

Descrizione Medica

BPCO

*“...in latino spirare e spiritus (anima e spirito) hanno la stessa radice,
che poi ritroviamo nella parola ispirazione.
In greco psiche significa respiro e anche anima.
In sanscrito troviamo la parola atman,
passata alla moderna lingua indiana,
che risulta parente stretta del tedesco atmen →respirare.
In India una persona che ha raggiunto la perfezione viene chiamata Mahatma,
che significa letteralmente grande anima e anche grande respiro....”*

*Da Malattia e destino (Krankheit als Weg) di Thorwald Deteefsen, Rudiger
Dahlke, 1984*

1.1 Definizione.

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è una condizione clinica, prevedibile e progressiva, caratterizzata da tosse cronica produttiva per almeno tre mesi di due anni successivi con limitazione del flusso aereo (non completamente reversibile) e relativo stato infiammatorio polmonare anomalo provocato dalla sensibilità all'inalazione di agenti esterni (fumo di sigaretta, gas nocivi, eccetera). Possiamo aggiungere a la medesima definizione che la limitazione cronica al flusso d'aria, provocata dalla BPCO, può avvenire in parte dalle alterazioni strutturali dei bronchioli respiratori (bronchiolite ostruttiva) ed in parte dalla distruzione del parenchima polmonare (enfisema), di fatto più avanti in questo capitolo sarà evidenziato la progressione fisiopatologica e le comorbidità ad

essa associate. Rilevante rimane il fatto che anche se in un paziente viene diagnosticata la broncopneumopatia cronica ostruttiva a qualunque stadio, l'allontanamento dai fattori di rischio (fumo, fattori ambientali, eccetera) sarebbe il primo passo verso il miglioramento delle condizioni cliniche-patologiche, tuttavia se queste esposizioni dovessero continuare si avrebbe un peggioramento delle stesse condizioni con eventuali associazioni fisiopatologiche. A proposito dell'evoluzione fisiopatologica della BPCO, vediamo come le comorbidità di questa malattia si presentano sottoforma di numerosi effetti extra-polmonari i quali gravano sulla progressione e sullo stato di salute del singolo paziente così limitando la vita quotidiana. Vedremo progredire la BCPO in coesistenza con diverse malattie che condizioneranno in maniera negativa la prognosi, difatti basti pensare che i decessi dei pazienti affetti da BPCO avvengono prevalentemente a causa dalla comorbidità piuttosto che dalla malattia polmonare stessa (il 40-50% dei casi di morte è imputabile a cause cardiovascolari). Basandosi su questa considerazione si dovrà scegliere il trattamento adeguato solo dopo aver considerato attentamente queste significative comorbidità.

- Le comorbidità possono essere classificate come:

- 1) causali (malattie con fattori di rischio comuni, es. fumo, età);

- 2) complicanti (effetti sistemici della BPCO);

- 3) concorrenti (malattie croniche coesistenti senza relazione causale nota con la BPCO);

Tra le principali comorbidità troviamo: l'insufficienza cardiaca cronica, coronaropatia e infarto miocardico, vasculopatia periferica, embolia polmonare, aritmie, neoplasia polmonare, sindrome metabolica, diabete mellito, osteoporosi, depressione.

1.2 Epidemiologia e costi.

La broncopneumopatia cronica ostruttiva, malattia che coinvolge l'apparato respiratorio provoca intasamento persistente delle vie respiratorie (ostruzione), in particolare dei bronchi, tosse cronica, produzione di catarro e difficoltà nel respiro (dispnea). Esistono diversi fattori di rischio, sia individuali, che ambientali: il primo fattore di rischio, non a caso il più importante sotto questo aspetto, è il deficit di "α1-antitripsina", proteina prodotta dal fegato con funzione protettiva nei confronti dell'apparato polmonare; il secondo fattore, ma non per ordine di importanza, è quello del fumo di sigaretta sia diretto che passivo se l'esposizione è continua, e altri fattori come: polveri, sostanze chimiche, vapori, fumi irritanti all'interno dell'ambiente di lavoro, inquinamento atmosferico e infezioni respiratorie. Detto questo possiamo dichiarare, facendo riferimento dati statistici, che la BPCO è una delle principali cause di morbidità e mortalità nel mondo. Ovviamente però questi dati differiscono da paese a paese e anche tra diversi gruppi di una stessa nazione, altresì se i fattori di rischio rimangono gli stessi vale a dire quelli citati nella prima parte di questo paragrafo. Ma qual è la previsione nei prossimi decenni? La continua esposizione ai fattori di rischio e l'invecchiamento della popolazione che ruolo giocano nella BPCO? Analizziamo per prima i dati riguardanti la mortalità

causata dalla patologia in questione: per quanto riguarda le differenze statistiche tra i diversi paesi, c'è anche l'Europa secondo quanto descritto in una pubblicazione della Società Europea di Medicina Respiratoria (European Respiratory Society, ERS) del 1995. L'Organizzazione Mondiale della Sanità, secondo i dati redatti nel quinquennio che va dal 1993 al 1997, sembra sottolineare la variabilità di oscillazione che va dai 70 decessi su 100 000 abitanti in Ungheria ai meno 10 della Grecia su una fascia di popolazione maschile di età compresa tra i 35 e i 74 anni e dai circa 40 decessi della Scozia ai meno di 5 della Grecia, nella popolazione femminile. Paesi a confronto: come il Regno Unito vede un calo della BPCO rispetto a 25 anni fa, quando i livelli di consumo di tabacco erano molto alti in entrambi i sessi, ma negli ultimi 30 anni i dati di mortalità maschile per BPCO sono diminuiti, al contrario per la popolazione femminile che vede un costante aumento di mortalità. Ponendo in esame anche i decessi avvenuti in Italia, con causante di BPCO, si nota che dal 1980 al 1998 questi sono diminuiti del circa il 45% (FIG. 1) ; dati confermati da recenti studi Americani che evidenziano un calo del -1,7% tra il 1999 e il 2000. Per quanto riguarda il nostro paese e il calo avvenuto in questi 18 anni, si deve prendere in considerazione il fatto che al momento del decesso del paziente, affetto da BCPO, il certificato di morte tiene presente più le cause cardiovascolari, le quali rappresentano una delle comorbidità, che della BPCO stessa. Questa sottostima però è analoga agli altri paesi. La spiegazione alla stabilizzazione delle morti nel sesso maschile e nell'aumento del sesso femminile viene data dalla crescita esponenziale delle fumatrici che alzano così il

rischio di un accrescimento delle morti per BCPO nei prossimi anni come accadde in Giappone dove il tasso di mortalità per BPCO è rapidamente aumentato nell'ultimo decennio fino a raggiungere, nel 1999, il valore di 10,4 per 100 000 abitanti. Nella popolazione generale, tra i fattori correlati con un aumento del rischio di mortalità (o con una minore sopravvivenza) per BPCO, dati epidemiologici danesi hanno sottolineato il ruolo del volume espiratorio forzato nel primo secondo (FEV1); ad esempio, nei soggetti con FEV1 < 40% al momento della prima osservazione, solo il 28% è sopravvissuto per 5 anni dopo un ricovero ospedaliero. Analoga importanza è stata attribuita all'ipersecrezione cronica di muco che è risultata un significativo fattore di rischio per mortalità dovuta a complicanze infettive polmonari in soggetti con BPCO.

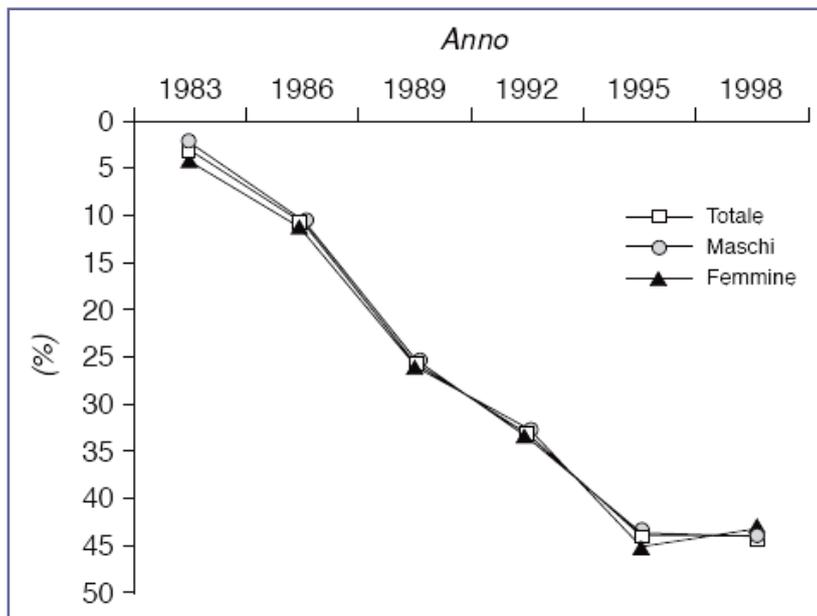


FIG. 1

Percentuale di decremento in Italia rispetto al 1980 su soggetti affetti da bronchite, asma ed enfisema. (cod. ICD IX, 490-493)

Analizzate i dati epidemiologici di mortalità approfondiamo quelli di morbosità : iniziamo con il dire che la BCPO rappresenta uno dei problemi socio-sanitari più importanti e costosi e le prospettive non sono di buon auspicio. Basti pensare che tra il 1985 ed il 1995 il numero di visite mediche per BPCO negli USA è aumentato da 9 a 16 milioni, mentre i ricoveri per BPCO nel 1995, negli USA, sono stati 500.000 con una spesa sanitaria di circa 15 miliardi di dollari.

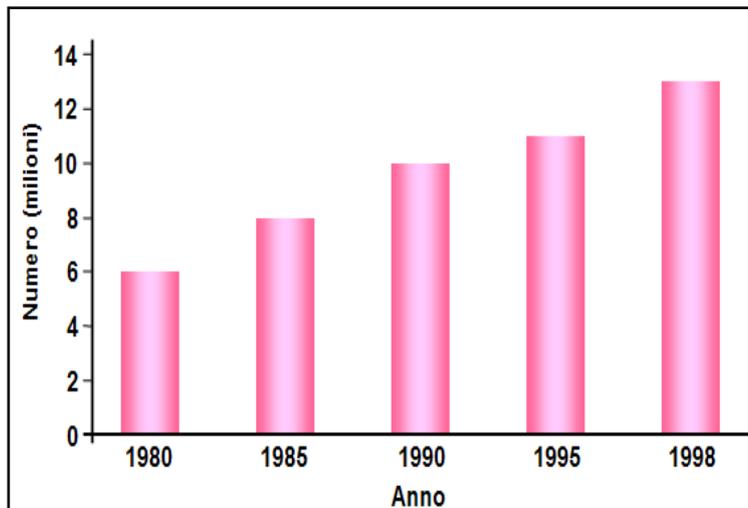


FIG. 2

Visite ambulatoriali per bronchite cronica o non specificata) in U.S.A.

