

2021

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

"CAROL DAVILA", BUCUREȘTI

ȘCOALA DOCTORALĂ

DOMENIUL MEDICINĂ

IMPLICAȚII CLINICE ȘI DIAGNOSTICE ALE ASOCIERII

BRONȘIECTAZII - BPOC

Conducător de doctorat:

ACAD. PROF. UNIV. DR. MIHĂLȚAN FLORIN DUMITRU

Student - doctorand:

CONSTANTIN (POPESCU) ANCUȚA-ALINA

2021

Mulțumiri...

Finalizarea acestei teze de doctorat reprezintă încheierea unei etape importante din pregătirea mea profesională. Realizarea ei a fost posibilă datorită competenței și bunăvoinței unor personalități medicale, cărora doresc să le adresez mulțumirile și gratitudinea mea.

Alese mulțumiri și recunoștință Domnului Academician Profesor Universitar Dr. Mihăița Florin Dumitru, conducătorul științific al acestei teze de doctorat, pentru permanenta sa încredere, susținere și îndrumare în perioada de cercetare și elaborare a tezei de doctorat.

Mulțumesc colegilor din Institutul Național de Pneumoftiziologie "Marius Nasta" București, pentru ajutorul și suportul tehnic acordate în realizarea acestei teze doctorale.

Și nu în ultimul rând, îi mulțumesc soțului meu, pentru sprijinul și înțelegerea oferite pe tot parcursul pregătirii mele profesionale.

CUPRINS

Lista cu lucrările științifice publicate	5
Lista cu abrevieri și simboluri	6
Introducere	9
I. Partea generală	13
1. Bronșiecatazia	13
1.1. Introducere.....	13
1.2. Epidemiologie.....	13
1.3. Fiziopatologie	13
1.4. Etiologie, factori de risc și exacerbări.....	14
1.5. Diagnostic pozitiv și diferențial	14
1.6. Tratament.....	15
1.7. Evoluție și tratament	15
2. Bronhopneumopatia cronică obstructivă	16
2.1. Introducere.....	16
2.2. Epidemiologie.....	16
2.3. Fiziopatologie	16
2.4. Etiologie, factori de risc și exacerbări.....	17
2.5. Diagnostic pozitiv și diferențial	17
2.6. Tratament.....	18
2.7. Evoluție și prognostic	18
3. Asocierea Bronșiectazii – BPOC	19
3.1. Introducere.....	19
3.2. Epidemiologie.....	19
3.3. Fiziopatologie	20
3.4. Diagnostic.....	20
3.5. Management terapeutic	21
3.6. Evoluție și prognostic	21
II. Contribuții personale	22
4. Ipoteza de lucru și obiectivele generale	22
5. Metodologia generală a cercetării	23
6. Rezultate	25

6.1. Caracteristici generale ale loturilor studiate	25
6.2. Influența tabagismului în cadrul loturilor studiate	36
6.3. Indici de mortalitate	38
7. Cazuri clinice ce asociază patologia Bronșiectazii – BPOC – terapii moderne, de avangardă	41
7.1. Physio-Assist SIMEOX	41
7.2. Platforma de Telemedicină pentru monitorizarea la distanță a pacienților cu BPOC	42
8. Discuții	43
9. Concluzii și contribuții personale.....	45
Bibliografie selectivă	47

Lista cu lucrările științifice publicate

1. **Ancuța Alina Constantin**, Anca Macri, Florin Dumitru Mihălțan - A brief incursion into bronchiectasis – COPD overlap literature - Pneumologia 2017, vol 66,4, p.193 - 198
2. Fl.Mihaltan, **Ancuta Constantin** - Asthma – COPD - Bronchiectasis combination: an unstudied triplet.- Pneumologia Vol. 68 – No. 2/2019/ISSN 2067-2993, p.58 - 60
3. Florin Mihălțan, Valentin Coșei, Corina Borcea, **Constantin Ancuța** - Telemedicine in chronic obstructive pulmonary disease: a possible transition to the patient independence- Original Papers • DOI: 10.2478/pneum-2020-0006 • 69 • 2020 • 1-Pneumologia Volume 69: Issue 1, <https://doi.org/10.2478/pneum-2020-0006> 27 Jul 2020
4. Florin Mihălțan, Corina Oprea, Valentin Coșei, Bogdan Mut, **Ancuța Constantin** - Telemedicine during COVID 19 - a useful tool in COPD patient management - Internal Medicine 2020 vol. XVII No. 4 - www.srmi.ro 10.2478/inmed-2020-0123
5. **Ancuța Alina Constantin**, Florin Dumitru Mihălțan – Clinical and diagnostic implications of the bronchiectasis – COPD association – Internal Medicine 2021, vol XVIII, 3, p 35 – 49

Lista cu abrevieri și simboluri

ADRB2 - Gena receptorului β 2-adrenergic

AECOPD - Exacerbare acută a BPOC

APDS – Sindromul Delta PI3 – kinază activat

ARN – Acid ribonucleic

BAAR - Bacili acido-alcoolo-rezistenți

BAR – Raport bronho-arterial

BID - De două ori pe zi

BPOC – Bronhopneumopatie Obstructivă Cronică

BRGE – Boală de reflux gastro-esofagian

BSI - Indicele de Severitate al Bronșiectaziei

CFTR - Regulatorul transmembranar al fibrozei chistice

CIB – Clasificarea Internațională a Bolilor

CVF - Capacitate vitală forțată

CT/HCRT - Computer Tomograf/Computer Tomograf cu rezoluție înaltă

CVID – Imunodeficiență comună variabilă

DLCO – Difuziunea prin membrana alveolo-capilară a monoxidului de carbon

DMS – Durata medie de spitalizare

ECG – Electrocardiograma

EMA – European Medicines Agency (Agenția Europeană a Medicamentului)

EPHX1 – Epoxid-hidrolaza microzomială

FACED - Scorul de Apreciere a Severității Bronșiectaziei

FBS – Fibrobronhoscopia

FC – Fibroză chistică

FDA - Food and Drug Administration (Administrația Alimentelor și Medicamentelor)

FEGDS – Fibrogastroduodenoscopie

GOLD - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (Inițiativa Globală pentru Boala Pulmonară Obstructivă Cronică)

GSTM1 - Glutation S-transferaza M1

HIV – Human Immunodeficiency Virus (Virusul Imunodeficienței Umane)

CSI - Corticosteroizi inhalatori

IgE - Imunoglobulina E

IMC – Indice de masă corporală

LABA – Long Acting Beta Agonist (Beta-agonist cu acțiune de lungă durată)

LAMA – Long Acting Muscarinic Antagonist (Antagonisti muscarinici cu acțiune de lungă durată)

LDH – Lactatdehidrogenaza

LLN – The Lower Limit of Normal (Limita inferioară a normalului)

MMP – Metaloprotează matriceală

MMP12 - Metaloproteinaza matriceală – 12

MPP – Microorganism Potențial Patogen

MRSA – Staphylococcus aureus metilino-rezistent

PA – număr pachete an

PCR – Proteina C - Reactivă

PDE4 - Inhibitori ai fosfodiesterazei 4

QD – O dată pe zi

QID – De patru ori pe zi

RR – Risc relativ

Rx – Radiografie toracică standard

SABA – Short – Acting Beta 2 Agonist (Beta 2-agonist cu acțiune de scurtă durată)

SAMA – Short – Acting Muscarinic Antagonist (Antimuscarinic cu acțiune de scurtă durată)

SERPINE2 - SerpinE2 (Serpine Peptidase Inhibitor, Clade E, Member 2)

SFTPB - Surfactant Protein B (gena proteinei surfactante B)

SGRQ - Chestionarul respirator St George

SLC6A3 - Gena transportatoare de dopamină (SLC6A3)

SNP - Single nucleotide polymorphism (polimorfism cu nucleotide unice)

SOD3 - Superoxid-dismutaza extracelulară

TB - Tuberculoză Pulmonară

Testul CAT - COPD Assessment test

Testul mMRC - Chestionar modificat după British Medical Research Council

TGF β 1 - Factorul transformator de creștere β 1

TID – De trei ori pe zi

VEMS – Volumul Expirator Maxim în Prima Secundă (FEV1)

VRS - Virusul Respirator Sincizial

Introducere

Bronșiectaziile (BE) și Bronhopneumopatia Obstructivă Cronică (BPOC) sunt boli inflamatorii ale căilor respiratorii, foarte răspândite, care au prezentat și prezintă interes atât separat, cât și împreună, însă asocierea acestor două condiții clinice nu a fost suficient inclusă în cercetare și nici acoperită de ghidurile existente. Domeniul medical a acceptat faptul că bronșiectaziile au o prevalență în creștere la pacienții cu BPOC, iar sindromul overlap BCOS a fost discutat intens în special în ultimii ani, însă, cu toate acestea, există un număr limitat de raportări privind consecințele acestui sindrom sau existența oricărei relații de reciprocă cauzalitate.

Cercetările medicale științifice cu privire la fenotipul BCOS se situează pe o pantă ascendentă, în special din cauza mortalității ridicate induse de către această condiție clinică, aspect primordial ce a condus la elaborearea prezentei lucrări doctorale, într-o perioadă incertă, în care întreg sectorul medical a fost într-o continuă alertă, în special din cauza survenirii pandemiei COVID-19, care presupunea un risc major în special pentru pacienții cu patologii respiratorii.

Dincolo de aspectele clinice și tehnice prezentate, această teză doctorală subliniază necesitatea introducerii unor programe strategice de prevenție și de management terapeutic a acestui sindrom de suprapunere, în sistemul medical din România, fiind necesară totodată, alocarea de resurse adiționale, atât umane cât și financiare, care să se adreseze nevoilor reale ale sistemului medical.

Fondul bibliografic generos și larga documentare interdisciplinară, precum și accesarea unui număr bogat de baze de date științifice online, constituie și stau la baza redactării prezentei teze doctorale, formată din două părți: o parte teoretică, care expune datele actuale din literatura de specialitate într-un mod clar, concis și care se adresează specific problemelor evaluate și o parte practică, originală, reprezentată de un studiu prospectiv, observațional, non-intervențional și inovativ, având la bază două loturi de pacienți.

Partea generală expune detaliat date recente din literatura de specialitate, cu referire la epidemiologie, fiziopatologie, etiologie, diagnostic pozitiv și diferențial, tratament actual și prognostic. Această parte este structurată în trei subcapitole, fiecare subcapitol prezentând concis date recente despre bronșiectazii, BPOC și despre sindromul de asociere dintre aceste

două condiții clinice, reunite sub denumirea de sindrom BCOS (Bronchiectasis COPD Overlap Syndrom).

