous Thromboembolism, and Anticoagulation in Patients with COVID-19. *Pharmacotherapy* 2020.
124. Ambrosetti M, Ageno W, Spanevello A, Salerno M, Pedretti RF. Prevalence and prevention of venous thromboembolism in patients with acute exacerbations of COPD. *Thromb Res* 2003; **112**(4): 203-7.
125. Kim V, Goel N, Gangar J, et al. Risk Factors for Venous Thromboembolism in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Chronic Obstr Pulm Dis* 2014; **1**(2): 239-49.
126. Paranjpe I, Fuster V, Lala A, et al. Association of Treatment Dose Anticoagulation With In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol* 2020; **76**(1): 122-4.
127. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020; **323**(13): 1239-42.
128. Qiu H, Tong Z, Ma P, et al. Intensive care during the coronavirus epidemic. *Intensive Care Med* 2020; **46**(4): 576-8.
129. Johns Hopkins University. Coronavirus Resource Center; resursă disponibilă online la: <https://coronavirus.jhu.edu> [accesat în octombrie 2020].
130. Schunemann HJ, Khabsa J, Solo K, et al. Ventilation Techniques and Risk for Transmission of Coronavirus Disease, Including COVID-19: A Living Systematic Review of Multiple Streams of Evidence. *Ann Intern Med* 2020; **173**(3): 204-16.
131. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA* 2020; **323**(16): 1574-81.
132. Namendys-Silva SA. Respiratory support for patients with COVID-19 infection. *Lancet Respir Med* 2020; **8**(4): e18.
133. Kluge S, Janssens U, Welte T, Weber-Carstens S, Marx G, Karagiannidis C. German recommendations for critically ill patients with COVID-19. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2020.
134. Cheung JC, Ho LT, Cheng JV, Cham EYK, Lam KN. Staff safety during emergency airway management for COVID-19 in Hong Kong. *Lancet Respir Med* 2020; **8**(4): e19.
135. Crimi C, Noto A, Cortegiani A, et al. Noninvasive respiratory support in acute hypoxemic respiratory failure associated with COVID-19 and other viral infections. *Minerva Anestesiol* 2020.
136. Patel M, Gangemi A, Marron R, et al. Use of High Flow Nasal Therapy to Treat Moderate to Severe Hypoxemic Respiratory Failure in COVID-19. *BMJ Open Respir Res* 2020; **7**: e000650.
137. Demoule A, Vieillard Baron A, Darmon M, et al. High-Flow Nasal Cannula in Critically Ill Patients with Severe COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; **202**(7): 1039-42.
138. Frat JP, Thille AW, Mercat A, et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med* 2015; **372**(23): 2185-96.
139. Ni YN, Luo J, Yu H, Liu D, Liang BM, Liang ZA. The effect of high-flow nasal cannula in reducing the mortality and the rate of endotracheal intubation when used before mechanical ventilation compared with conventional oxygen therapy and noninvasive positive pressure ventilation. A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med* 2018; **36**(2): 226-33.
140. Alhazzani W, Moller MH, Arabi YM, et al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Crit Care Med* 2020; **48**(6): e440-e69.
141. Telias I, Katira BH, Brochard L. Is the Prone Position Helpful During Spontaneous Breathing in Patients With COVID-19? *JAMA* 2020; **323**(22): 2265-7.
142. Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med* 2013; **369**(22): 2126-36.
143. Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020.
144. Fan E, Beitler JR, Brochard L, et al. COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: is a different approach to management warranted? *The Lancet Respiratory Medicine* 2020; **8**(8): 816-21.
145. Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Noninvasive Ventilation of Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. Insights from the LUNG SAFE Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; **195**(1): 67-77.
146. Ma X, Liang M, Ding M, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) in Critically Ill Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia and Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). *Med Sci Monit* 2020; **26**: e925364.
147. Bartlett RH, Ogino MT, Brodie D, et al. Initial ELSO Guidance Document: ECMO for COVID-19 Patients with Severe Cardiopulmonary Failure. *ASAIO J* 2020; **66**(5): 472-4.
148. MacLaren G, Fisher D, Brodie D. Preparing for the Most Critically Ill Patients With COVID-19: The Potential Role of Extracorporeal Membrane Oxygenation. *JAMA* 2020; **323**(13): 1245-6.