Si riconoscono, per la BPCO, quattro stadi che aiutano a capire e definiscono le condizioni cliniche dei numerosi pazienti che si rivolgono agli ambulatori, pronto soccorso e ospedali per conoscere il proprio stato di gravità; grazie a queste numerose richieste si può stilare le misure della morbidità. Gli stadi di BCPO sono: stadio I: BPCO Lieve e Stadio II: BPCO Moderata; stadio III: BPCO Grave e Stadio IV: BPCO Molto Grave. La diagnosi dello stato del paziente e dello stadio della

malattia può essere attendibile al cento per cento? C'è da dire che a causa della mancata diagnosi, per non riconoscimento dei sintomi o mancata associazione degli stessi, nei primi due stadi la BPCO non viene inclusa nella cartella clinica del paziente tanto da influenzare i dati di morbilità. La mancata diagnosi e la non risposta al trattamento, della BPCO, può essere giustificata dal fatto che questi pazienti, che risultano già avanti con l'età, sono affetti da altre patologie croniche (p.es. malattie muscolo-scheletriche, diabete mellito) ben più conclamate e non inerenti alla BPCO stessa. Un altro errore durante la diagnosi può essere attribuita negli stadi III e IV della malattia, quando la morbilità della BPCO viene attribuita ad un'altra malattia concomitante. Ancora un altro fattore può essere quello della mancata ospedalizzazione di alcuni pazienti per mancanza di risorse o addirittura di posti letto. I vari studi fatti in Europa mostrano che il 4 al 6% delle persone visitate soffre di BPCO in forme rilevante con alterazioni funzionali di lieve entità. L'ISTAT nel nostro paese ha redatto i risultati degli studi compiuti tra il 1999 e il 2000 prendendo un campione di famiglie Italiane: persone affette da BPCO, insufficienza respiratoria o enfisema, è stata pari al 4,4% (4,8% negli uomini; 3,9% nelle donne). I tassi di prevalenza più elevati sono stati riscontrati nei soggetti di età superiore a 64 anni (totale 14,1%; maschi 18,3%; femmine 11,2%). Altra fonte di statistica in Italia è data dalle schede di dimissioni ospedaliere che vedono registrare il 126 927 dei casi codificato con DRG (*diagnosed related group*) 88, ossia: ossia pazienti affetti da BPCO comportando un totale di 1 159 995 giornate di degenza con una degenza media di 9,4 giorni. Altri studi invece,

provenienti dall'European White Book, risultano molto attendibili perché si basano sul numero medio di consulenze per malattie respiratorie in 19 Paesi della Comunità Europea: da qui risulta che nella maggior parte dei Paesi per BPCO superano di gran lunga quelle per le altre patologie toraco-polmonari. Negli Stati Uniti, nel 2000, ci sono state 8 milioni di visite ambulatoriali/ospedaliere per BPCO, 1.5 milioni di accessi al Pronto Soccorso e 673000 ricoveri. Altri metodi di calcolo come quello proveniente dall'Olanda che si basa su tavole attuariali, arriva a prevedere la proiezione della BPCO nel prossimo futuro (ins. 18) con stime che parlano di un cambiamento dimensionale della composizione della popolazione che causerà un aumento della prevalenza della BPCO in entrambi i sessi con punte nel 2015 del 3,3% nei maschi (nel 1994 era 2,1%) ed il 2,3% nelle femmine (ne 1994 era 1,0 %). L'abitudine al fumo avrà un'importanza notevole, visto il costante aumento di fumatori che si percepisce già da oggi, con l'aumento per le donne previsto per il 2,5% e un decremento per gli uomini che si aggirerà intorno al 2,9%. In questo studio si arriva anche a stimare l'incremento dei costi socio-sanitari, i quali aumenteranno del 90% e l'arrivo a questo spropositato aumento dei costi è dato dai fumatori. Questo studio vuole dimostrare che le cause principali di incremento di BPCO sono tutte imputabili allo spropositato uso di tabacco, specialmente a carico del sesso femminile e nell'invecchiamento della popolazione. Prendiamo in esame un altro studio che calcola il numero di anni di vita con disabilità (*Years of Living with Disability, YLD*) fatto dal Global Burden of Disease Study : vengono stimate 1.68 (1,8 % di tutti gli

YLD) di YLD ogni 1000 soggetti sofferenti di BPCO con un impatto maggiore verso i maschi 1,93% contro il 1,42% nelle femmine. Il sesso e il fumo risultano determinanti per lo sviluppo e per la progressione della BPCO. L'analisi spirometrica quanto è attendibile? Sicuramente come esame risulta essere un valido riscontro oggettivo, ma la variabilità all'interno di un campione di popolazione, può essere ampia in considerazione dei diversi criteri che le principali società scientifiche internazionali adottano per definire la presenza di ostruzione bronchiale. Per esempio, Viegi *et al* hanno dimostrato, in un campione di popolazione generale adulta di età maggiore di 25 anni, che il tasso di prevalenza dell'ostruzione delle vie aeree varia dall'11%, ottenuto applicando il criterio ERS (*European Respiratory Society*) , al 18% utilizzando il criterio definito "clinico" (criterio che alcuni anni più tardi è stato utilizzato per definire i gradi 1-4 del criterio GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*), fino al 40,4% considerando il criterio ATS (*American Thoracic Society*) pubblicato nel 1986.

LA BPCO, oltre ad essere una delle più importanti patologie a livello mondiale è anche una delle più costose, con costi diretti e (valore delle risorse dell'assistenza sanitaria volte alla diagnosi ed al controllo della malattia) ed indiretti (conseguenze economiche della disabilità, perdita di lavoro, mortalità prematura e costi per l'assistenza domiciliare o familiare). Questi costi sono così distribuiti in Europa e negli USA:

1. Europa → COSTI DIRETTI COMPLESSIVI MALATTIE RESPIRATORIE 6% del budget sanitario totale;
la BCPO dentro ai costi diretti complessivi è responsabile del 56% ossia 38,6 miliardi di euro;
2. Negli USA nel 2002 (valore delle risorse dell'assistenza sanitaria volte alla diagnosi ed al controllo della malattia) ed indiretti (conseguenze economiche della disabilità, perdita di lavoro, mortalità prematura e costi per l'assistenza domiciliare o familiare).

C'è da ricordare che il costo delle cure e la gravità della BPCO sono in stretta relazione inoltre la distribuzione dei costi aumenta con il progredire della malattia. Ovviamente i pazienti ospedalizzati sono coloro che fanno aumentare i costi della spesa sanitaria. I risultati del National Medical Expenditure Survey del 1987 rileva che le spese dei pazienti ospedalizzati e offerenti di BPCO erano 2.7 volte in più rispetto a quello dei degenti che non soffrivano di BPCO (5.409 dollari vs. 2.001 dollari). Mentre uno studio più attuale, 1992, sempre Statunitense redatto da "Medicare" il programma assicurativo sanitario del governo degli USA riportava che: per gli individui di età superiore ai 65 anni, le spese pro-capite annuali per persone con BPCO (8.482 dollari) sono risultate circa 2.5 volte più alte delle spese annuali per i soggetti senza BPCO (3.511 dollari). Qui riportiamo lo studio fatto dal periodico Focus, Notiziario dell'associazione Italiana Pazienti BPCO: *la BPCO è la causa di mortalità con il più rapido incremento nei paesi economicamente avanzati . l'OMS la situa al terzo posto delle cause di mortalità nei paesi sviluppati entro il 2020: un*

incremento più rapido del tumore al polmone, delle malattie cardiache e dell'ictus. Questa patologia ha raggiunto proporzioni epidemiche e si pensa che ne siano colpiti fino a 600 milioni di persone in tutto il mondo. Come sottolinea il Dott. N. Khaltayev (OMS, Programma per le malattie non trasmissibili): "La BPCO ha un impatto economico notevole in tutti i paesi del mondo e si prevede un aumento estremamente rapido della sua prevalenza. Secondo l'OMS le misure chiave da adottare per riuscire in futuro ad alleggerire il costo economico e umano della BPCO sono la riduzione dei fattori di rischio, una accresciuta conoscenza della malattia ed il miglioramento della diagnosi e del trattamento." Il fumo è il principale fattore di rischio e costituisce l'80- 90% delle probabilità di sviluppare la malattia⁶. Il crescente tasso di tabagismo ha aumentato enormemente il livello di prevalenza e di mortalità associate alla BPCO⁶. Questo scenario è destinato a continuare in quanto la BPCO insorge dopo 20-25 anni/pacchetto. Un anno/pacchetto corrisponde al consumo di 20 sigarette al giorno per un anno). Altri fattori di rischio sono alti livelli di inquinamento ed esposizione ad inquinanti atmosferici. Lo sviluppo di BPCO può anche essere dovuto a fattori genetici (alfa1 antitripsina). Anche se si è sempre ritenuto che la BPCO colpisca prevalentemente gli uomini, le stime attuali prevedono che in futuro più donne ne saranno affette a causa dell'aumento del numero delle fumatrici. Data la sua elevata prevalenza, la BPCO rappresenta un pesante costo socio-economico anche rispetto ad altre condizioni patologiche, in particolare ad altre malattie respiratorie⁷. Di solito il progredire della malattia induce esacerbazioni o

riacutizzazioni della condizione di base più frequenti e più gravi. In caso di riacutizzazione, che comprende sintomi a carico delle vie aeree inferiori come tosse, sibili e affanno (dispnea), il paziente si rivolge al proprio medico, o fa ricorso al pronto soccorso o viene ricoverato in ospedale, incidendo in tal modo sul costo sanitario della BPCO.

1.3 Fattori di rischio

È vero, la BPCO è una malattia che si scatena per cause derivante dall'ambiente esterno, ma

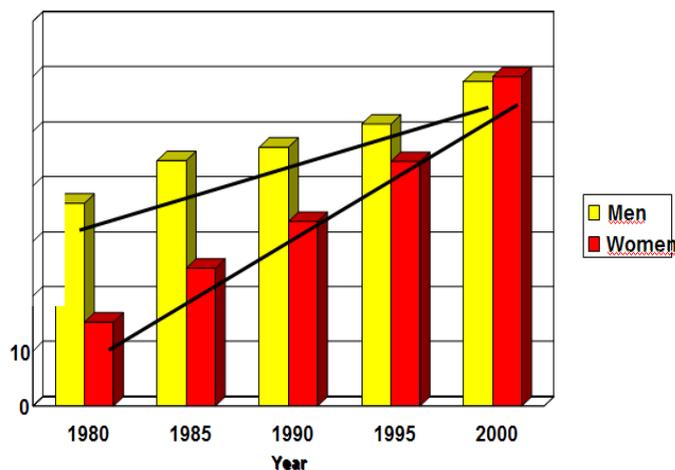


FIG 3

Confronto tra uomini e donne a rischio BPCO dal 1980 al 2000

allo stesso tempo dobbiamo prendere in considerazione anche il substrato sul quale questi fattori esterni agiscono; difatti non tutte le persone sviluppano questa malattia. Quindi successivamente divideremo le cause scatenanti di questa situazione morbosa in: fattori esogeni e fattori endogeni.