Bronșiectazia, boală relativ rară, catalogată mult timp ca "orphan disease", descrisă clasic ca boală focalizată ce implică un singur lob sau un/mai multe segmente pulmonare, este deseori secundară sau coexistentă cu o altă afecțiune pulmonară, fiind totodată caracterizată prin inflamarea și dilatarea extinsă, progresivă și ireversibilă a bronhiilor, aspect ce conduce la afectarea drenajului secrețiilor și la colonizarea bacteriană a căilor respiratorii.

BPOC (Bronhopneumopatia cronică obstructivă) se caracterizează prin limitarea progresivă, ireversibilă sau reversibilă doar parțial a fluxului aerian, însoțită de simptome respiratorii persistente precum tuse cronică, predominant productivă și/sau dispnee progresivă de efort. Cauza acestor fenomene este reprezentată de unele modificări morfopatologice care au loc la nivelul căilor respiratorii și care pot lua forma unei bronșiolite obstructive, dar și la nivel alveolar, cu apariția emfizemului și antrenarea în subsidiar a hiperinflației pulmonare, secundar distrugerii pereților alveolari. În mare parte, aceste fenomene survin prin expunerea prelungită la particule toxice sau alte noxe respiratorii, fiind întâlnite în special la pacienții fumători.

Așadar, atunci când enunțăm diagnosticul de bronșiectazii, ne referim la un diagnostic structural ce dovedește dilatație de căi aeriene și îngroșare a peretelui bronșic la examinarea computer tomograf (CT) a toracelui, cumulând atât criteriile imagistice, cât și pe cele clinice de boală – simptome persistente și/sau recurente de infecție bronșică. Pe de altă parte, atunci când definim BPOC-ul, enunțăm un diagnostic fiziopatologic, în a cărui componență regăsim obstrucția fixă a fluxului aerian prin răspuns inflamator anormal la noxe respiratorii, asociind sau nu, modificări ale peretelui bronșic la examinarea CT torace.

În timp ce ambele împărtășesc caracteristici comune, precum inflamația căilor respiratorii și limitarea fluxului aerian, majoritatea studiilor agreează faptul că sunt stări de boală distincte, fiecare cu etiologie, fiziopatologie, prognostic și răspuns la tratament diferit.

BCOS – asocierea dintre bronșiectazie și BPOC, este în prezent recunoscut ca un potențial nou fenotip al stării de BPOC, prevalența pentru acest fenotip situându-se pe o pantă ascendentă încă din 2002. Deși nu există dovezi clare ale unei relații cauzale directe între BPOC și bronșiectazii, acest lucru pare să fie plauzibil din punct de vedere biologic, întrucât fumatul sau altă expunere la noxe respiratorii pot facilita infecția bronșică cronică și inflamația ulterioară poate susține dezvoltarea bronșiectaziei.

Diagnosticarea BCOS-ului este o provocare aparte pentru clinicieni, deoarece și BPOC și BCOS prezintă un tablou simptomatic asemănător, fiind imperios necesară validarea unei noi metode de diagnosticare a bronșiectaziei, care să fie în mod real aplicabilă și pacienților care prezintă alte patologii respiratorii similare. Identificarea unor biomarkeri specifici care să relaționeze într-un mod specific bronșiectaziile de BPOC, ar putea răspunde la întrebări precum, de ce nu toți pacienții cu BPOC dezvoltă infecții bronșice cronice și/sau bronșiectazii; lipsa studiilor privind terapiile pentru BPOC în asociere cu bronșiectazii reprezintă un semnal de alarmă în acordarea unei atenții speciale strategiei terapeutice și de management al acestei patologii.

Partea practică, originală, se bazează pe studiul realizat și are în componența sa obiectivele tezei de doctorat, metoda și materialele utilizate în elaborarea acesteia, contribuțiile personale și concluziile, bibliografia și anexele aferente.

Obiectivele lucrării doctorale, atinse prin intermediul unui studiu prospectiv, observațional, non-intervențional care a avut loc în perioada 2018 – 2020, în Institutul de Pneumoftiziologie "Marius Nasta", București, România, au fost:

- Actualizarea la nivel național a datelor epidemiologice ale sindromului de asociere între BPOC și bronșiectazii (BCOS);
- Prevalența bronșiectaziilor la pacienții cu BPOC;
- Impactul bronșiectaziilor la pacienții cu BPOC:
 - Aspecte clinice;
 - Aspecte microbiologice;
 - Aspecte funcționale;
 - Aspecte de prognostic (scor BSI, FACED);
- Observarea bronșiectaziilor "de novo" la pacienții cu BPOC;
- Date privind tratamentele medicale aplicate și eficiența lor (managementul terapeutic nu reprezintă însă un obiectiv *per se* al studiului);
- Veridicitatea scorurilor prognostice, impactul fenotipului BCOS asupra calității vieții;
- Aderența/răspunsul la tratament.

Rezultatele obținute pot reprezenta un pilon folositor în realizarea unor programe și strategii naționale pentru managerierea diagnostică și a implicațiilor terapeutice ce ar putea

rezida ulterior, necesare pentru gestionarea cu succes a acestei patologii și pentru scăderea mortalității în rândul pacienților afectați.

Această lucrare doctorală trage un semnal de alarmă asupra necesității instituirii la nivel național a unor ghiduri medicale și noi directive de management diagnostic și terapeutic, având ca scop principal beneficiul pacienților.

I. Partea generală

1. Bronșiectazia

1.1. Introducere

Bronșiectazia este o boală pulmonară cronică și se caracterizează prin inflamarea și dilatarea extinsă, progresivă și permanentă a bronhiilor de mărime mijlocie (cu diametrul >2 mm), ducând la afectarea drenajului secrețiilor și la colonizarea bacteriană a căilor respiratorii (Pasteur, 2010).

Etichetată drept o boală relativ rară și mult timp considerată ca "orphan disease", a fost descrisă clasic ca boală focalizată ce implică un singur lob sau un segment pulmonar, însă odată cu aprofundarea studiilor ce au vizat această patologie, s-a stabilit că poate afecta plamanul atât într-o manieră focală cât și difuză.

1.2. Epidemiologie

În realitate, cunoștințele referitoare la incidența reală a bronșiectaziilor nu s-au modificat foarte mult pe parcursul unui secol, aspect întrucâtva secundar faptului că nu există date suficiente. În era preantibiotică, frecvența bronșiectaziilor era foarte ridicată, afectând îndeosebi copiii. Recent, datele de prevalență au scăzut semnificativ în țările dezvoltate, complicațiile sunt mai puțin frecvente, iar speranța de viață a crescut substanțial. Cu toate acestea, bronșiectazia rămâne o cauză majoră de morbiditate și deces prematur (Barker AF, 2002).

1.3. Fiziopatologie

În 1986, Cole a propus primul model care a explicat patogeneza bronșiectaziei pe care l-a numit ipoteza "ciclului vicios". Această ipoteză sugerează ca după o infecție inițială care compromite clearance-ul mucociliar, microorganismele se vor reproduce în căile respiratorii, provocând inflamație și distrugând epiteliul. Persistența microorganismelor care determină o infecție cronică a căilor respiratorii va atrage mai multe celule inflamatorii care eliberează factori capabili să lezeze căile respiratorii și să mențină inflamația.

1.4. Etiologie, factori de risc și exacerbări

Există numeroase cauze ale bronșiectaziei, însă, cu toate acestea, în aproximativ 50% din cazuri, nu se identifică agentul etiologic (King și colab., 2006). Bronșiectaziile pot fi ca o manifestare pulmonară primară a diferite patologii subsidiare, provocând inflamație cronică, și care rezultă dintr-o anomalie a anatomiei, imunității sau funcției. Bronșiectaziile secundare sunt mai frecvente și pot apărea ca o complicație a altor boli pulmonare, ca o consecință a distorsiunii căilor respiratorii în raport cu alte afecțiuni, precum BPOC, emfizem, bronșită, bronșiolită și boli pulmonare interstițiale. Severitatea bronșiectaziei este evaluată prin două sisteme.

1.5. Diagnostic pozitiv și diferențial

Diagnosticul pozitiv în bronșiectazii se construiește atent, etapizat, coroborând elemente de ordin clinic și paraclinic. Bronșiectaziile vor fi suspectate la persoanele ce relatează anamnestice tuse productivă, asociată cu prezența oricărui factor dintre cei enumerați: segment de vârstă predispozant, antecedente de simptome respiratorii în decursul mai multor ani, lipsa istoricului de fumat, expectorație zilnică, însemnată cantitativ, predominând aspectul purulent al acesteia, tablou clinic incluzând uneori episoade de hemoptizie, colonizarea sputei cu *Pseudomonas aeruginosa*.

Evaluarea paraclinică, complementară unei anamneze cât mai complete, comportă desfășurarea unor investigații medicale de rutină, pornind de la analize de laborator (vezi mai jos), evaluare imagistică și continuând cu explorarea funcțională respiratorie, bronhoscopie în cazuri selecționate.

Inventariind, procedurile de diagnostic în bronșiectazii cuprind:

- Screening-ul bronșiectaziei
- Examenul fizic
- Teste de laborator
- Examenul imagistic al cutiei toracice-HRCT torace
- Fibrobronhoscopie.

Diagnosticul diferențial se concentrează pe excluderea altor entități patologice ce pot modela particularități clinice asemănătoare bronșiectaziilor, precum abcesul pulmonar, tuberculoza pulmonară, micoze pulmonare, corpi străini intrabronșici etc.

1.6. Tratament

Tratamentul în bronșiectazii este unul complex, de lungă durată, uneori implicând o colaborare multidisciplinară. Principalul tratament al bronșiectaziilor suprainfectate este cel antibiotic, urmat de tratamentul antiinflamator și de cel adjuvant. Antibioticele joacă un rol important în managementul pacienților cu bronșiectazii prin întreruperea cercului vicios al infecției, inflamației și al leziunilor la nivelul căilor aeriene. Tratamentul antibiotic trebuie susținut și urmat de o igienă bronșică riguroasă, care devine obligatorie pentru îmbunătățirea prognosticului și a calității vieții pacientului (J Thorac Dis. 2018).

1.7. Evoluție și tratament

Prognosticul în cazul persoanelor cu bronșiectazii variază considerabil. Cu toate acestea, aproximativ 10% dintre adulții cu bronșiectazii non-FC vor muri în decurs de 5-8 ani de la diagnostic, decesul fiind atribuit bolii pulmonare în peste jumătate dintre aceștia (King PT și colab., 2005; Goeminne PC și colab., 2012).

2. Bronhopneumopatia cronică obstructivă

2.1. Introducere

Bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPOC) se caracterizează prin limitarea progresivă, ireversibilă sau parțial reversibilă a fluxului aerian, antrenând modificări atât la nivelul căilor respiratorii, cât și al parenchimului pulmonar, însoțită de simptome respiratorii persistente, precum tuse și/sau dispnee. În mare parte aceste fenomene survin secundar expunerii prelungite la particule toxice sau noxe respiratorii, fiind întâlnite în special la pacienții fumători.