149. Ramanathan K, Antognini D, Combes A, et al. Planning and provision of ECMO services for severe ARDS during the COVID-19 pandemic and other outbreaks of emerging infectious diseases. *Lancet Respir Med* 2020; **8**(5): 518-26.
150. Shekar K, Badulak J, Peek G, et al. Extracorporeal Life Support Organization COVID-19 Interim Guidelines. *ASAIO J* 2020: 10.1097/MAT.0000000000001193.
151. Hamele M, Neumayer K, Sweney J, Poss WB. Always ready, always prepared-preparing for the next pandemic. *Transl Pediatr* 2018; **7**(4): 344-55.
152. Zochios V, Brodie D, Charlesworth M, Parhar KK. Delivering extracorporeal membrane oxygenation for patients with COVID-19: what, who, when and how? *Anaesthesia* 2020; **75**(8): 997-1001.
153. Li J, Fink JB, Ehrmann S. High-flow nasal cannula for COVID-19 patients: low risk of bio-aerosol dispersion. *Eur Respir J* 2020; **55**(5).
154. Raboud J, Shigayeva A, McGeer A, et al. Risk factors for SARS transmission from patients requiring intubation: a multicentre investigation in Toronto, Canada. *PLoS One* 2010; **5**(5): e10717.
155. Hautmann H, Gamarra F, Pfeifer KJ, Huber RM. Fiberoptic bronchoscopic balloon dilatation in malignant tracheobronchial disease: indications and results. *Chest* 2001; **120**(1): 43-9.
156. Pfeifer M, Ewig S, Voshaar T, et al. Position Paper for the State-of-the-Art Application of Respiratory Support in Patients with COVID-19. *Respiration* 2020; **99**(6): 521-42.
157. Shaw KM, Lang AL, Lozano R, Szabo M, Smith S, Wang J. Intensive care unit isolation hood decreases risk of aerosolization during noninvasive ventilation with COVID-19. *Can J Anaesth* 2020; **67**(10): 1481-3.
158. Schols AM, Broekhuizen R, Weling-Scheepers CA, Wouters EF. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr* 2005; **82**(1): 53-9.
159. Needham DM, Davidson J, Cohen H, et al. Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: report from a stakeholders' conference. *Crit Care Med* 2012; **40**(2): 502-9.
160. Needham DM, Feldman DR, Kho ME. The functional costs of ICU survivorship. Collaborating to improve post-ICU disability. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; **183**(8): 962-4.
161. Herridge MS, Chu LM, Matte A, et al. The RECOVER Program: Disability Risk Groups and 1-Year Outcome after 7 or More Days of Mechanical Ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; **194**(7): 831-44.
162. Griffith DM, Salisbury LG, Lee RJ, et al. Determinants of Health-Related Quality of Life After ICU: Importance of Patient Demographics, Previous Comorbidity, and Severity of Illness. *Crit Care Med* 2018; **46**(4): 594-601.
163. Holm SE, Mu K. Discharge Planning for the Elderly in Acute Care: The Perceptions of Experienced Occupational Therapists. *Physical & Occupational Therapy In Geriatrics* 2012; **30**(3): 214-28.
164. Spruit MA, Holland AE, Singh SJ, Tonia T, Wilson KC, Troosters T. COVID-19: Interim Guidance on Rehabilitation in the Hospital and Post-Hospital Phase from a European Respiratory Society and American Thoracic Society-coordinated International Task Force. *Eur Respir J* 2020: 2002197.
165. Hui DS, Joynt GM, Wong KT, et al. Impact of severe acute respiratory syndrome (SARS) on pulmonary function, functional capacity and quality of life in a cohort of survivors. *Thorax* 2005; **60**(5): 401-9.
166. Das KM, Lee EY, Singh R, et al. Follow-up chest radiographic findings in patients with MERS-CoV after recovery. *Indian J Radiol Imaging* 2017; **27**(3): 342-9.
167. Gandhi RT, Lynch JB, Del Rio C. Mild or Moderate Covid-19. *N Engl J Med* 2020.
168. Alqahtani JS, Oyelade T, Aldhahir AM, et al. Prevalence, Severity and Mortality associated with COPD and Smoking in patients with COVID-19: A Rapid Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2020; **15**(5): e0233147.
169. Hosey MM, Needham DM. Survivorship after COVID-19 ICU stay. *Nat Rev Dis Primers* 2020; **6**(1): 60.
170. Lamas D. Chronic critical illness. *N Engl J Med* 2014; **370**(2): 175-7.
171. Tracy CS, Bell SH, Nickell LA, Charles J, Upshur RE. The IMPACT clinic: innovative model of interprofessional primary care for elderly patients with complex health care needs. *Can Fam Physician* 2013; **59**(3): e148-55.
172. Bourbeau J, Nault D, Sedeno M. Action Plan from the Living Well with COPD series 2005. Disponibil la <https://www.livingwellwithcopd.com/en/copd-treatment.html> [accesat în octombrie 2020].

Material protejat de copyright - a nu se copia sau distribui

© 2020 Inițiativa Globală pentru Bronhopneumopatia Obstructivă Cronică, Inc.  
Vizitați pagina de internet GOLD la adresa [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org)

Descărcați acum aplicația pentru telefonul mobil!