Fattori esogeni. Tra i fattori di rischio principale, si considera principalmente il tabagismo come causa principale dello sviluppo della BPCO. Ma i fumatori sviluppano tutti la BPCO? Si deve considerare che: il numero di sigarette fumate, l'età di inizio e gli anni di fumo trascorsi rappresentano gli aspetti fondamentali per determinare se questa abitudine è la causa o meno dell'instaurarsi della condizione morbosa. Rispondendo alla precedente domanda possiamo notare che non tutti i fumatori sviluppano la BPCO, ma solo una percentuale di questi, che varia dal 40 al 50%, mostrando sintomi o segni rilevanti; fattore genetico? Secondo uno studio Canadese dimostrano che l'abitudine al fumo ha un peso diverso nei due sessi, basti pensare che nel medesimo paese, dove si consuma tabacco da i tempi più antichi, risulta che: i fumatori di età compresa tra 35 e 64 anni, il rischio relativo di avere bronchite cronica è stato 3,72 (95% CI 1,61–8,56) nei maschi e 4,21 (95% CI 2,57-6,89) nelle femmine. Inoltre, nelle femmine è risultata superiore la quota di BPCO attribuibile al fumo di sigaretta (46,1% contro 31,4%)[41]. Interessante è anche vedere il progredire della malattia relativo all'aumento del consumo di tabacco con il passar del tempo, ossia l'aumento medio giornaliero di sigarette fumate. Rispetto ai non fumatori, i fumatori correnti mostrano un tasso di mortalità per BPCO pari a 12,7 volte. Inoltre, esso cresce all'aumentare della media giornaliera di sigarette fumate: nei fumatori di meno di 15 sigarette/die il tasso è pari a 8,6, mentre sale a 22,5 volte, quando si superano le 24 sigarette/die [44]. Altri test spirometrici, dimostrano che la funzione polmonare viene

drasticamente compromessa dall'abitudine al fumo e questa dimostrata dalla diminuzione annuale del FEV1 superiore alla norma, da 7 a 33 ml/anno fino ad arrivare a 200 ml/ anno in soggetti suscettibili. Quindi possiamo constatare che l'effetto dose/risposta, la quantità di fumo e il declino del FEV1 sono in stretta relazione nell'alterare la funzione polmonare 49-50-51.

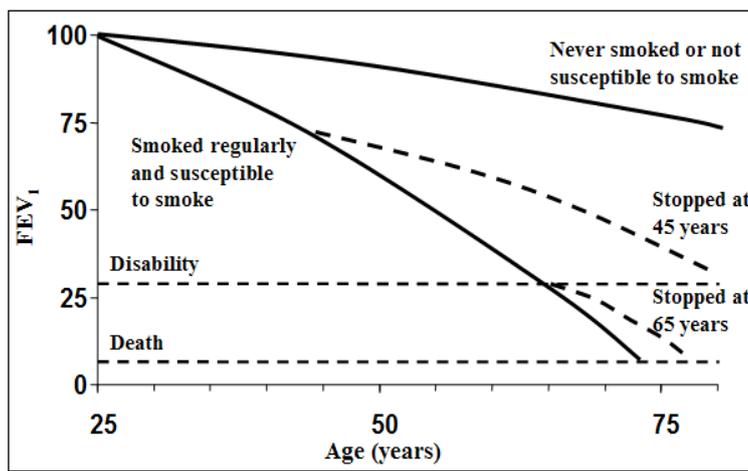


FIG. 4 Rischio di morte in soggetti fumatori

Vi sono anche altre cause scatenanti la BPCO, come l'inquinamento professionale o addirittura l'inquinamento chiamato: *indoor*. Si tratta della ripetuta inalazione di agenti nocivi provenienti dall'ambiente in cui si vive tutti i giorni e la cosa più considerevole è che ci si abitua e quindi l'esposizione diventa continua. Ma quali sono gli elementi dannosi? Tra questi elementi troviamo il carbone, biomassa che nei paesi in via di sviluppo (Asia, Africa) si usa come fonte di riscaldamento sia per cucinare in abitazioni con scarsa ventilazione; le vittime ogni anno, soprattutto donne e bambini sono milioni. Un altro elemento che al giorno d'oggi è parte integrante della nostra quotidianità è il fumo prodotto dalle auto ossia il gas ossidi d'azoto (NOx) e l'ozono derivato dall'azione

fotochimica prodotta dal traffico dei auto-veicoli delle grandi città e in grado di scatenare reazioni bronchiali nei soggetti esposti 65-66. L'inquinamento atmosferico risulta essere responsabile di effetti a lungo e a breve termine: i primi risultano andare ad intaccare la funzionalità polmonare con l'instaurarsi di sintomi e segni riconducibili alla BPCO 67. Negli Stati Uniti vari studi riconducono queste alterazioni all'inalazione di particelle fini 73, questo studio se vogliamo è stato dimostrato anche in Italia dove si è preso un campione di persone provenienti da centri rurali e altro campione proveniente dal centro urbano 74. Per ciò che concerne gli effetti dell'inquinamento sulla funzione polmonare, lo studio svizzero SAPALDIA (*Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults*) ha evidenziato un significativo decremento di FVC e del FEV1 associato ad inquinamento da biossido d'azoto (NO₂), SO₂ e PM₁₀ 75.

Fattori endogeni. Tra i più noti fattori endogeni troviamo le alterazioni a livello genetico: soprattutto il deficit di α -1-antitripsina; proteina inibitrice delle proteasi sieriche. Questo raro rischio genetico è più comune nella popolazione caucasica del nord Europa. La mancanza di questo enzima predispone anche i non fumatori e non esposti ad ambienti dannosi a contrarre uno sviluppo prematuro ed accelerato di un enfisema panlobulare, questa predisposizione. Quindi l'interazione tra fattori genetici e ambientali potrebbe scatenare la BPCO? Ebbene sì, perché essendo questa malattia poligenica all'interazione geni ed esposizione ambientale. Studi d'associazione coinvolgono vari geni nella patogenesi della BPCO, come transforming growth factor beta 1 (TGF β -1)8,

microsomal epoxidehydrolase (mEPHX1)⁹ ed il tumor necrosis factor alpha (TNF α)¹⁰. Comunque i risultati di questi studi d'associazione genetici sono largamente inconsistenti e le varianti genetiche funzionali che influenzano lo sviluppo delle BPCO (diverse dalla deficienza di alfa-1 anti-tripsina) non sono state definitivamente identificate⁷.

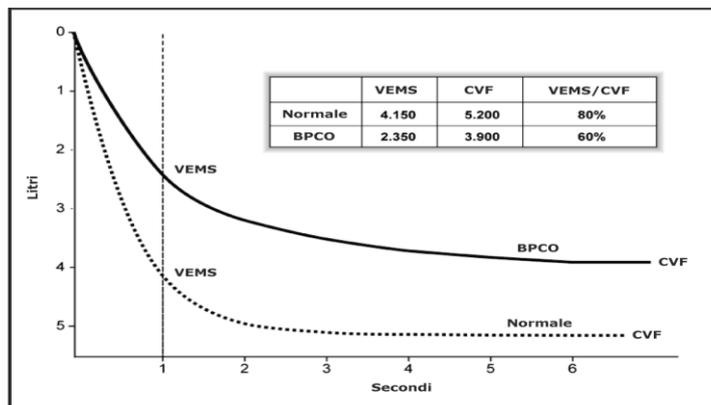


FIG 5 Spirometria Normale o Spirometria su paziente con BPCO lieve o moderata

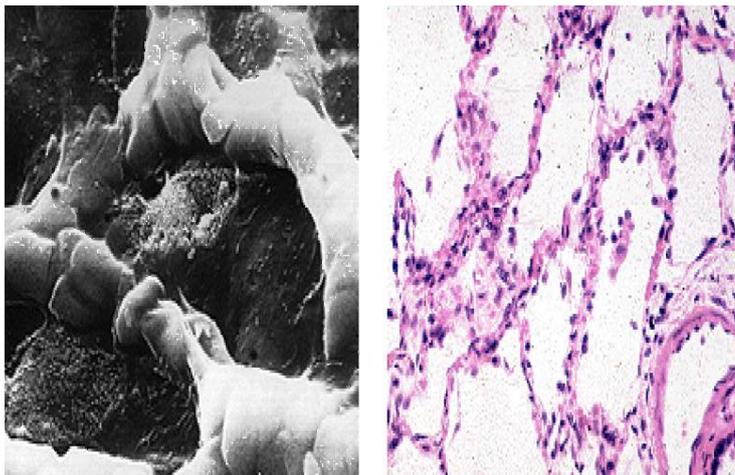
1.4 Patogenesi, Anatomia Patologica e Fisiopatologia.

L'atto respiratorio è una sinergia di processi dinamici che comprende: lo scambio gassoso attivo continuo a livello polmonare, il movimento dell'apparato muscolo-scheletrico e l'attività neuronale che influenza tutto il sistema respiratorio tra cui i movimenti a pompa della cassa toracica. Proprio il movimento a pompa vede coinvolgere la muscolatura scheletrica nelle due fasi della respirazione: inspirazione, fase di contrazione muscolo-scheletrica e la fase di rilassamento che avviene in espirazione; in oltre vi è il coinvolgimento dei diversi piani fasciali, quello di circa 150 articolazioni, oltre ovviamente al coinvolgimento dei visceri del torace. Quindi il movimento della gabbia toracica deve essere sempre libero di muoversi nei due sensi, altrimenti, come si nota, le

ripercussioni saranno molteplici. Quindi è bene salvaguardare il giusto movimento respiratorio per non avere ripercussioni sull'apporto arterioso, sul drenaggio venoso e linfatico e sulla regolazione autonoma reattiva e sensitiva del sistema respiratorio. È rilevante pensare anche all'coinvolgimento nervoso in caso di pneumopatie. Sappiamo che l'innervazione parasimpatica dei bronchioli e dei bronchi e delle strutture polmonari è data dai nervi vaghi e i maggiori effetti sono di carattere secretorio e broncocostrittivo; mentre l'innervazione simpatica arriva dai segmenti toracici del midollo spinale dal primo al quinto segmento, mentre le fibre postgangliari provengono dal ganglio stellato e dai gangli paravertebrali toracici superiori. L'azione simpatica fornisce le fibre vasomotorie alla trachea, ai bronchi e ai vasi sanguigni polmonari. I riflessi visceromotori provenienti dai polmoni avranno espressione nell'area somatica della regione toracica superiore, come i riflessi viscerosensori. Se l'attività riflessa dovesse aumentare la risposta clinica sarà evidenziata dall'aumento della contrazione muscolare (rigidità), con coinvolgimento maggiore della muscolatura paravertebrale, quindi dell'area toracica superiore, ma anche i muscoli sternocleidomastoideo, scaleni e diaframma. Quest'ultima struttura ha una neuroregolazione proveniente dai nervi frenici, gli altri nervi autonomi si pensa possano essere i vasomotori, mentre i nervi simpatici, di nuovo, sorgono dal primo al quarto segmento toracico e l'innervazione parasimpatica è data dai nervi vaghi. L'escursione corretta del diaframma durante la respirazione influisce notevolmente sulla corretta funzione polmonare, avendo ripercussioni, in caso di alterato movimento, sullo