2.2. Epidemiologie

BPOC este o problemă de sănătate la nivel mondial, cu o prevalență în creștere. În prezent se estimează că afectează mai mult de 5% din populația adultă, însă gradul de simptome și limitarea funcțională pe care le provoacă poate varia de la un individ la altul, rezultând adesea în diagnosticarea tardivă. Prevalența sa, într-o continuă creștere, este cel mai probabil subraportată față de statisticile oficiale, aspect secundar în principal subdiagnosticării și bolii apărute la pacienții nefumători (Barnes, 2013).

2.3. Fiziopatologie

Din punct de vedere fiziopatologic, etapele întregului proces patogen ce subsciu modificărilor survenite în BPOC au fost de-a lungul timpului elucidate. Majoritar și nediscriminativ, pacienții cu BPOC antrenează toate cele trei mecanisme, prin bronșită obstructivă cronică, cu hipersecreție de mucus și emfizem, acestea fiind induse de către fumat (Barnes, 2013).

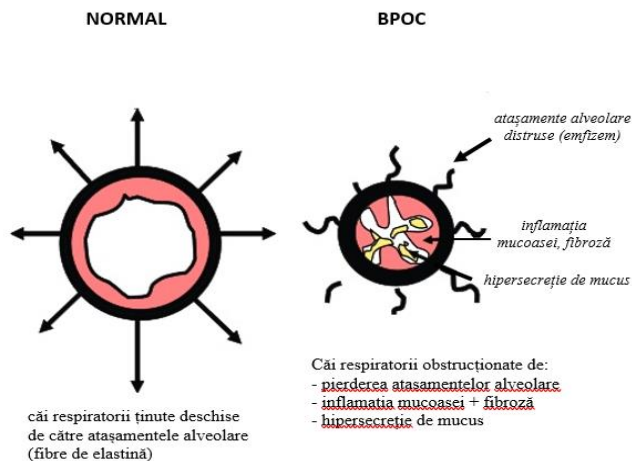


Fig. 2.1. Mecanisme de limitare a fluxului de aer în BPOC

2.4. Etiologie, factori de risc și exacerbări

BPOC este o problemă majoră de sănătate, constituind a patra cauză de mortalitate la nivel mondial. Sub aspect etiologic, regăsim multiple cauze, factorii de mediu sau componenta genetică fiind triggerii majori. Totodată, interferează și este legată de multiple comorbidități asociate, adesea împărțând caracteristici comune și factori de risc. Comorbiditățile cel mai frecvent asociate cu BPOC-ul includ boli cardiovasculare, tulburări endocrine și metabolice, boli neuropsihiatrice, neoplazii (în special cancerul pulmonar) și boli gastro-intestinale, afecțiuni adesea legate de fumat, inflamație sistemică, limitarea fluxului de aer și îmbătrânire.

Exacerbarea BPOC reprezintă un episod tranzitoriu care poate apărea pe măsură ce boala evoluează și cuprinde apariția sau agravarea dispneei preexistente, tusei și wheezing. Grupul GOLD definește o exacerbare acută a BPOC (AECOPD) ca „o agravare acută a simptomelor respiratorii care are ca rezultat o terapie suplimentară” și un eveniment care are cel mai mare impact asupra calității vieții pacienților și asupra costului îngrijirii.

2.5. Diagnostic pozitiv și diferențial

Diagnosticul de BPOC reprezintă un ansamblu concordant de date, fiind sugerat de istoricul bolii și examenul clinic. Acesta se recomandă a fi luat în considerare în cazul tuturor pacienților fumători sau care își desfășoară activitatea profesională într-un mediu cu noxe

respiratorii, și chiar în cazul pacienților din mediul rural care folosesc combustibili solizi pentru încălzire și care relatează tuse cronică, însoțită de dispnee și producție de spută.

În contextul clinic sugestiv și al istoricului de fumător sau al expunerii profesionale sau domiciliare la noxe respiratorii, diagnosticul de BPOC necesită obligatoriu confirmarea obstrucției și a gradului de severitate prin spirometrie.

Obstrucția căilor aeriene superioare poate fi întâlnită și în alte afecțiuni pulmonare, entitățile clinice cel mai frecvent cuprinse în diagnosticul diferențial al BPOC, fiind reprezentate de astmul bronșic, insuficiența cardiacă congestivă, bronșiectazii, tuberculoză, bronșiolita obliterantă sau panbronșiolita difuză (2020 GOLD report).

2.6. Tratament

Managementul cuprinzător al BPOC este multilateral. Renunțarea la fumat are însă cea mai mare capacitate de a influența progresia naturală a BPOC.

Atitudinea terapeutică include așadar, pe lângă sevrajul tabagic, management farmacologic (bronhodilatatoarele având rol central), educarea pacientului, vaccinarea antigripală și antipneumococică, reabilitarea pulmonară și, în cazuri selectate, oxigenoterapia, ventilația non-invazivă.

2.7. Evoluție și prognostic

Eforturile din ultimele câteva decenii, de extindere a speranței de viață a pacienților cu BPOC s-au confruntat cu dificultăți, însă percepția asupra problemelor implicate începe să se schimbe. Îmbunătățirile în înțelegerea mecanismelor patogene și etiologice ale bolii, analiza cauzelor morții și, în special, identificarea factorilor de prognostic relevanți au dus la progrese ferme care permit înfruntarea viitorului cu un optimism mai mare.

3. Asocierea Bronșiectazii – BPOC

3.1. Introducere

Sindromul overlap sau sindromul de suprapunere reprezintă o situație clinică în care există semne clinice și/sau de laborator pentru două sau mai multe boli, la un singur pacient. Acest lucru sporește complexitatea unui diagnostic precis care, la rândul său, are impact asupra alegerilor terapeutice. O întrebare importantă și foarte des dezbătută este dacă sindroamele overlap ar trebui recunoscute ca entități clinice independente sau ca o asociere a două condiții patologice distincte, deoarece tratamentul simptomelor individuale poate să nu fie suficient la un pacient care prezintă acest tip de sindrom (Poh și colab., 2017).

Centrul majorității sindroamelor overlap din medicina respiratorie este BPOC-ul, boală inflamatorie cronică a căilor aeriene, caracterizată prin obstrucția persistentă a fluxului de aer, și pierderea progresivă a funcției respiratorii. Important, BPOC, este o boală heterogenă care se prezintă adesea clinic sub formă de fenotipuri diferite, dintre care unele sunt recunoscute în „suprapunere” cu astm, bronșiectazii, fibroză și apnee obstructivă în somn (Poh și colab., 2017).

Descris pentru întâia dată de Barker în 2002, BCOS, sindromul de suprapunere dintre bronșiectazii și BPOC, este recunoscut ca un potențial nou fenotip al stării de BPOC, în prezent cu o prevalență în creștere, raportată până la 57,6% la pacienții cu BPOC. (Barker, 2002; Agusti și colab., 2010; Martinez și colab., 2011).

3.2. Epidemiologie

Unele aspecte cheie trebuie luate în considerare pentru interpretarea studiilor epidemiologice care abordează sindromul BCOS, rămânând totuși neclar dacă bronșiectaziile și BPOC sunt entități inter- sau independente, care se dezvoltă concomitent.

Studiile inițiale realizate de către Pasteur și colab (2000), King și colab. (2006) și Shoemark și colab. (2007) nu au menționat BPOC-ul în tabelele de etiologii și boli asociate bronșiectaziei, însă în 2013 Anwar și colab. au publicat un studiu cu 189 de pacienți, constatând astfel prezența BPOC-ului ca boală asociată la 23% dintre ei. În ceea ce privește prevalența reală a bronșiectaziei la pacienții cu BPOC, conform rezultatelor din mai multe studii care furnizează direct sau indirect date asupra acesteia, se estimează o variație de la 4% la 72% (O'Brien CO și

colab., 2000; Patel IS și colab., 2004; Roche N și colab., 2007; Garcia-Vidal C și colab., 2009; Agusti A și colab., 2010; Arram EO și Elrakhawy MM, 2012; Steward JI și colab., 2012; Martínez-García MA și colab., 2013; Gallego M și colab., 2014; Mao B și colab., 2015; Doria da Silva SM și colab., 2016; Tan WC și colab., 2016).

3.3. Fiziopatologie

Deși nu există dovezi clare ale unei relații cauzale între BPOC și bronșiectazii, acest lucru pare să fie plauzibil din punct de vedere biologic, deoarece fumatul sau altă expunere la noxe respiratorii facilitează infecția bronșică cronică, iar inflamația ulterioară poate susține dezvoltarea bronșiectaziei. Cu toate acestea, există foarte puține studii care au recrutat populații aleatorii de indivizi cu BPOC sau bronșiectazii și au evaluat cu atenție subiecții pentru prezența celeilalte afecțiuni. (Polverino și colab., 2018).

3.4. Diagnostic

Diagnosticarea sindroamelor de suprapunere ale bolilor respiratorii este întrucâtva dificil de realizat din cauza asemănărilor foarte mari și a cercetărilor insuficiente.

Diagrama lui Venn ilustrează diferențele simptomatice și de diagnostic dintre suprapunerile BPOC - astm, BPOC - bronșiectazie, BPOC - fibroză și BPOC - apnee obstructivă de somn.

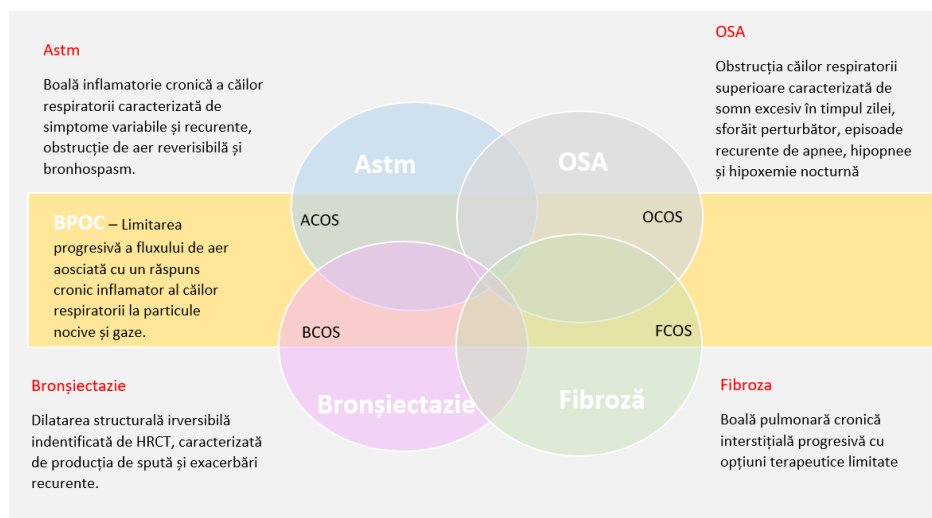


Fig 1. Diagrama lui Venn

Pentru a fi diagnosticat cu BCOS, pacientul trebuie să dovedească caracteristici precum antecedente de expunere la factori declanșatori (fumatul), obstrucția fluxului de aer și anomalii CT ale pereților căilor respiratorii (Martinez-Garcia MA și colab., 2011; Hurst JR și colab., 2015).