scambio gassoso polmonare, secondario all'atelectasia (che si può presentare anche quando la gabbia toracica presenta movimenti alterati) parenchimatica polmonare. Così anche i riflessi viscerosomatici influenzano i movimenti della gabbia toracica. Il movimento limitato può causare un effetto di splinting (contrattura di difesa), un movimento asimmetrico del torace e un'iperalgia intercostale, con dolore alla palpazione e riflessi spontanei, causati da quest'ultima, nei casi più gravi. Un movimento limitato andrà a coinvolgere anche il sistema linfatico e quindi una riduzione di drenaggio per i visceri toracici, così da rendere più esposti i visceri respiratori ad infezioni polmonari o infiammazioni. Embriologicamente: l'apparato respiratorio comincia a formarsi a 3 settimane dall'intestino anteriore dell'embrione; inizialmente collegato con l'intestino, in un primo momento l'apparato respiratorio appare sottoforma di evaginazione, in un secondo momento compare il setto esofago-tracheale il quale mantiene il collegamento all'intestino anteriore mediante l'orifizio laringeo, poi alla quarta settimana vi è la divisione dell'intestino anteriore in abbozzo respiratorio ed in abbozzo esofageo. La genesi dell'apparato respiratorio inizia sottoforma di due abbozzi, dopo la quarta settimana di gestazione, all'estremità distale del tubo-laringo-tracheale il quale a sua volta prepara i due abbozzi bronchiali, cosicché alla quinta settimana si distingue un bronco principale e due secondari destro e sinistro. I polmoni, che nel feto sono collassati e pieni di liquido amniotico (liquido che verrà riassorbito dal sistema linfatico e venoso solo tre giorni prima della nascita), hanno origine dal foglietto entodermico e sono circondati dal mesoderma

splacnico. Proprio quest'ultimo si specializzerà in pleura viscerale in stretto rapporto con i polmoni, mentre la pleura parietale origina dal mesoderma splacnico il quale oltre a dar origine alla parte esterna della pleura si differenzia anche in cartilagine, vasi sanguigni e tessuto muscolare; il foglietto entodermico, invece, da genesi allo scheletro di sostegno dell'albero bronchiale. Al settimo mese il tessuto entodermico comincia a dar vita agli alveoli mediante espansioni degli alveoli terminali; il loro stretto rapporto con le cellule endoteliali dei capillari sanguigni determina la barriera aria-sangue. Su gli stessi alveoli troviamo un altro tipo di cellule responsabili della produzione di surfattante polmonare importante nel neonato perché garantisce l'esclusione di affezione delle membrane ialine nei nati prematuri e importante anche a livello fisiologico futuro perché riduce la tensione superficiale alveolare. Alla nascita il polmone presenta un colore rosa mentre andando avanti, nell'età adulta, questo assume delle pigmentazioni grigiastre specialmente se si vive in zone industrializzate, se si è fumatori, eccetera. Questo annerimento del connettivo polmonare è determinato dalle particelle carboniose che si depositano proprio sulla superficie lassa di questo tessuto



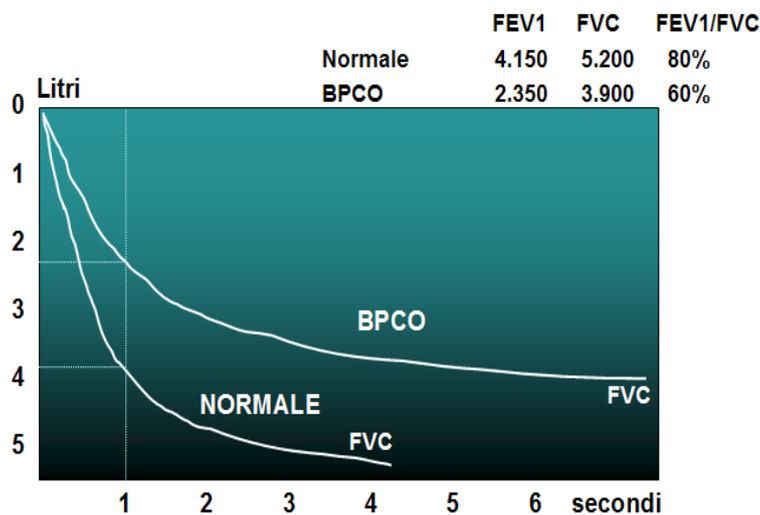
specialmente nella parte posteriore, nelle parti superiori del polmone meno mobili e negli spazi intercostali. I pazienti esposti a questi rischi, ovviamente presentano un meccanica respiratoria alterata in quanto l'aria che dovrà essere espulsa, ad alta velocità dalle vie respiratorie, incontrerà nel suo percorso restringimenti fisiologici determinati dalle strutture anatomiche, in più ostruzioni che provengono dalla flogosi patologica. Si ricorda che l'atto espiratorio è passivo e non include nessun lavoro muscolare di contrazione; il rilascio delle strutture sia muscolari che cartilaginee (ritorno elastico) nell'atto inspiratorio vengono messe sotto tensione per essere rilasciate nel momento della fase espiratoria. Quindi in dettaglio: **durante la fase espiratoria** si determina un ritorno elastico che tende a sgonfiare i polmoni, i quali rimangono leggermente gonfi, all'interno della gabbia toracica fino a che la diminuzione volumetrica determinata da questo ritorno elastico provoca l'espansione (inspirazione); questa fase viene misurata mediante la capacità residua funzionale (FRC). Il **picco inspiratorio** viene determinato dal TLC o capacità polmonare totale che viene determinata dalla capacità dei muscoli respiratori a contrarsi e ad aumentare il volume della gabbia toracica; in una diminuzione della TLC noteremo maggior resistenza dell'apparato viscerosomatico o una debolezza dell'apparato muscolare, al contrario in un caso enfisematoso la maggior cedevolezza della struttura viscerale determinerà un aumento del TLC. Il volume residuo RV, avviene al picco di espirazione massima bilanciata dal ritorno verso l'esterno della gabbia toracica; nel caso di BCPO il paziente mostra un volume

residuo basso. Di conseguenza possiamo dedurre che questi pazienti limitano la quantità di gas espirati e che i disturbi ostruttivi, come nel caso della BPCO, provocano un aumento del volume residuo. L'esame per la funzionalità polmonare viene fatto con la spirometria la quale valuta il volume di aria inspirata ed espirata in funzione del tempo mediante il volume corrente (VT) a riposo, e la capacità vitale determinata durante l'atto inspiratorio ed espiratorio massimale. I parametri relativi alla determinazione di sindrome ostruttive, che a noi interessano, sono quelli di volume e velocità inspiratoria: capacità vitale forzata (FVC) e volume espiratorio forzato (FEV1), quest'ultimo più importante nelle malattie ostruttive, se comparato all'FVC.

Altri parametri:

1. VC (*volume corrente circa 500 ml*) costituisce il volume di aria inspirata ed espirata durante l'atto respiratorio;
2. VRI (*volume di riserva inspiratoria 3000 ml*), invece rappresenta la quantità d'aria inalata ad ogni inspirazione forzata. Questo valore diminuisce nelle forme ostruttive;
3. VRE (*volume di riserva espiratoria 1100 ml*) è l'aria espirata in una espirazione forzata. Questo valore aumenta nelle forme ostruttive;
4. CV (capacità vitale) ossia la somma dei volumi precedenti che indica la quantità approssimativamente la quantità di parenchima polmonare in grado di ventilare.

La malattia extraparenchimatrica restrittiva è il risultato della debolezza muscolare inspiratoria o di una parte della parete toracica rigida. Di conseguenza, la TLC, è ridotta, ma spesso l'RV non è influenzato in modo significativo e i flussi espiratori sono di solito ben conservati. Certi pazienti con patologia restrittiva possono presentare debolezza muscolare espiratoria o parete toracica deformata, anormalmente rigida con volume al disotto della FRC. L'abilità di respirare a un normale RV è quindi limitata e questo parametro spesso è molto elevato.



La BCPO si presenta, come scritto precedentemente, con tosse, espettorazione e dispnea. La tosse accompagna il paziente per tutto l'arco della giornata fino alla fase notturna quando si presentano accessi tussegeni dovuti alla posizione clinostatica; l'espettorazione, maggiore nelle prime ore del mattino è di tipo mucoso e mucopurulento con quantità che vanno da 10 ml a 100 ml; variazione che può aumentare nei periodi invernali quando le infezioni polmonari possono gravare su questi pazienti rendendo la malattia ancora più grave. La dispnea

progressivamente ingravescente è tipo espiratorio con assunzione di carattere accessionale durante gli sforzi fisici o a sovrainfezioni bronchiali; comunque la dispnea in pazienti cronici è sempre presente. Il paziente si presenta, nella maggior parte dei casi, obeso, cianotico con clubbing digitale di mani e piedi ed edemi declivi marcati in pazienti in cui si instaura un “*cor pulmonare*”. L’aspetto **anatomopatologico** assume caratteristiche diverse a seconda della regione colpite dall’infiammazione: pliche longitudinali della mucosa si formano nei bronchi di maggiore calibro, mentre nei bronchi minori si formano pliche trasversali; la componente muscolare dell’apparato respiratorio è ipertrofica mentre la parte cartilaginea nei bronchi sub-segmentari si riduce così aumentando il rischio di collassabilità. L’aspetto istologico invece conferma l’associazione con le condizioni cliniche: ipertrofia e iperplasia delle ghiandole tubolacinose con dilatazione dei dotti; anche la parete ghiandolare e le cellule secernenti sono anch’esse ipertrofiche e aumentate di numero, con conseguente aumento di produzione mucogena. La secrezione risulta alterata nella sua composizione per incremento in sulfomucine e sialomucine sialidasi resistenti, nei confronti mucine neutre e sialidasi sensibili. Metaplasia squamosa è presente nell’epitelio bronchiale distribuita irregolarmente in tutte le vie respiratorie; in questa regione vi è anche un aumento delle cellule mucose. C’è un pattern infiammatorio nei polmoni dei pazienti affetti da BCPO, con aumento dei neutrofili (nel lume delle vie aeree), dei macrofagi (nel lume e nella parete delle vie aeree e nel parenchima) e dei linfociti CD8 (nel parenchima, nel lume, nel parenchima e nella

parete delle vie aeree) causando ripetuti danni e tentativi di riparazione. La patogenesi della BPCO è data per lo più dall'azione degli agenti erosivi esogeni (fumo di sigaretta, inquinanti) i quali trovano nell'individuo predisposto (fattore endogeno) il substrato giusto per dare inizio ai processi infiammatori. L'infiammazione polmonare è ulteriormente amplificata dallo stress ossidativo e da un eccesso di proteinasi nel polmone. Insieme questi fattori portano alle alterazioni anatomo-patologiche caratteristiche della BPCO. Lo sviluppo della malattia ha inizio principalmente con l'alterazione della funzione motoria muco-ciliare, apportata soprattutto dalla modificazione strutturale a livello del muco con cambiamenti sia nella viscosità che nella composizione; l'azione mucogena viene secreta a causa dall'aumento delle cellule caliciformi e delle ghiandole mucose. L'interazione tra i mediatori della flogosi e le cellule delle vie aeree è determinante: infatti l'azione macrofagica, neutrofila e linfocitaria, determina, mediante la liberazione di mediatori, interazioni infiammatorie con le cellule tissutali; inoltre il medesimo pattern provoca, soprattutto, l'insufficiente azione dei meccanismi di difesa determinando l'instaurarsi di azioni batteriche o virali. In dettaglio l'infiammazione agisce così:

1. attrazione delle cellule infiammatorie nell'albero circolatorio (fattori chemiotattici);
2. amplificazione dei processi infiammatori (citochine proinfiammatorie);
3. induzione dei cambiamenti strutturali (fattori di crescita)

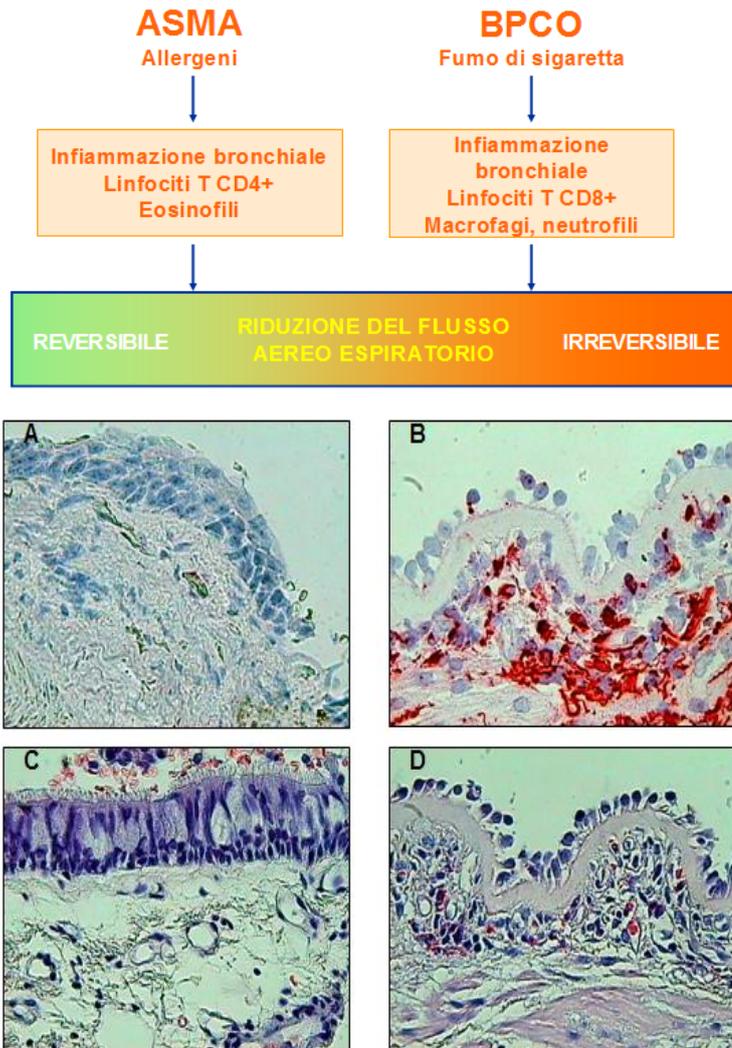


FIG 7 A: ASMA in vitro; B: BPCO in vitro. *Fabbri LM et al Am J Respir Crit Care Med 2003;167 418-424.*

Si è citato precedentemente lo stress ossidativo come meccanismo di amplificazione della patologia, senza citare l'azione dei marcatori ossidativi: difatti vi è un aumento, soprattutto nelle riacutizzazioni di questi elementi specialmente nel condensato, nell'escreato e nella circolazione sistemica dei pazienti. La produzione di questi ossidanti avviene mediante il rilascio attivato dai macrofagi ed i neutrofili a seguito dell'inalazione degli agenti esogeni con conseguenze negative nel polmone tra cui: attivazione dei geni dell'infiammazione, inattivazione di antiproteasi, stimolazione della secrezione di

muco, aumento dell'essudazione plasmatica e la riduzione degli anti-ossidanti 12. Lo stress ossidativo può spiegare anche la riduzione dell'attività deacetilasi istonica nel tessuto polmonare di pazienti con BPCO, che può portare all'aumento dell'espressione dei geni infiammatori ed anche alla riduzione dell'azione antinfiammatoria dei glucocorticosteroidi 13. Come si è dimostrato l'azione di sbilancio tra la proteasi e l'antiproteasi ha un effetto significativo sul tessuto connettivo polmonare nei pazienti affetti da BPCO: l'azione viene determinata dalle proteasi che distruggono le componenti del tessuto connettivo (come la distruzione dell'elastina nell'enfisema) e le antiproteasi che lo difendono da quest'attacco. L'ostruzione bronchiale è legata prevalentemente dalle lesioni occlusive ed infiammatorie delle vie aeree più periferiche ed aumentata dall'ipersecrezione di muco; infatti queste due condizioni possono agire sia contemporaneamente che indipendentemente . L'interessamento delle vie aeree distali, precoce, decorre spesso e volentieri in modo silente con dispnea e reperti funzionali di ostruzione senza provocare segni clinici della BPCO, mentre lesioni enfisematose di tipo centrolobulare accentuano il processo ostruttivo con conseguenze sul rapporto ventilazione-perfusione. Il processo fisiopatologico che conduce allo sviluppo dei sintomi è comunque riconducibile alla limitazione al flusso aereo, intrappolamento dell'aria, estensione del processo infiammatorio, fibrosi ed essudato endoluminale nelle piccole vie aeree spiega la riduzione del VEMS, caratteristico della malattia e del rapporto VEMS/CVF 4. L'**ostruzione** delle vie aeree periferiche determina iperinsufflazione durante la fase

espiratoria sia nella BPCO, che nell'enfisema conseguente alla rottura del collegamento tra gli alveoli e le piccole vie aeree; l'iperinsufflazione riduce anche la capacità inspiratoria particolarmente durante l'esercizio fisico (iperinsufflazione dinamica) questa caratteristica porta alla comparsa di **dispnea** e alla riduzione della capacità di esercizio fisico (l'iperinsufflazione si pensa che sia il meccanismo correlato anche alla dispnea da sforzo). L'altro aspetto della BPCO è determinato dalla presenza di **tosse cronica produttiva** che arriva nel momento in cui si ha l'ipersecrezione mucosa in risposta all'irritazione cronica provocata dal fumo di sigarette o da altri agenti nocivi. Numerosi mediatori e proteasi stimolano l'ipersecrezione mucosa e molti di questi esercitano i loro effetti attraverso l'attivazione dell'epidermal growth factor receptor (EGFR). Inoltre, questa iperproduzione di muco arriva dalla metaplasia della mucosa delle cellule caliciformi e delle ghiandole sottomucose 28. Tra le cause di ostruzione delle vie respiratorie troviamo i fattori irreversibili e quelli reversibili:

Fattori irreversibili.

- fibrosi della parete bronchiolare;
- riduzione del ritorno elastico;
- distruzione del supporto alveolare;

Fattori reversibili.

- Accumulo di cellule infiammatorie, muco ed essudato nei bronchioli;
- contrazione della muscolatura liscia bronchiolare;

- iperinsufflazione dinamica durante l'esercizio fisico.

Si fa presente che nei bronchitici cronici senza sindrome ostruttiva ma con ipersecrezione, non sono compromesse né le vie aeree minori né gli alveoli; ma la riduzione al flusso aereo può essere dipesa da una lieve riduzione della VEMS e ad un modesto aumento della resistenza delle vie aeree al flusso (RAW). I pazienti sofferenti di BPCO nel corso della malattia possono sviluppare ipertensione polmonare da lieve a moderata dovuta alla vasocostrizione ipossica delle arterie polmonari, le quali sviluppano iperplasia dell'intima, ipertrofia e ancora iperplasia della muscolatura liscia¹⁷. Inoltre nei vasi sanguigni si sviluppa una disfunzione delle cellule endoteliali con risposta infiammatoria riscontrabile e simile a quella delle vie respiratorie. L'ipertensione polmonare inoltre si riscontra anche nell'enfisema a causa della perdita del letto capillare, per il decorso fisiopatologico a questo punto può condurre all'ipertrofia ventricolare destra con insufficienza cardiaca omolaterale (cuore polmonare)²². Questa condizione è riconducibile all'aumento dei mediatori TNF- α , LTB₄ e IL-8 e all'aumento dei marcatori dello stress ossidativo.

La prognosi dei pazienti con bronchite cronica è pertanto infausta, anche se l'allontanamento di noxae patogene dalla vita quotidiana del paziente può risentire in modo positivo sul decorso della malattia; ovviamente questo dipende dallo stadio della malattia stessa e dall'eventuale predisposizione del paziente alla terapia medica e riabilitativa. C'è da aggiungere che il paziente con BPCO risulta sofferente anche a livello

sistemico con la presenza di cachessia, perdita di massa muscolare scheletrica, debolezza, anemia cronica, depressione²⁰ e in alcuni casi di BPCO grave si possono presentare forme di osteoporosi; oltre ovviamente alle malattie cardiovascolari associate con l'aumento della proteina C-reattiva (PCR)²¹.

1.5 Diagnosi e trattamento della BPCO

Diagnosi.

L'anamnesi del paziente, prima, fondamentale ai fini diagnostici per eventuali fattori di rischio e la documentazione di una persistente riduzione del flusso aereo, in presenza o meno di sintomi, dopo aver escluso altre cause di broncoostruzione cronica rappresentano le prime tappe nella diagnosi di BPCO. Per quanto riguarda la valutazione e il monitoraggio, nei pazienti affetti da questa patologia, la spirometria rappresenta il test strumentale meglio standardizzato, più riproducibile ed oggettivo, difatti esso rappresenta il *gold standard* per la diagnosi e la conferma di BPCO.

Indicazioni per la spirometria.

I soggetti con:

- presenza di fattori di rischio (congeniti e acquisiti)
- e/o dispnea cronica

- e/o progressiva intolleranza all'esercizio
- e/o con tosse cronica ed espettorato, dovrebbero essere testati per valutare la presenza di riduzione del flusso aereo.

Come viene confermata la BPCO? Per rispondere a questa domanda bisogna sapere cos'è il VEMS (teorico%), ossia il parametro di riferimento per la classificazione di gravità. A questo punto una riduzione del flusso aereo non completamente reversibile è confermata dalla spirometria quando il rapporto VEMS/CVF post-broncodilatatore è inferiore a 0.7. La sovrastima del numero di casi della BPCO stadio I può avvenire nei soggetti di età > 70 anni dove si hanno i medesimi criteri spirometrici: $VEMS/CVF < 0.7$ e $VEMS \geq 80\%$ del valore teorico in questo caso è preferibile usare il limite inferiore di normalità del VEMS/CVF calcolato dalle equazioni dei valori teorici.

Come citato nelle *linee guida Gold*, troviamo altri metodi di monitoraggio i quali rimangono secondari al test principale rappresentato dall'analisi spirometrica:

BODE index

- Test del cammino (6 minuti): distanza percorsa camminando alla massima velocità per 6 minuti;
- "Body Mass Index" (BMI): peso (Kg) diviso Altezza al quadrato (m²);
- Grado di dispnea cronica (Scala del Medical Research Council):

- 1: dispnea per esercizio intenso;
- 2: dispnea camminando a passo svelto in pianura o camminando su una leggera salita;
- 3: impossibilità di mantenere il passo dei coetanei o necessità di fermarsi per la dispnea camminando al proprio passo in pianura;
- 4: necessità di fermarsi per la dispnea dopo 100 metri o dopo pochi minuti in pianura;
- 5: impossibilità ad uscire di casa a causa della dispnea;

Assieme al VEMS (% teorico) permettono di calcolare il “*BODE index*” che è fattore prognostico di mortalità.