De asemenea, investigațiile microbiologice sunt utile în acest sindrom special de suprapunere, deoarece detectarea colonizării sau infecției cu microorganisme ca *Pseudomonas aeruginosa* poate determina un declin mai mare al funcției pulmonare, exacerbări mai frecvente și mortalitate (Loebinger MR și colab., 2009; Martinez-Garcia MA și colab., 2011).

3.5. Management terapeutic

În prezent, nu există un consens cu privire la strategiile de management terapeutic pentru BCOS, întrucât nu există studii privind terapiile pentru BPOC în asociere cu bronșiectaziile. În majoritatea studiilor clinice farmacologice privind BPOC, prezența bronșiectaziei semnificative este un criteriu de excludere, prin urmare, nu pot fi formulate recomandări pe baza unor dovezi solide. Antibiotiterapia, terapia antiinflamatorie cu viză imunomodulatoare, terapia inhalatorie bronhodilatatoare/tripla terapie inhalatorie și alte strategii precum kineziterapia respiratorie, reprezintă actual modalitățile terapeutice ale pacienților diagnosticați cu BCOS, mai degrabă o terapie adaptativă la nevoile pacientului, în funcție de simptome.

3.6. Evoluție și prognostic

Este evident faptul că există lacune semnificative în ceea ce privește această asociere BPOC–bronșiectazii, fiind necesară existența unui consens pentru criteriile ce definesc bronșiectaziile radiologice și clinice la pacienții cu BPOC. Prevalența reală a bronșiectaziei la acești pacienți ar putea fi investigată prin analiza pacienților cu BPOC din cohorte internaționale mari, pentru a minimiza riscul erorilor de selecție și pentru a avea o bună reprezentare a populației BPOC. Mai mult decât atât, valoarea prognostică a bronșiectaziei la pacienții cu BPOC ar trebui confirmată de studii prospective mai ample (Polverino și colab., 2018).

II. Contribuții personale

4. Ipoteza de lucru și obiectivele generale

Cercetarea observațională, non-intervențională, a inclus 100 de pacienți cu bronhopneumopatie obstructivă cronică sau cu sindromul de asociere bronhopneumopatie obstructivă cronică – bronșiectazii, proveniți din Institutul de Pneumoftiziologie "Marius Nasta", București, România, selectați în perioada 2018 - 2020, care au fost urmăriți pe o perioadă de 12 luni. Obiectivele acestei lucrări au fost următoarele:

- Actualizarea la nivel național a datelor epidemiologice ale sindromului de asociere între BPOC și bronșiectazii (BCOS);
- Prevalența bronșiectaziilor la pacienții cu BPOC;
- Impactul bronșiectaziilor la pacienții cu BPOC:
 - Aspecte clinice;
 - Aspecte microbiologice;
 - Aspecte funcționale;
 - Aspecte de prognostic (scor BSI, FACED);
- Observarea bronșiectaziilor "de novo" la pacienții cu BPOC;
- Date privind tratamentele medicale aplicate și eficiența lor;
- Veridicitatea scorurilor prognostice, impactul fenotipului BCOS asupra calității vieții;
- Aderența/răspunsul la tratament.

Rezultatele obținute pot fi extrem de utile în elaborarea unor viitoare programe naționale de profilaxie și control ale bolii, benefice pentru pacienții cu BCOS.

Rezultatele obținute pot fi extrem de utile în elaborarea unor viitoare programe naționale de profilaxie și control ale bolii, benefice pentru pacienții cu BCOS.

5. Metodologia generală a cercetării

Protocol

Experiența acumulată ca medic specialist pneumolog m-a orientat către elaborarea următorului protocol de studiu:

- Studiul literaturii de specialitate: articole originale, referate, ghiduri internaționale, cărți de specialitate, etc., majoritatea prin accesarea bazelor de date medicale PubMed®, Google Scholar, Embase, Ebsco, Cochrane;
- Elaborarea consimțământului informat al pacientului;
- Stabilirea perioadei (urmărirea pacienților pe o perioadă de 12 luni – T0/ T1-T3/ T6-T6/ T6-T12) și a direcțiilor de studiu;
- Obținerea avizului Comisiei de Etică (din cadrul Institutului de Pneumoftiziologie "Marius Nasta", București);
- Selecția pacienților cu BPOC și BCOS din Institutul de Pneumoftiziologie "Marius Nasta", București, România, în perioada 2018 - 2020, screening-ul acestora;
- Evaluarea criteriilor de includere și excludere;
- Urmărirea pacienților conform protocolului de studiu;
- Centralizarea și prelucrarea statistică a datelor clinice, funcționale (spirometrice) și de laborator, extrase din FO și din formularul de selecție a datelor, cu stabilirea concluziilor;
- Elaborarea și publicarea de lucrări științifice, precum și elaborarea tezei de doctorat.

Selecția pacienților

Pacienții au fost incluși în studiu, ulterior completării unui chestionar de către medicul curant, care include date demografice, indici antropometrici, comorbidități asociate și alte detalii referitoare la starea de sănătate.

Lotul de studiu a inclus 100 pacienți cu diagnostice de BPOC – 38% (n=38), respectiv de BPOC + BE, 62% (n = 62), selectați dintre pacienții Institutului de Pneumoftiziologie "Marius Nasta", București, în perioada 2018 - 2020. Dintre aceștia, 80 (80%) au fost bărbați (B) și 20 (20%) femei (F), cu vârste cuprinse între 38 și 86 de ani. În cadrul lotul I, constituit din pacienți cu BPOC, un număr de 10 (21.31%) au fost femei și 28 (78.69%) bărbați, cu vârsta medie de

64.16 ani. În lotul II, constituit din pacienți cu BPOC și BE, a fost identificat un număr 10 (16.12%) femei și 52 (83.88%) bărbați, cu o vârstă medie de 65.95 ani (Tabelul VI.1).

Aspectele etice au fost respectate prin existența acordului Comisiei de Etică a Institutului de Pneumoftiziologie "Marius Nasta", București, cu privire la accesarea arhivei Institutului pentru perioada 2018 - 2020, a declarației personale de confidențialitate asupra datelor personale din FO analizate și prin prezența consimțământului informat al pacientului (atașat la fiecare FO/per pacient spitalizat).

Criteriile de includere în studiu au fost:

- Existența unui examen CT torace/HRCT care să confirme existența bronșiectaziilor (suspectate clinic și/sau radiologic), efectuat anterior înrolării în studiu sau la momentul T0 - baseline;
- „Bronșiectazia radiologică” însoțită de o asociere specifică de simptome;
- Diagnostic pozitiv de BPOC;
- Pacienții incluși să aibă vârstă adultă și să semneze consimțământul informat după ce în prealabil li s-au explicat scopul și procedurile cerute în protocol.

Criteriile de excludere din studiu au fost:

- Refuzul semnării consimțământului informat/refuzul participării;
- Lipsa confirmării cu certitudine a diagnosticului de BPOC;
- Vârsta sub 18 ani;
- „Bronșiectazia radiologică” fără criterii clinice prezente;
- Femeile însărcinate sau care alăptează;
- Bronșiectazii secundare fibrozei chistice.

Planul de cercetare a cuprins screening-ul pacienților în vederea stabilirii istoricului medical, evaluarea tratamentului cronic și a semnelor vitale, stabilirea indicilor antropometrici, a statusului de fumător și a examenului clinic complet. Investigațiile realizate au fost: analize de sânge (VSH fibrinogen, leucocite, eozinofile), probe funcționale respiratorii, examen microbiologic spută, test de sarcină (urinar) – unde s-a considerat necesar, completarea chestionarelor SGRQ, CAT, mMRC, evaluarea aderenței/răspunsului la tratament, existența complicațiilor și a scorurilor prognostice (BSI și FACED).

În această lucrare doctorală, pentru a prelucra datele medicale, s-au utilizat programele: Microsoft Excel® și IBM SPSS Statistics Subscription, versiunea 1.0.0.1447.

6. Rezultate

6.1. Caracteristici generale ale loturilor studiate

Tabelul VI.1. Caracteristicile loturilor de pacienți

Parametru	Lot total	BPOC	BPOC + BE	p value
Număr pacienți, n (%)	100	38 (38%)	62 (62%)	
Femei, n (%)	20 (20%)	10 (26.31%)	10 (16.12%)	
Vârstă	65.27 (10.88)	64.16 (11.27)	65.95 (10.17)	<.001
Indice masă corporală	26.37 (5.80)	27.40 (6.51)	25.74 (5.28)	<.001
Status fumător, n (%)				
Fumător, n (%)	42 (42%)	17 (44.7%)	25 (40.3%)	
Nefumător, n(%)	10 (10%)	1 (2.6%)	9 (14.5%)	
Sevrat, n(%)	48 (48%)	20 (52.6%)	28 (45.2%)	
Nr. pachete-an (PA)	35.01 (22.76)	42.026 (24.4)	30.710 (20.006)	<.001
Expunerea la noxe, n (%)				
Fără expunere, (n%)	55 (55%)	26 (68.4%)	29 (46.8%)	
Cu expunere, (n%)	45 (45%)	12 (31.6%)	33 (53.2%)	
Stadializare BPOC, n (%)				
1, n (%)	16 (16%)	2 (5.3%)	14 (22.6%)	
2, n (%)	37 (37%)	17 (44.7%)	20 (32.3%)	
3, n (%)	30 (30%)	12 (31.6%)	18 (29.0%)	
4, n (%)	17 (17%)	7 (18.4%)	10 (16.1%)	
GrupBPOC, n (%)				
A, n (%)	9 (9%)	3 (7.9%)	6 (9.7%)	
B, n (%)	28 (28%)	11 (28.9%)	17 (27.4%)	
C, n (%)	11 (11%)	2 (5.3%)	9 (15.5%)	
D, n (%)	52 (52%)	22 (57.9%)	30 (48.4%)	
VEMS/FVC prezis %	56.72 (11.81)	57.56 (11.24)	56.21 (12.21)	<.001
VEMS prezis %	53.25 (23.01)	49.04 (19.18)	55.82 (24.86)	<.001
Exacerbări	2.11 (1.269)	1.86 (1.089)	2.29 (1.368)	<.001
Internări	1.46 (0.613)	1.42 (0.607)	1.48 (0.626)	<.001
Prezență MPP, n (%)	26 (26%)	11 (28.9%)	14 (24.2%)	
Prezență <i>P. aeruginosa</i>, n (%)	18 (18%)	6 (15,8%)	12 (19,4%)	
Scor BSI	10.49 (5.32)		10.49 (5.32)	<.001
Scor FACED	2.83 (2.04)		2.83 (2.04)	<.001
Scor CAT	20.95 (8.85)	21.76 (7.90)	20.45 (9.41)	<.001
Scor SGRQ	46.86 (20.15)	49.46 (19.15)	45.27 (20.74)	<.001
mMRC	2.58 (1.06)	2.63 (0.94)	2.54 (1.14)	<.001
mMRC >2, n (%)	80 (80%)	34 (89.47%)	46 (74.19%)	

Cohorta de studiu cuprinde 100 de pacienți repartizați astfel: lotul I de studiu este constituit din 38 pacienți cu diagnostic de BPOC și lotul II care include 62 de pacienți cu diagnostic de BPOC la care se asociază BE (Tabelul VI.1.).

În lotul I, un procent de 26.3% (n - 10) au fost femeii, iar în lotul II regăsim 16.1% (n - 10) femeii (Fig.6.1.a). Deși în ambele loturi identificăm același număr de femeii, trebuie să luăm în considerare diferența la nivel procentual și să notăm preponderența diagnosticului de BCOS la bărbați, respectiv 83.9% (n - 52) (Fig.6.1.b).

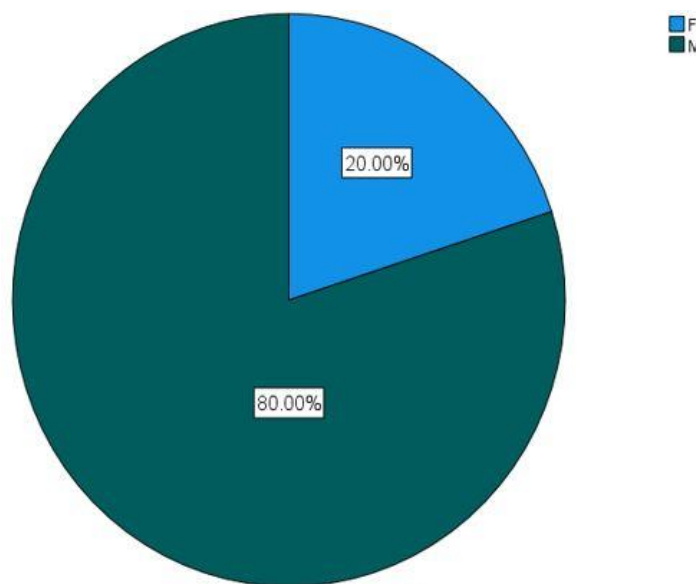


Fig.6.1.a. Distribuția pe sexe a pacienților incluși în studiu

Vârsta pacienților a variat între 38 și 86 de ani, cu o medie de 65.26 ani și cu o incidență mai mare în segmentul de vârstă 60-70 ani (Fig.6.2.a). Diferențind pe loturi de studiu, observăm că în lotul I media de vârstă a fost de 64.16 ani, iar în lotul al II-lea de 65.95 ani. Deși diferența nu pare mare, aceasta este semnificativă statistic ($p < 0.001$). Analizând graficele din Fig.6.2.b putem observa incidența crescută a BE în intervalul de vârstă 58-67 ani, pacienți mai tineri decât cei din intervalul 62-74 ani, specific BPOC singular. Aceste intervale de vârstă, cât și preponderența bronșiectaziilor la pacientul mai tânăr decât media de vârstă specifică pacientului cu BPOC, sunt date similare cu cele raportate de studiile de specialitate ce au abordat această temă.

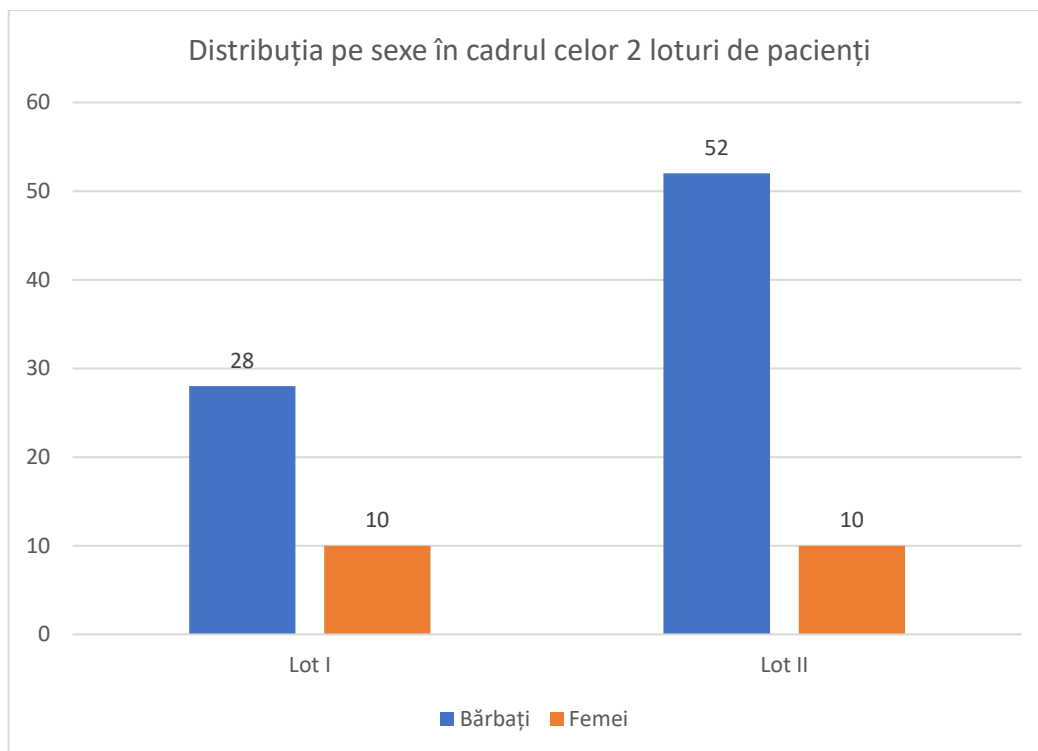


Fig.6.1.b. Distribuția pe sexe a pacienților din cele 2 loturi de studiu

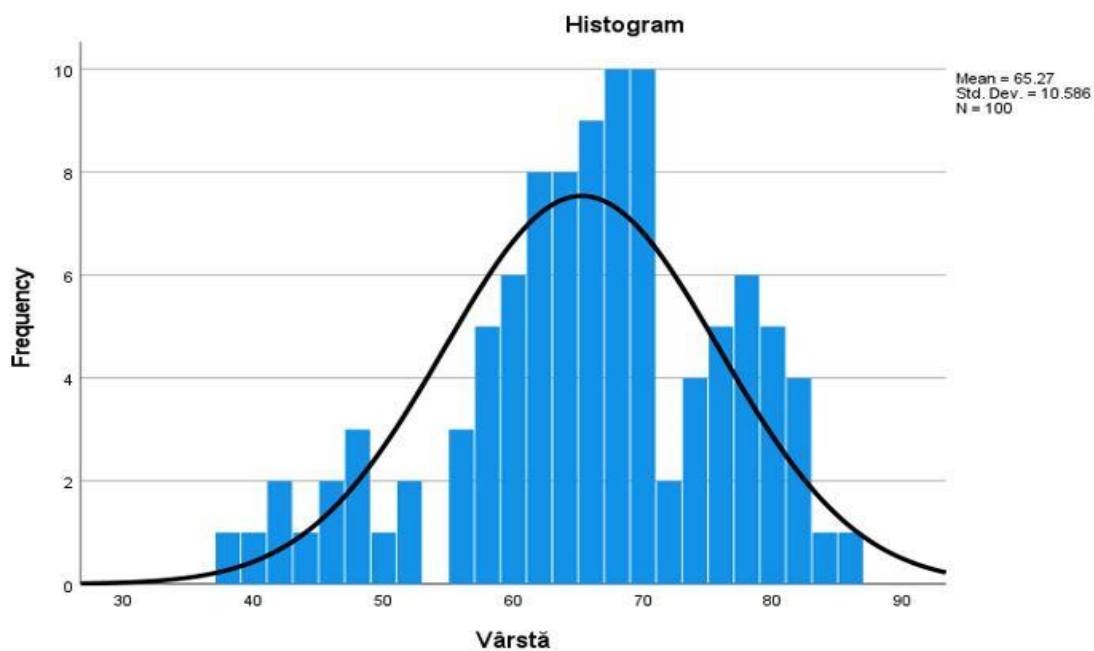


Fig.6.2.a Distribuția pe vârste a pacienților incluși în studiu (n - 100)

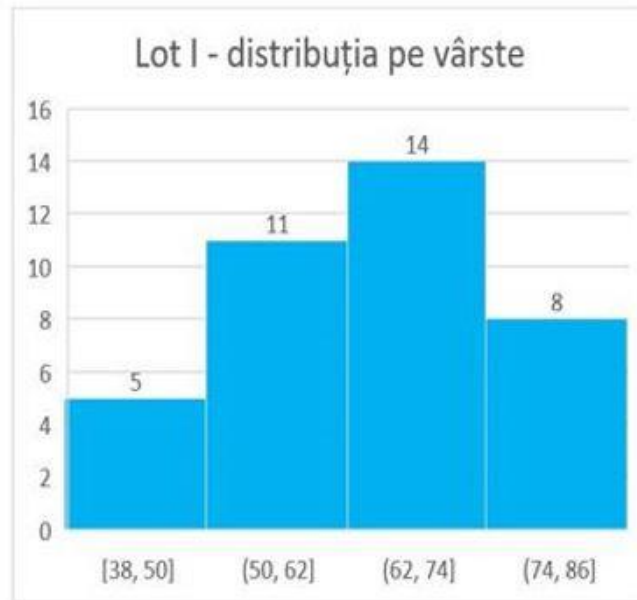


Fig.6.2.b Distribuția pe vârste a pacienților din lotul I

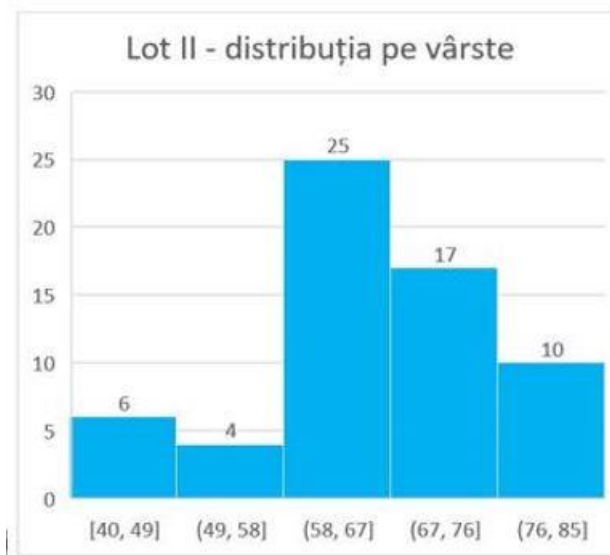


Fig.6.2.c Distribuția pe vârste a pacienților din lotului II

Apariția bronșiectaziilor ”de novo” a fost identificată la un procent de 7.89% (n – 3) dintre pacienții lotului I (Fig.6.3). Definim bronșiectazia *de novo* ca fiind bronșiectazia radiologică apărută la un pacient care la momentul integrării în studiu, T0 - baseline, nu prezenta imagistic o astfel de afectare pulmonară. De menționat faptul că pentru pacienții care au dezvoltat BE ”*de novo*” (n -3), afectarea pulmonară a fost vizibilă începând cu T6.