Variabili	Punteggio nel “ <i>BODE index</i> ” ⁽¹⁾			
	0	1	2	3
VEMS (% teorico)	≥65	50-64	36-49	≤35
Distanza percorsa in 6 min (m)	≤350	250-349	150-249	≤149
Grado di dispnea (MMRC) ⁽²⁾	0-1	2	3	4
Body-mass index	>21	≤21		

FIG 8 Celli et al. New Engl J Med 2005; 350:1005-12. Modified Medical Research Council

Funzionalità respiratoria

- Curve flusso-volume: per valutare la riduzione del flusso aereo massimale a riposo.
- Test del transfer del CO : per valutare il danno parenchimale e l’alterata distribuzione della ventilazione alveolare.

- Misura dei Volumi: Capacità Vitale Inspiratoria, Capacità Inspiratoria, Volume Residuo, Capacità Polmonare Totale. Per una valutazione più accurata e per risolvere incertezze diagnostiche.
- Test di reversibilità con broncodilatatori: per ottenere il miglior valore individuale degli indici spirometrici e nel sospetto di asma bronchiale.
- Pulsossimetria (SaO₂) : per diagnosticare la desaturazione arteriosa a riposo, sotto sforzo e nel sonno, e per selezionare i pazienti in cui è indicata l'emogasanalisi arteriosa.
- Emogasanalisi arteriosa: per diagnosticare l'insufficienza respiratoria e/o l'ipercapnia.
- Test da sforzo al cicloergometro per valutazione disabilità in previsione di una riabilitazione respiratoria.
- Test di valutazione della forza dei muscoli respiratori: P_{i,max}, Pressione transdiaframmatica etc.
- Polisonnografia (pz con sintomi suggestivi, ipossiemia o insufficienza cardiaca ds non motivati dalla gravità della BPCO).
- Esame emocromo per valutare la presenza di poliglobulia
- ECG ed ecocardiografia nei pazienti con insufficienza respiratoria per valutazione di ipertensione sistolica polmonare e cuore polmonare cronico

Diagnostica per immagini

- La radiografia del torace è raramente diagnostica nella BPCO lieve o moderata; può essere utile nella diagnosi di patologie concomitanti;

- Le alterazioni radiologiche più comunemente associate alla BPCO sono: segni di iperinsufflazione (come: appiattimento del diaframma ed aumento dello spazio retrosternale), ipertrasparenza dei polmoni, rarefazione e/o redistribuzione del disegno vascolare, bolle enfisematose, marcato ispessimento delle pareti bronchiali. Bronchiectasie varicoidi o sacciformi, a contenuto aereo oppure contenenti fluido o livelli idro-aerei, possono essere individuate sul radiogramma. Possono essere visibili i segni di ipertensione arteriosa polmonare con cuore polmonare cronico;
- La radiografia del torace è utile nella valutazione delle gravi riacutizzazioni della BPCO (esempio: scompenso cardiaco, polmoniti infettive, pneumotorace).

Indicazione alla TC

- La tomografia computerizzata (TC) del torace non è consigliata quale indagine di routine della BPCO;
- La TC trova diverse utili applicazioni in casi selezionati:
 1. Pianificazione di un intervento chirurgico;
 2. Sospetta associazione di BPCO e di patologia infiltrativa diffusa “interstiziale”;
 3. deficit funzionale e/o riduzione della DLCO non spiegabili sulla base del quadro clinico e del radiogramma;
 4. Deficit di alfa 1 antitripsina (prognosi e follow-up);
 5. diagnosi differenziale tra le varie patologie (enfisema versus bronchiolite, per esempio);

6. Valutazione di riacutizzazioni severe, specie per escludere embolia polmonare (TC spirale con contrasto) e diagnosi di patologia concomitante;
7. La TC ad alta risoluzione (HRCT) consente la diagnosi preclinica dell'enfisema; aiuta ad evidenziare il contributo relativo dell'ostruzione delle vie aeree e della distruzione enfisematosa alla limitazione del flusso aereo, caratteristica della BPCO; consente di valutare tipo prevalente di enfisema, sede, gravità o estensione (score visivo o TC quantitativa), di valutare la prognosi (insieme con altri indici clinico-funzionali) e di eseguire un follow-up non invasivo;

Valutazione e monitoraggio Dosaggio alfa-1-antitripsina

Il test diagnostico per il deficit di alfa-1 antitripsina è indicato:

1. nei soggetti con BPCO (con enfisema) senza altri evidenti fattori di rischio e/o ad insorgenza precoce (<45 anni di età);
2. in fratelli/sorelle di soggetti con deficit di alfa-1 antitripsina (livello evidenza A);

Trattamento.

Il trattamento della BPCO si articola in quattro punti fondamentali:

1. Valutazione e monitoraggio della malattia;
2. Riduzione dei fattori di rischio;

3. Trattamento della BPCO stabile;
4. Trattamento delle riacutizzazioni.

Il trattamento della *BPCO lieve o moderata (Stadio I e II)* comporta l'eliminazione dei fattori di rischio al fine di prevenire la progressione della malattia, e la terapia farmacologica necessaria per controllare i sintomi. La BPCO grave (*Stadio III*) e molto grave (*Stadio IV*) spesso richiede l'impiego di molte discipline diverse, una varietà d'approcci terapeutici ed una costante disponibilità del medico per il supporto continuo del paziente man mano che la malattia progredisce. Infatti, oltre all'approccio farmacologico, il paziente con BPCO può richiedere al Medico curante "aiuto" per quanto riguarda l'allontanamento all'abitudine tabalgica, tipo di attività fisica e cambiamenti per quanto riguarda le abitudini alimentari. I pazienti devono essere individuati il più precocemente possibile nel corso della malattia, e certamente prima dello stadio terminale, quando l'invalidità è avanzata. A livello diagnostico, come citato precedentemente, si tiene conto dell'esame spirometrico, mentre la prevenzione della malattia risulta essere lo scopo finale una volta diagnosticata, con una gestione dei seguenti obiettivi:

- Miglioramento della sintomatologia;
- Prevenzione dell'evoluzione della malattia;
- Miglioramento della tolleranza allo sforzo;
- Miglioramento dello stato di salute.

Il trattamento della BPCO stabile dovrebbe essere caratterizzato da un progressivo incremento della terapia in relazione alla gravità della malattia.

- **Stadio I lieve** → trattamento raccomandato: broncodilatatori a breve durata d'azione solo al bisogno;
- **Stadio II moderata** → trattamento raccomandato: broncodilatatori a breve durata d'azione, trattamento con uno più broncodilatatori a lunga durata d'azione, riabilitazione per un numero minimo efficace di sessioni;
- **Stadio III grave** → trattamento raccomandato: broncodilatatori a breve durata d'azione al bisogno, trattamento con uno più broncodilatatori a lunga durata d'azione, corticosteroidi inalatori (in pazienti con ripetute riacutizzazioni (> 3 negli ultimi 3 anni), riabilitazione per un numero minimo efficace di sessioni;
- **Stadio IV molto grave** → trattamento raccomandato: Trattamento regolare con uno o più broncodilatatori a lunga durata d'azione (A), corticosteroidi inalatori (in pazienti con ripetute riacutizzazioni (> 3 negli ultimi 3 anni) (A), riabilitazione per un numero minimo efficace di sessioni (B), trattamento complicanze, OLT (in presenza di insufficienza respiratoria), considerare NPPV (in grave ipercapnia), considerare un trattamento chirurgico.

Ovviamente rimane l'ignoto, cioè il fatto che ogni Paese presenta un diverso approccio delle malattie croniche e nella disponibilità e accettabilità delle terapie farmacologiche. Ma quando viene diagnosticata la BPCO? Si ha la certezza che si è davanti ad un paziente con BPCO quando i fattori di rischio congeniti o acquisiti prevalgono durante l'anamnesi, quando si nota dispnea cronica, progressiva intolleranza all'esercizio fisico e tosse ed espettorato; a questo punto il passo successivo sarà confermato dalla diagnosi spirometrica la quale dovrà evidenziare la presenza di un VEMS/CVF < 0.70 post-broncodilatatore e un VEMS < 80% del predetto. Questi valori confermano la presenza di una limitazione al flusso aereo non completamente reversibile. *Le linee guida GOLD Italiane del 2007 prefigge i medesime obiettivi:*

- Prevenire la progressione della malattia;
- Migliorare i sintomi;
- Migliorare la tolleranza allo sforzo;
- Migliorare lo stato di salute;
- Prevenire e curare le riacutizzazioni;
- Prevenire e trattare le complicanze;
- Ridurre la mortalità;
- Minimizzare gli effetti collaterali della terapia.

La progressione sintomatologica della BPCO segue un pattern ben definito anche se sono possibili eventuali eccezioni. I sintomi principali in soggetti allo *Stadio I: BPCO lieve* sono la tosse cronica e la produzione di escreato. Questi sintomi possono essere presenti per molti anni prima che compaia la limitazione al flusso aereo e sono spesso ignorati o tenuti in scarsa considerazione dai pazienti e attribuiti all'invecchiamento od alla riduzione della forma fisica. Con il peggioramento della limitazione al flusso aereo nello *Stadio II: BPCO Moderata*, i pazienti accusano dispnea che può interferire con le loro attività quotidiane¹. Questo è tipicamente lo stadio al quale essi richiedono il parere del medico e può essere diagnosticata la BPCO. Alcuni pazienti, comunque, non vanno incontro alla tosse, all'escreato ed alla dispnea nello *Stadio I: BPCO Lieve* o nello *Stadio II: BPCO Moderata* e non giungono all'attenzione del medico fino al momento in cui la limitazione al flusso aereo diviene grave o la loro funzione polmonare peggiora acutamente per un'infezione del tratto respiratorio. Al momento in cui la limitazione del flusso aereo

peggiora ed il paziente entra nello *Stadio III: BPCO Grave* i sintomi della tosse e la produzione di escreato tipicamente persistono, la dispnea peggiora e si possono sviluppare ulteriori sintomi che preannunciano possibili complicanze (come l'insufficienza respiratoria, l'insufficienza cardiaca destra, la perdita di peso e l'ipossemia arteriosa).

I sintomi in dettaglio:

- **Dispnea.** La dispnea, il sintomo chiave della BPCO, è la 4^a motivazione per la quale la maggioranza dei pazienti richiede l'intervento del medico ed è la causa principale di invalidità ed ansia legata alla malattia. Il tipico paziente affetto da BPCO descrive la dispnea come una sensazione di aumentata fatica a respirare, di pesantezza, di fame d'aria o di boccheggiamiento. La dispnea è lenta e progressiva. Anche nei "giorni buoni", i pazienti avvertono dispnea da sforzo per livelli di sforzi fisici minori rispetto ai soggetti non affetti della stessa età. All'inizio la dispnea viene avvertita solo per sforzi eccezionali (per esempio, camminando o salendo rapidamente una rampa di scale) e può essere completamente evitata da appropriate correzioni comportamentali (per esempio utilizzando un ascensore). Con il deterioramento della funzionalità respiratoria, la dispnea si aggrava ed i pazienti si rendono conto di essere incapaci a camminare alla stessa velocità di altre persone della stessa età o a svolgere attività che richiedano l'uso dei muscoli respiratori accessori.

- **Tosse.** La tosse cronica, di solito il primo sintomo che insorge in corso di BPCO 7, è spesso data per scontata 9 dal

paziente, come conseguenza attesa dell'esposizione al fumo e/o a fattori ambientali. All'inizio la tosse può presentarsi saltuariamente, ma in seguito si presenta quotidianamente, spesso dall'inizio alla fine della giornata. La tosse cronica nella BPCO può essere non produttiva 8. In alcuni casi una limitazione significativa al flusso aereo può comparire in assenza di tosse.

- ***Iperproduzione di espettorato.*** I pazienti con BPCO presentano comunemente piccole quantità di escreato estremamente denso dopo accessi di tosse. E' spesso difficile quantificare la produzione di escreato, perché i pazienti possono deglutirlo piuttosto che espettorarlo, abitudine soggetta a significative differenze culturali e legata al sesso. I pazienti che producono grandi quantità d'escreato possono avere delle bronchiectasie sottostanti. La presenza d'espettorato purulento riflette l'aumento di mediatori della flogosi¹⁰ e la sua comparsa può identificare l'inizio di una riacutizzazione¹¹.

- ***Respiro sibilante e costrizione toracica.*** Il respiro sibilante e la costrizione toracica sono sintomi non specifici, che possono variare a seconda delle giornate o nel corso della giornata stessa. Questi sintomi possono essere presenti nello *Stadio I: BPCO lieve*, ma sono più caratteristici dell'asma o dello *Stadio III: BPCO grave* o dallo *Stadio IV*.

- Il secondo obiettivo del trattamento: è il prevenire l'insorgenza e l'evoluzione della BPCO mediante la riduzione dell'esposizione complessiva al fumo di tabacco, alle polveri, ai

fumi, ai gas in ambito professionale all'inquinamento degli ambienti interni ed esterni. La cessazione del fumo è considerato l'intervento più efficace ed economicamente più vantaggioso, nella maggior parte delle persone, per ridurre il rischio di sviluppare la BPCO ed arrestarne la progressione (gold italia). Un programma di intervento intensivo e combinato (terapia sostitutiva nicotinic associata a sostegno motivazionale) è in grado di ridurre la mortalità per tutte le cause in fumatori asintomatici con ostruzione bronchiale. Sono disponibili diverse terapie farmacologiche efficaci (A) ed almeno una di queste dovrebbe essere somministrata in aggiunta ai consigli pratici se necessario ed in assenza di controindicazioni. Sono considerati di prima scelta i seguenti farmaci: terapia sostitutiva nicotinic e Bupropione a lento rilascio (livello di evidenza A). Fra i nuovi farmaci, la vareniclina potrebbe avere un effetto terapeutico aggiuntivo rispetto alle terapie farmacologiche attualmente disponibili nel promuovere la cessazione della abitudine al fumo. La somministrazione farmacologica ha come obiettivo principale quello di migliorare i sintomi, lo stile di vita del paziente e limitare le riacutizzazioni e migliorare la tolleranza allo sforzo. Si è dimostrato che i farmaci ora disponibili non sono in grado di modificare il peggioramento a lungo termine della funzionalità polmonare, ossia quello che avviene nella BPCO (evidenza A) 55-98-100. C'è da considerare che la BPCO è una malattia progressiva, quindi le indicazioni al trattamento farmacologico seguono i seguenti principi:

- Il trattamento tende ad essere cumulativo aumentando il numero di farmaci in terapia man mano che la malattia peggiora.
- E' necessario mantenere un trattamento regolare allo stesso livello per lunghi periodi di tempo fino a quando non compaiano effetti collaterali o la malattia non peggiori.
- La risposta al trattamento e gli effetti collaterali variano da individuo ad individuo. E' necessario un monitoraggio attento per un periodo sufficiente ad assicurare che lo specifico risultato atteso dall'introduzione di un farmaco sia stato raggiunto senza un prezzo inaccettabile per il paziente.
- L'effetto della terapia, nella BPCO, si verifica più precocemente di quanto si pensasse dopo trattamento con broncodilatatori e con glucocorticosteroidi inalatori¹⁰¹, al momento tuttavia non è possibile prevedere se il trattamento ridurrà o no le riacutizzazioni.

TERAPIA E CONTROLLI

Terapie di primo livello	Note	Efficacia (Odds Ratio)
Bupropione	necessaria prescrizione	2.1
Gomme alla nicotina	automedicazione	1.7
Cerotti alla nicotina	automedicazione	1.8
Inalatori di nicotina	necessaria prescrizione (autom. in Italia)	2.1
Comprese alla nicotina	automedicazione	2.0
Spray alla nicotina	necessaria prescrizione (non disp. in Italia)	2.3
Consigli del medico, breve counseling individuale	differenza assoluta nel tasso di cess. =2.5%	1.7
Programmi di gruppo	<10' più contatto telefonico	1.6
Counseling telefonico	attivo	2
Terapie di secondo livello		1.4
Clonidina (catapresan)	necessaria prescrizione	1.9
Nortriptilina	necessaria prescrizione	2.8
Altre terapie		
Materiale di auto-aiuto	solo individualizzato	1.4
Inibitori del fumo	Fumo rapido. Non conclusivo	2
Naltrexone (nalorex)	Antagonisti oppioidi	No evidenze
Ipnoterapia		No evidenze
Agopunture	Vs agopuntura fittizia	No evidenze
Pazienti ospedalizzati	+ un mese di follow-up	1.8

FIG 9. DESCRIZIONE E CONTROLLO TERAPIA ANTIFUMO

Trattamento farmacologico.

La prescrizione farmacologica tiene conto del grado di gravità della malattia e la sintomatologia del paziente. Quindi ogni regime terapeutico risulta estremamente personalizzato come si può notare dalla variazione del quadro sintomatico che varia dalla gravità delle riacutizzazioni, dalla presenza di una o più complicanze, dall' insufficienza respiratoria, dal sopraggiungere di comorbidità (malattie cardiovascolari, disturbi del sonno, ecc.) e dallo stato di salute generale.

I broncodilatatori. Questi farmaci agiscono sul tono della muscolatura liscia, migliorando il flusso espiratorio riconducibile alla dilatazione delle vie aeree piuttosto che alla modificazione del tono elastico polmonare. I broncodilatatori svolgono una funzione centrale nella gestione dei sintomi migliorano lo svuotamento dei polmoni, diminuendo l'iperinflazione dinamica a riposo e durante lo sforzo e migliorando la performance durante l'esercizio. L'entità di questi miglioramenti, specie nella malattia più avanzata, non è direttamente correlabile al miglioramento del VEMS. La broncodilatazione regolare con farmaci che agiscono principalmente sulla muscolatura liscia bronchiale non modifica il declino funzionale nello Stadio I: BPCO lieve o, per inferenza, la prognosi della malattia (**Evidenza B**). Tutte le classi di broncodilatatori migliorano la tolleranza allo sforzo nella BPCO, senza necessariamente produrre cambiamenti significativi del VEMS(**Evidenza A**). Il trattamento regolare con broncodilatatori a lunga durata d'azione è più efficace e

comodo di quello con broncodilatatori a breve durata d'azione (**Evidenza A**). per quanto riguarda l'uso di β 2-agonista a lungo termine, o di un colinergici a breve o a lungo termine migliora lo stato di salute, mentre il trattamento con un farmaco anticolinergico a lunga d'urata d'azione riduce la frequenza delle riacutizzazioni aiuta la riabilitazione polmonare. **β 2-agonisti**. L'azione principale dei β 2-agonisti è rilassamento della muscolatura liscia delle vie aeree mediante la stimolazione dei recettori β 2-adrenergici, che aumenta l'AMP ciclico e determina un antagonismo funzionale alla broncocostrizione. La somministrazione orale determina un esordio più lento dell'effetto ed un maggior numero di effetti collaterali rispetto a quella inalatoria (**Evidenza A**). Gli effetti collaterali provocati sulla stimolazione dei recettori β 2adrenergici può dare tachicardia sinusale a riposo ed ha la potenzialità di indurre alterazioni del ritmo cardiaco in pazienti molto suscettibili, sebbene ciò si verifichi molto raramente con la terapia inalatoria. Nei soggetti più anziani trattati con alte dosi di β 2-agonisti può comparire un tremore eccessivo che crea problemi, indipendentemente dalla modalità di somministrazione, limitando così la dose tollerata.

Anticolinergici. Il più importante effetto dei farmaci anticolinergici, come l'ipratropio, l'oxitropio ed il tiotropio bromuro, nei pazienti con BPCO, sembra essere il blocco degli effetti dell'acetilcolina sui recettori M3. I farmaci a breve durata d'azione attualmente in uso bloccano anche i recettori M2 e modificano la trasmissione a livello pregangliare, anche se tali effetti sembrano avere un ruolo minore nella BPCO. Il

tiotropio, anticolinergico a lunga durata d'azione, possiede selettività per i recettori M3 ed M1. Gli effetti broncodilatatori degli anticolinergico inalatori a breve durata d'azione persistono più a lungo di quelli dei β 2-agonisti a breve durata d'azione, con un'effetto broncodilatatore che dura generalmente fino ad 8 ore dalla loro somministrazione (**Evidenza A**). Il tiotropio ha una durata d'azione superiore a 24 ore (**Evidenza A**).

Effetti collaterali: I farmaci anticolinergici sono scarsamente assorbiti, il che limita l'insorgenza di effetti collaterali sistemici importanti, come quelli che si osservano con l'atropina. L'uso esteso di questa classe di farmaci inalatori, a dosaggi diversi ed in contesti clinici diversi, ha dimostrato che essi sono molto sicuri. L'effetto collaterale principale è la secchezza delle fauci. 21 giorni d'inalazione di tiotropio, 18 μ g/die in polvere, non ritardano la clearance del muco dai polmoni¹⁴⁰.

Metilxanthine. Gli effetti precisi dei derivati xantinici sono ancora oggetto di discussione. Essi possono agire come inibitori non selettivi delle fosfodiesterasi, ma è stato riportato anche che possiedono una serie di effetti non broncodilatatori, il cui significato è ancora oggetto di discussione. Nella BPCO i dati sulla durata d'azione delle xantine nelle preparazioni convenzionali ed in quelle a lento rilascio sono scarsi. In pazienti trattati con teofillina si sono osservati cambiamenti della funzionalità dei muscoli inspiratori, ma non è chiaro se questi riflettano cambiamenti nei volumi polmonari dinamici o un effetto primitivo sulla muscolatura (**Evidenza B**). Tutti gli

studi che hanno mostrato l'efficacia della teofillina nella BPCO sono stati eseguiti con preparazioni a lento rilascio. La teofillina è un farmaco efficace nella BPCO ma, data la sua potenziale tossicità vengono preferiti, quando disponibili, i broncodilatatori inalatori.

Effetti collaterali: La tossicità è dose-dipendente, e questo costituisce un problema con i derivati delle xantine poiché il loro indice terapeutico è basso e la maggior parte dei benefici compare solo con la somministrazione di dosi prossime a quelle tossiche 144, 145 (**Evidenza A**).

La terapia di associazione prevede la somministrazioni di broncodilatatori con diverso meccanismo e durata d'azione così da aumentare l'effetto di broncodilatazione a parità o con meno effetti collaterali. L'associazione può avvenire con un β 2-agonista a breve durata d'azione e di un anticolinergico, così determinando un incremento prolungato o maggiore del VEMS rispetto a ciascuno dei due usati singolarmente.

Glucocorticosteroidi

Gli effetti dei glucocorticosteroidi, orali o inalatori, sono molto meno spiccati nella BPCO che nell'asma ed il loro ruolo nella BPCO stabile è limitato a specifiche indicazioni.