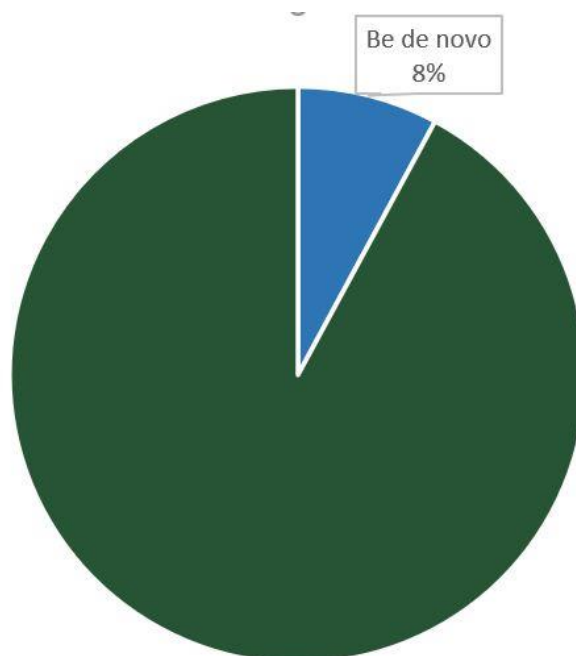


Fig.6.3. Incidența bronșiectaziilor ”*de novo*”

Afectarea lobilor pulmonari a fost identificată la pacienții lotului II, BPOC+BE, pacienții din lotul I ne reprezentând afectare pulmonară de acest tip. Numărul de lobi pulmonari afectați a variat între 1 și 5.

După cum arată și Fig. 6.4, la pacienții cu antecedente de tuberculoză pulmonară a predominat un număr mare de lobi pulmonari afectați, respectiv patru lobi afectați la 11.29% (n – 7) și cinci lobi afectați la 3.23% (n – 2) dintre pacienții cu un istoric de tuberculoză (n – 11).

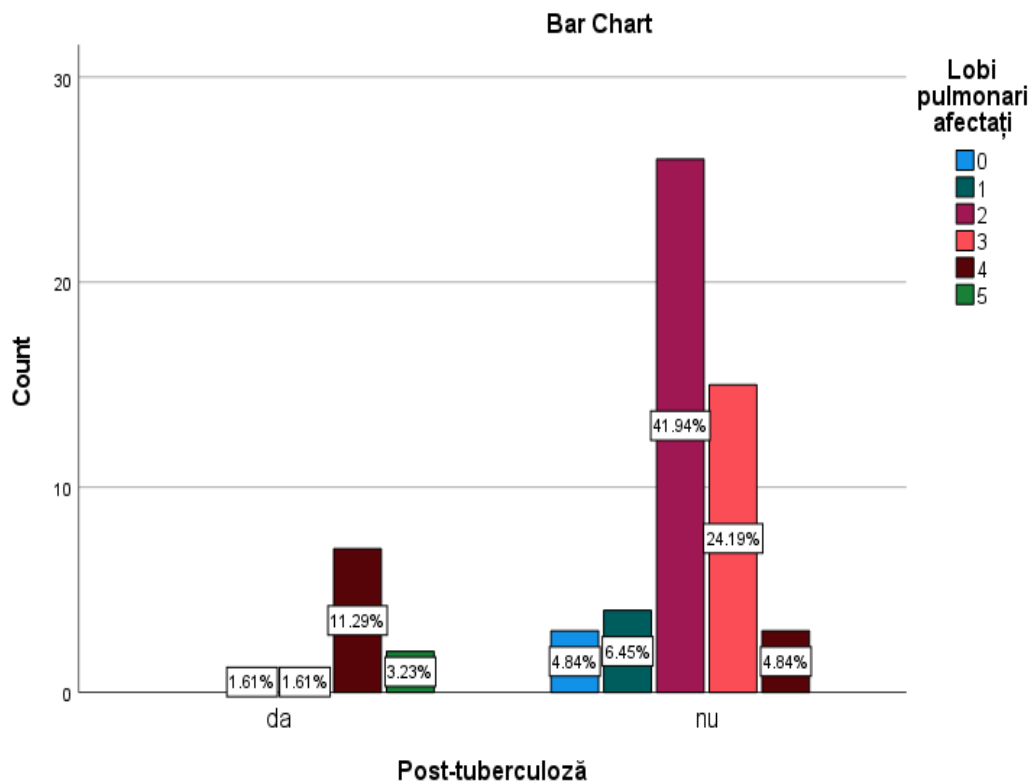


Fig.6.4. Influența istoricului de tuberculoză pulmonară asupra afectării pulmonare

Comorbiditățile statistic semnificative, prezente la pacienții incluși în studiu, sunt nodulul pulmonar, hipertensiunea arterială, hipertensiunea pulmonară, sindromul de apnee în somn obstructiv, diabetul și obezitatea. Pacienții lotului I au prezentat în proporție foarte mare cel puțin o comorbiditate asociată BPOC-ului (n - 18). Un procent mic de pacienți, respectiv 5.26%, au prezentat trei comorbidități (n - 2). Numărul predominant de comorbidități asociate în cadrul pacienților din lotul II a fost 1 (n - 23), aproximativ o treime dintre pacienți, 30.65%, reprezentând nicio comorbiditate (n - 19). Un procent mic de pacienți au prezentat mai mult de două comorbidități asociate, respectiv 4.84% dintre pacienți (n - 3) au avut trei comorbidități asociate, iar un procent de 1.61% (n - 1) au prezentat cinci comorbidități asociate (Fig. 6.5.a. și Fig.6.5.b.).

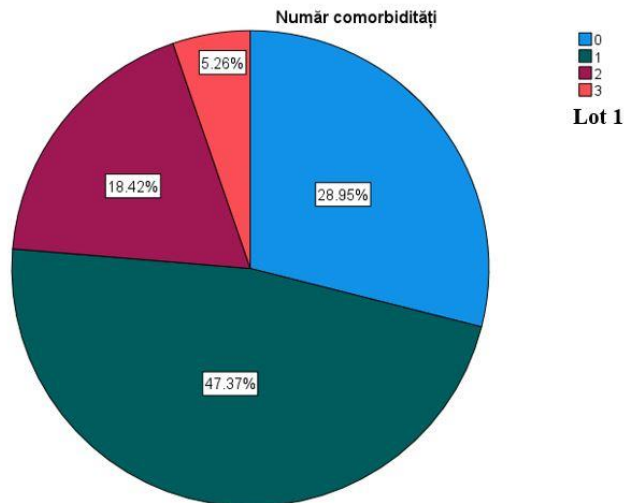


Fig.6.5.a. Distribuția numărului de comorbidități în cadrul lotului I de pacienți

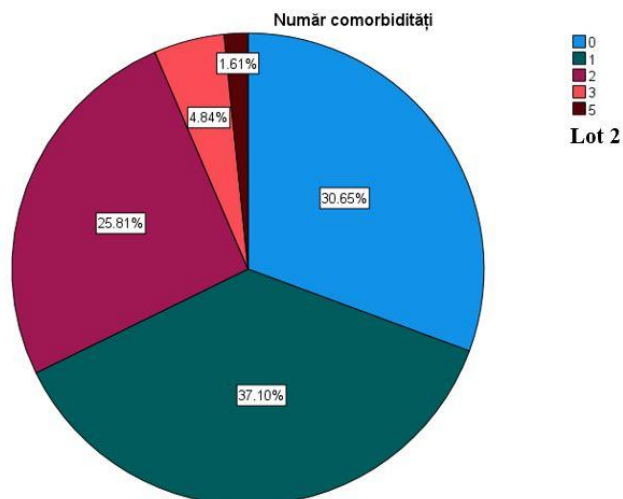


Fig.6.5.b. Distribuția numărului de comorbidități în cadrul lotului II de pacienți

Numărul de internări a fost atent monitorizat în cadrul tuturor pacienților incluși în studiu, acesta fiind cuprins între 0 și 3.

În cadrul lotului I de pacienți (n - 38), după cum se poate observa și în Fig. 6.6., a predominat lipsa internărilor (n - 19) la jumătate dintre pacienți, un singur pacient prezentând maximum de 3 internări.

Similar primului lot de pacienți, pentru pacienții lotului II (n - 62) a predominat lipsa internărilor la 51.6% dintre pacienți (n - 32). Spre deosebire de lotul I, un număr mai mare de pacienții având BPOC și bronșiectazie asociată au prezentat o internare, în procent de 24.2% (n - 15) sau 2 internări, în procent de 22.2% (n - 14), un singur pacient prezentând 3 internări.

Astfel, numărul de internări a fost ușor crescut pentru pacienții care aveau și bronșiectazie asociată, predominând totuși lipsa internărilor în cadrul ambelor loturi studiate.

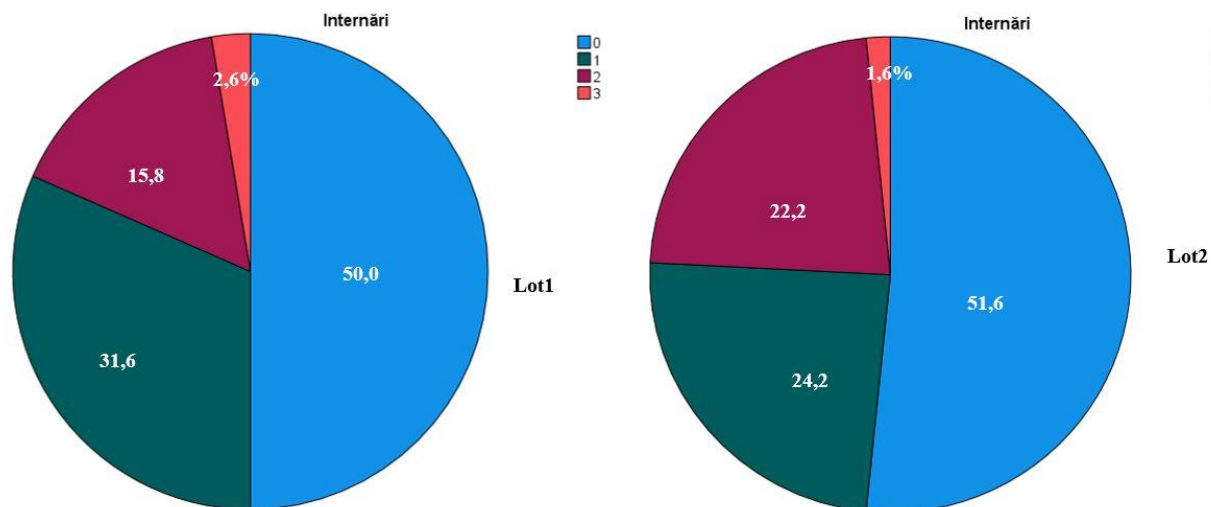


Fig.6.6. Frecvența internărilor în cadrul loturilor de pacienți

Numărul de exacerbări a variat între 0 și 5 pentru toți pacienții incluși în studiu.

În cadrul lotului I de pacienți, o singură exacerbare a fost prezentă la aproximativ jumătate dintre pacienți, în procent de 47.1% ($n = 18$), fiind urmată de numărul de 2 exacerbări la 21.2% dintre pacienți ($n = 8$), 3 pacienți neprezentând exacerbări și un singur pacient cu maximum 5 exacerbări pe durata perioadei de monitorizare.

Similar, numărul predominant de exacerbări în cadrul lotului II de pacienți a fost tot de 1, la aproximativ o treime dintre pacienți, în procent de 32.3% ($n = 20$), mai multe de o treime dintre pacienți prezentând însă mai mult de o exacerbare ($n = 28$).

Comparând cele două loturi studiate, se poate observa o creștere a numărului de exacerbări în cadrul lotului II de pacienți, astfel că un procent de 11.3% au prezentat patru exacerbări, comparativ cu 5.3% la pacienții lotului I. Mai mult decât atât, un procent de 6.5% dintre pacienți cu sindrom de suprapunere BCOS au prezentat 5 exacerbări, comparativ cu doar 2.6% la pacienții cu BPOC singular. Acest lucru sugerează faptul că prezența bronșiectaziei este un factor declanșator care determină accentuarea și creșterea numărului de exacerbări (Fig.6.7.).

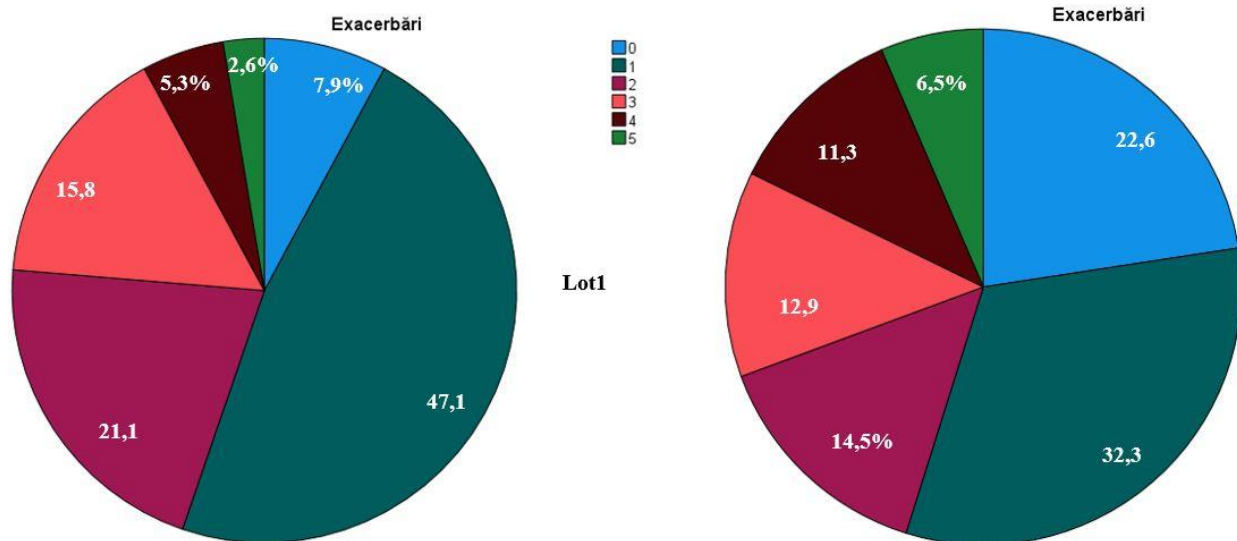


Fig.6.7. Frecvența exacerbărilor în cadrul loturilor de pacienți

Majoritatea pacienților din lotul I nu au prezentat colonizare cu microorganisme potențial patogene (altele decât *Pseudomonas aeruginosa*), respectiv un procent de 71.1% (n – 27), restul de 11 pacienți prezentând colonizare cu unul sau mai multe MPP. Similar lotului I de pacienți, absența colonizării cu microorganisme potențial patogene (altele decât *Pseudomonas aeruginosa*) a predominat și în cadrul lotului II, la un procent de 75.8% (n – 47). Numărul de pacienți care au prezentat colonizare bacteriană cu un singur microorganism (n – 8) a fost aproximativ egal cu numărul pacienților care au prezentat colonizare bacteriană cu două microorganisme (n – 7).

Microorganismele potențial patogene cel mai frecvent întâlnite la cei 11 pacienți cu colonizare bacteriană din lotul I au fost: *Haemophilus influenzae* (n – 5), *Streptococcus pneumoniae* (n – 3), *Candida albicans* (n – 3), *Acinetobacter* (n – 3), *Staphylococcus aureus* (n – 2), și *Corynebacterium* (n – n). *Acinetobacter* a fost detectat împreună cu alte MPP, după cum urmează: *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Corynebacterium* și *Candida albicans* (Fig. 6.8.).

PPM LOT I

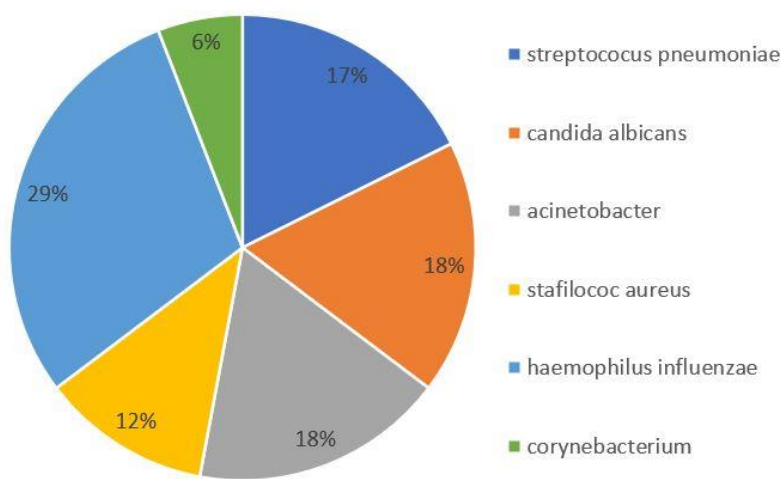


Fig.6.8. Microbiomul la pacienții cu BPOC

În cadrul pacienților lotului II, microorganismul potențial patogen predominant a fost *Haemophilus influenzae*, la mai mult de o treime dintre pacienți (n – 6), fiind prezent atât singur, în procent de 33.3% (n – 5) cât și alături de alte MPP, 6.7% (n -1). În microbiomul acestui lot au mai fost identificate specimene de *Acinetobacter*, *Candida albicans* și *Staphylococcus aureus* (n – 3), *Streptococcus pneumoniae* (n - 2), *Aspergillus* și *Klebsiella* (Fig. 6.9.).

PPM LOT II

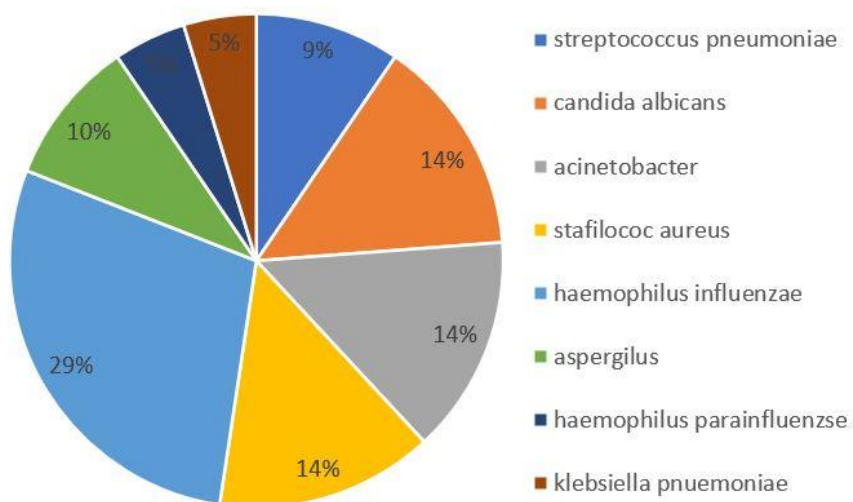


Fig.6.9. Microbiomul la pacienții cu BPOC+BE

Prezența infecțiilor cu microorganisme potențial patogene este o variabilă frecvent asociată cu prezența bronșiectaziei la pacienții cu BPOC, putând fi considerată un predictor de mortalitate la acești pacienți. Pe de altă parte, prezența agenților bacterieni la pacienții cu BPOC stabil poate conduce la formarea bronșiectaziei.

În cadrul pacienților lotului I, *Pseudomonas aeruginosa* a fost detectată la 15.8% dintre pacienți (n – 6), comparativ cu lotul II, unde a fost prezentă în procent mai mare, respectiv la 19.4 % dintre pacienți (n – 12) (Fig. 6.10.). Această prevalență crescută pentru colonizarea cu *Pseudomonas aeruginosa* la pacienții cu BPOC și BE determină un declin mai accentuat al funcției pulmonare, exacerbări mai frecvente și mortalitate crescută.