Glucocorticosteroidi orali – *Trattamento a breve termine.*

Molte linee guida sulla BPCO raccomandano l'uso di un breve ciclo (2 settimane) di glucocorticosteroidi orali per identificare quei soggetti che possono beneficiare di un trattamento a lungo

termine con tali farmaci somministrati per via orale od inalatoria. Questa raccomandazione si basa sull'evidenza¹⁵³ che gli effetti a breve termine predicono quelli a lungo termine dei glucocorticosteroidi orali sul VEMS e che i pazienti asmatici con limitazione al flusso aereo possono non rispondere in acuto ad un broncodilatatore inalatorio ma hanno una risposta significativa dopo un breve ciclo di glucocorticosteroidi orali. Vi sono tuttavia crescenti evidenze che nella BPCO un breve ciclo di terapia con glucocorticoidi orali abbia un valore scarsamente predittivo della risposta a lungo termine ai glucocorticosteroidi per via inalatoria di un β 2-agonista a breve durata d'azione e di un anticolinergico determina un incremento maggiore e più prolungato del VEMS rispetto a ciascuno dei due farmaci assunti singolarmente e non determina evidenza di tachifilassi dopo 90 giorni di trattamento.

Glucocorticoidi orali – Trattamento a lungo termine.

Questi farmaci risultano essere molto costosi e il beneficio solito comporta un aumento dei costi ed un beneficio equivalente si può ottenere aumentando la dose di un singolo broncodilatatore, quando gli effetti collaterali non rappresentino un fattore limitante. Un paio di studi retrospettivi hanno evidenziato una variazione del VEMS dopo il trattamento a lungo termine con questo tipo di farmaci, ma questo risultato non è sufficiente, bisognerebbe interpretare nuovamente i dati e le conclusioni a causa della natura retrospettiva e dalla mancanza di veri gruppi di controllo.

Glucocorticoidi inalatori. Il trattamento regolare con corticosteroidi inalatori non modifica il declino a lungo termine del VEMS nei pazienti con BPCO. Tuttavia esso è appropriato in pazienti sintomatici con VEMS < 50% del predetto (*stadio III: BPCO Grave e Stadio IV: BPCO Molto Grave*) e frequenti riacutizzazioni (per esempio, tre negli ultimi tre anni) (**Evidenza A**). Questo trattamento riduce la frequenza delle riacutizzazioni migliorand così lo stato di salute del paziente (**Evidenza A**). Alcuni studi di più lunga durata hanno dimostrato che vi è una riduzione della mortalità grazie alla somministrazione di glucocorticosteroidi nella BPCO. Inoltre la combinazione tra un glucocorticosteroide inalatorio e un β 2-agonista a lunga durata ha più efficacia del trattamento con singoli componenti farmacologici. Non sono ancora note la relazione dose-risposta e la sicurezza a lungo termine dei glucocorticosteroidi nella BPCO. Nei trial clinici condotti per lunghi periodi di tempo sono stati utilizzati solo dosaggi medi od elevati. Due studi hanno mostrato un' aumentata incidenza di ecchimosi in una piccola percentuale di pazienti con BPCO.

Terapia farmacologica basata sulla gravità della malattia.

I pazienti compresi nello *Stadio I : BPCO lieve* è sufficiente la somministrazione di un broncodilatatore a breve durata d'azione per controllare la dispnea, altrimenti, la somministrazione di teofillina lento rilascio. Per i pazienti con malattia da *Stadio II: BPCO Moderata a Stadio IV: BPCO Molto Grave*, con presenza di dispnea durante le attività giornaliere, non è alleviata dal trattamento con broncodilatatori a breve durata d'azione, è raccomandata la somministrazione

regolare di broncodilatatori inalatori a lunga durata d'azione (**Evidenza A**). La terapia regolare con broncodilatatori a lunga durata d'azione è più efficace del trattamento con broncodilatatori a breve durata d'azione (**Evidenza A**). L'aggiunta di teofillina può portare benefici ulteriori (**Evidenza B**).

I pazienti con malattia da *Stadio II: BPCO Moderata* a *Stadio IV: BPCO Molto Grave* che assumono regolarmente terapia con broncodilatatori a breve o a lunga durata d'azione, possono anche utilizzare broncodilatatori a breve durata d'azione al bisogno.

Vaccini. Il *vaccino anti-influenzale* riduce l'incidenza di malattie gravi e la mortalità nei pazienti affetti da BPCO nella misura del 50%. (**Evidenza A**). E' raccomandato l'impiego di vaccini contenenti virus uccisi o attenuati, più efficaci nei pazienti più anziani con BPCO. I ceppi sono modificati ogni anno, la somministrazione dovrebbe avvenire una volta all'anno. Il vaccino polisaccaridico antipneumococcico è raccomandato nei pazienti con BPCO dell'età di 65 anni più anziani; riduce l'incidenza delle polmoniti acquisite in comunità nei soggetti di età inferiore a 65 anni con VEMS<40% del predetto¹⁸⁰ (**Evidenza B**).

Terapia sostitutiva con alfa1-antitripsina I pazienti giovani con deficit severo ereditario di alfa1-antitripsina ed enfisema accertato possono essere candidati alla terapia sostitutiva. Questa è tuttavia molto costosa, non è disponibile in molti Paesi

e non è indicata nei pazienti in cui la malattia non sia correlata ad un deficit di alfa1- antitripsina (**Evidenza C**).

Trattamento Educazionale della BPCO stabile:

Il trattamento educazionale del paziente ha come obiettivo prioritario, l'allontanamento dal tabacco in caso egli ne faccia uso e il miglioramento a gestire la malattia.

Evidenze sull'educazione del paziente:

- Il ruolo specifico dell'educazione nella BPCO è stato poco studiato.
- L'educazione da sola non migliora i dati funzionali.
- La cessazione dal fumo è efficace.
- L'educazione migliora la risposta alle riacutizzazioni.

Contenuti del programma di educazione:

- Caratteristiche della malattia;
- Identificazione e controllo dei fattori di rischio e di aggravamento;
- Obiettivi della terapia;
- Monitoraggio della malattia;
- Utilizzo dei farmaci;
- Piano terapeutico scritto;
- Ossigenoterapia;
- Ventiloterapia;
- Gestione delle attività quotidiane;
- Esplicitazione delle preferenze e delle aspettative;
- Contratto educativo.

- Identificazione dei problemi, delle richieste e delle aspettative.
- Definizione e condivisione degli obiettivi, che vanno adattati alle reali attitudini e capacità del paziente, quali risultano da una valutazione dello stato cognitivo e affettivo, del livello attuale di autonomia, della disponibilità di supporto familiare e/o formale e della situazione abitativa.
- Valutazione dei risultati secondo metodi standardizzati e ripetibili.

Obiettivi del programma educativo

Procedurali	Acquisizione di conoscenze (es. Bristol COPD Knowledge Questionnaire)
Di prodotto, oggettivi	Riduzione fabbisogno di cure (es. prevenzione ricovero, riduzione visite mediche) e miglioramento autonomia funzionale (es. IADI, 6'WT)
Di prodotto, soggettivi	Miglioramento stato di salute (es. questionario di S. George)
Di prodotto, indicatori indiretti	Aderenza a norme basate sull'evidenza (es. esecuzione della mineralometria ossea o della vaccinazione antinfluenzale)

	Educazione anti-fumo	Tecniche terapeutiche	Emergenza	Vita quotidiana
STEP 4 Molto Grave	++++	++++	++++	++++
STEP 3 Grave	++++	++++	++++	++++
STEP 2 Moderata	++++	+++	++++	++
STEP 1 Lieve	++++	+++	++++	-
Per ogni paziente Ad ogni visita	++++	-	++	-

Obiettivi vo: il miglior risultato possibile

Obiettivi vo: prevenzione e controllo della br. cr.

FIG 10. Programma educativo secondo le "linee guida GOLD"

Terapia non farmacologica.

Riabilitazione

Un programma di riabilitazione deve prevedere un numero di sessioni minime efficaci (*per quanto noto ad oggi non inferiore a 12*); maggiore è la durata del trattamento più questo risulterà efficace.

- Il trattamento riabilitativo strutturato è in grado di determinare miglioramento di capacità di esercizio fisico, dispnea e qualità della vita indipendentemente dal livello di ostruzione delle vie aeree.
- Risultati positivi sono riscontrati in programmi in regime di degenza, di day-hospital e domiciliare. L'opzione migliore può dipendere da fattori legati al paziente.
- L'effetto positivo ottenuto in seguito a riabilitazione si osserva in funzione della durata e del numero di sedute e tende a mantenersi almeno entro 1 anno dal termine del programma.
- Ogni ulteriore beneficio in seguito a ripetizione annuale di riabilitazione si traduce in un possibile vantaggio in termini di ricoveri e riacutizzazioni.
- Quando indicato il training di allenamento agli arti superiori può produrre un miglioramento funzionale selettivo.
- L'effetto positivo dell'allenamento dei muscoli respiratori appare limitato a pazienti con forza inspiratoria più compromessa ma può essere prolungato nel tempo.
- L'educazione del paziente può avere effetti positivi sul "management" del paziente.
- L'uso di ossigeno nei pazienti normossiemici a riposo e che desaturano durante l'esercizio migliora i sintomi e la tolleranza

allo sforzo, tuttavia non vi è evidenza che migliori gli effetti della riabilitazione.

- Lo stato nutrizionale espresso dal peso corporeo (BMI, IBW) è un fattore indipendente di influenza sulla sopravvivenza e su misure di outcome di trattamento.
- L'implementazione nutrizionale non appare una componente determinante per la sopravvivenza ed il miglioramento funzionale del paziente.

Terapia chirurgica

- *La bullectomia* può migliorare sintomi e funzione in casi altamente selezionati.
- *La riduzione chirurgica di volume polmonare è controindicata* in pazienti ad alto rischio (VEMS <20% e/o DLCO <20% del teorico). Tuttavia, è una terapia che può aumentare la sopravvivenza in pazienti selezionati (con predominanza di enfisema ai lobi superiori associata a ridotta tolleranza allo sforzo). La riduzione volumetrica di enfisema per via broncoscopica si propone come scelta alternativa.
- Il *trapianto* polmonare per enfisema può migliorare la qualità della vita e la funzionalità in casi selezionati (C), ma non migliora la sopravvivenza a lungo termine (C).

Ossigenoterapia a lungo termine

- L'ossigenoterapia a lungo termine (≥ 15 ore/die) nei pazienti con insufficienza respiratoria cronica si è dimostrata efficace nell'aumentare la sopravvivenza.

- Si suggerisce un utilizzo più vicino possibile alle 24 ore/die.
- L'efficacia della OLT in pazienti con ipossiemia intermittente (notturna, da sforzo) non è provata.
- L'ossigenoterapia a lungo termine consente di ridurre i giorni di ospedalizzazione del 43.5%, le percentuali di ricovero del 23.8% ed il numero di pazienti con almeno un'ospedalizzazione del 31.2%.

Ventilazione meccanica a lungo termine

- La ventilazione meccanica non invasiva a pressione positiva (NPPV) in aggiunta alla OLT può migliorare gli scambi respiratori, i sintomi, la qualità della vita, ma non la sopravvivenza, in pazienti ipercapnici con BPCO stabile (B).