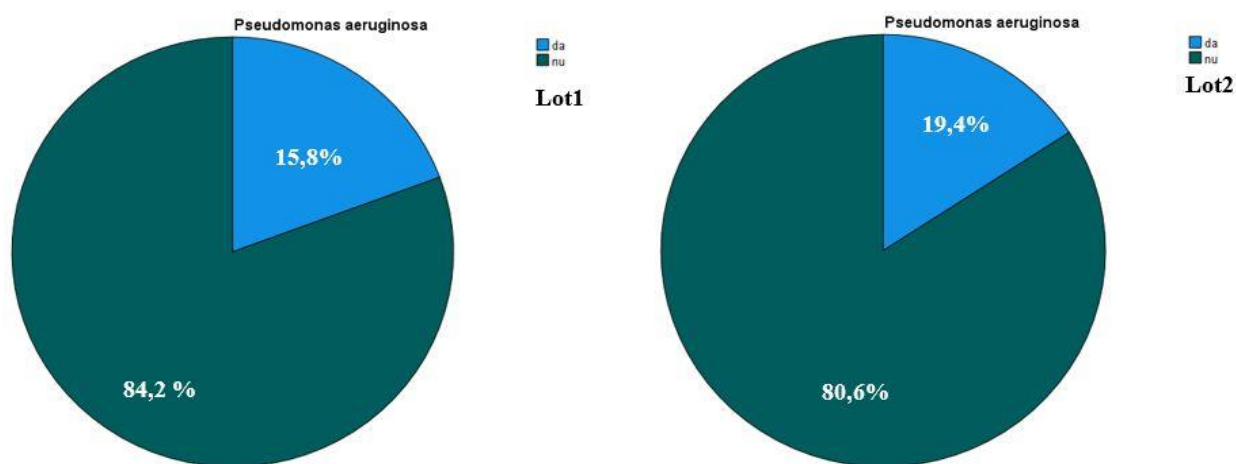


Fig.6.10. Distribuția colonizării cu *Pseudomonas aeruginosa* la cele două loturi

Pe parcursul perioadei studiului, rata de supraviețuire a fost de 94.74% în lotul I de pacienți și de 90.33% în lotul II de pacienți (Fig. 6.11.).

Valoarea VEMS (FEV1) are putere majoră de predicție a mortalității în scorurile FACED și BSI, severitatea bronșiectaziei fiind evaluată prin aceste scoruri. O reducere a FEV1% la 60-80% determină o bronșiectazie ușoară, 40-59% bronșiectazie moderată și <40% bronșiectazie severă. În lotul I, se observă o evoluție pozitivă a FEV1% din T0-T12 de la 49.04% la 62.08%. În lotul II, evoluția este, de asemenea, pozitivă, de la 55.82% la 64.19%. Trebuie să luăm în considerare că această evoluție a valorilor FEV1% se datorează managementului terapeutic administrat individual fiecărui pacient.

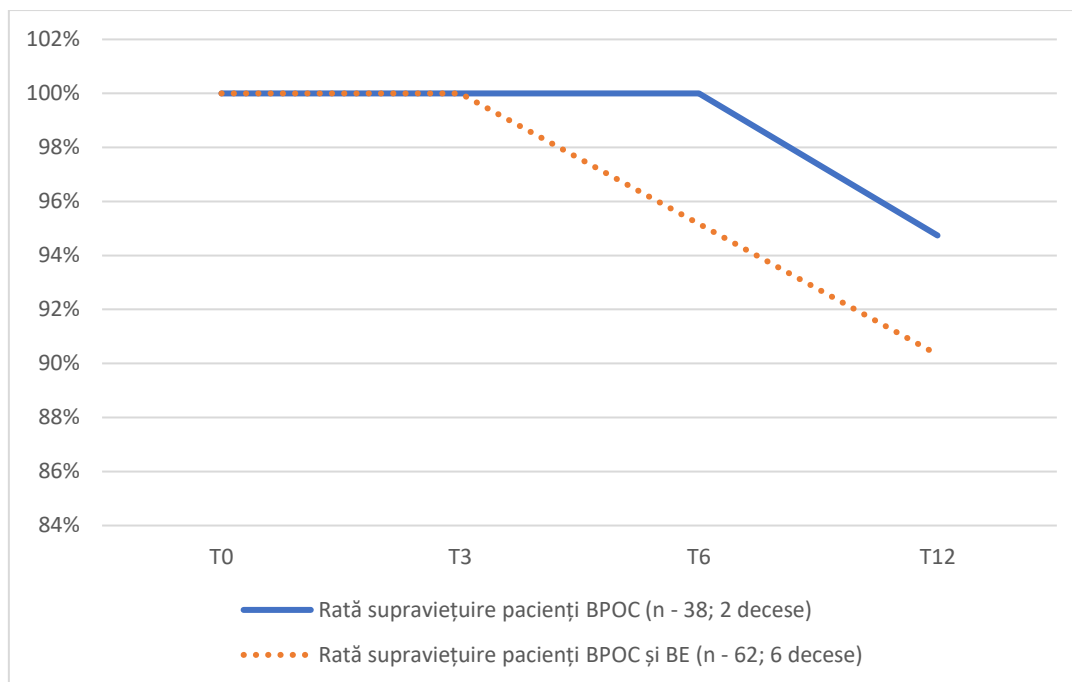


Fig.6.11.Rata de supraviețuire a pacienților din cele două loturi

6.2. Influența tabagismului în cadrul loturilor studiate

Fig. 6.12 reliefează influența consumului de tutun asupra evoluția FEV1 în cadrul celor două loturi de pacienți, pe parcursul desfășurării studiului.

Pacienții fumători, atât din lotul I cât și din lotul II, au înregistrat o ameliorare semnificativă a FEV1 pe parcursul duratei de studiu, cu o creștere constantă până la momentul T12. Pacienții lotului II (BPOC+BE) au avut valori ușor mai ridicate față de pacienții lotului I. La polul opus, pacienții nefumători din ambele loturi au înregistrat valori vizibil mai scăzute ale FEV1, similar pacienților care au renunțat la fumat. Pe de altă parte, se poate observa că pacienții lotului I (BPOC) au înregistrat valori mai scăzute ale FEV1 comparativ cu pacienții lotului II (BPOC+BE), acest lucru indicând faptul că prezența bronșiectaziei are un impact negativ asupra FEV1.

Scorul de evaluare a calității vieții, SGRQ, nu este vizibil influențat de fumat (Fig. 6.13.), neexistând diferențe semnificative statistic între pacienții tabagici, nefumători și sevrăți, din lotul II (BPOC+BE). Cu toate acestea, acest scor este mai mare la pacienții diagnosticați cu BCOS, comparativ cu pacienții cu BPOC singular, indicându-se o calitate a vieții mai precară la pacienții cu bronșiectazie asociată.

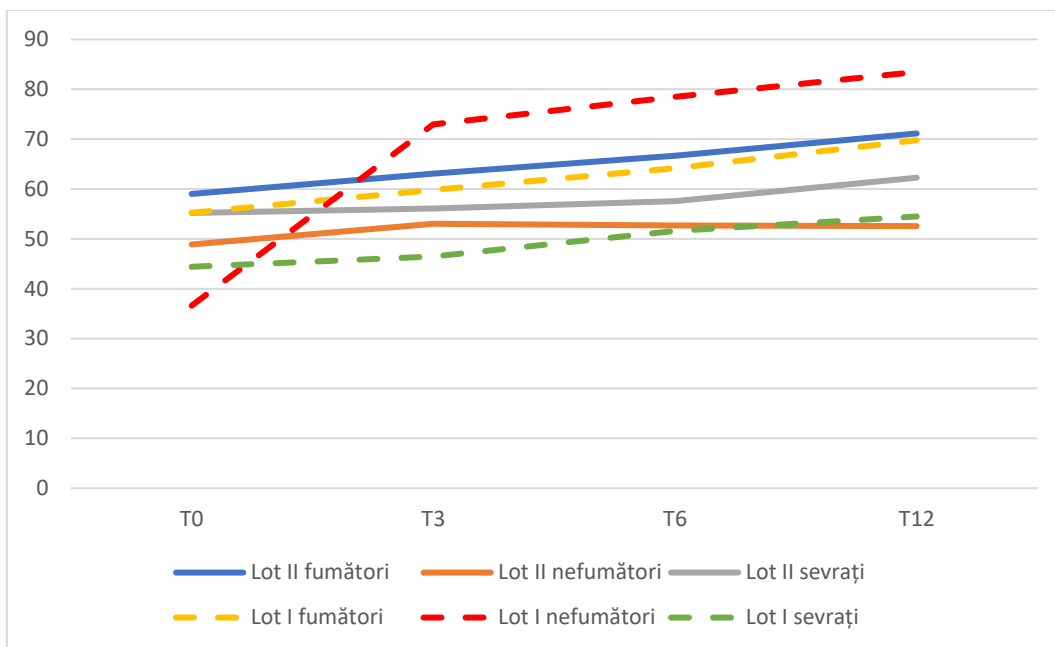


Fig. 6.12. Evoluția FEV1 în cadrul loturilor de pacienți, corelat cu de statusul de fumător

Similar scorului SGRQ, tabagismul nu are o influență semnificativă nici asupra scorului CAT, grupurile de pacienți înregistrând totuși valori înalte, care sugerează o afectare semnificativă a calității vieții (Fig. 6.14.). Cu toate acestea, atât pacienții fumători, cât și cei nefumători și sevrăți, au înregistrat o evoluție pozitivă de-a lungul perioadei de studiu, fapt care sugerează o ameliorare a calității vieții și un succes al managementului terapeutic aplicat.

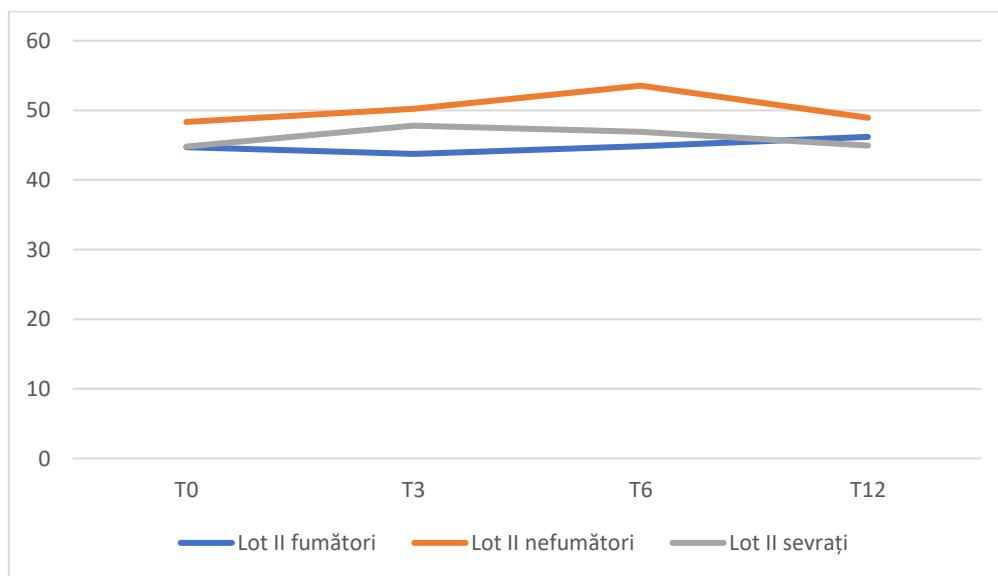


Fig. 6.13. Evoluția scorului SGRQ în cadrul lotului II, în funcție de statusul de fumător

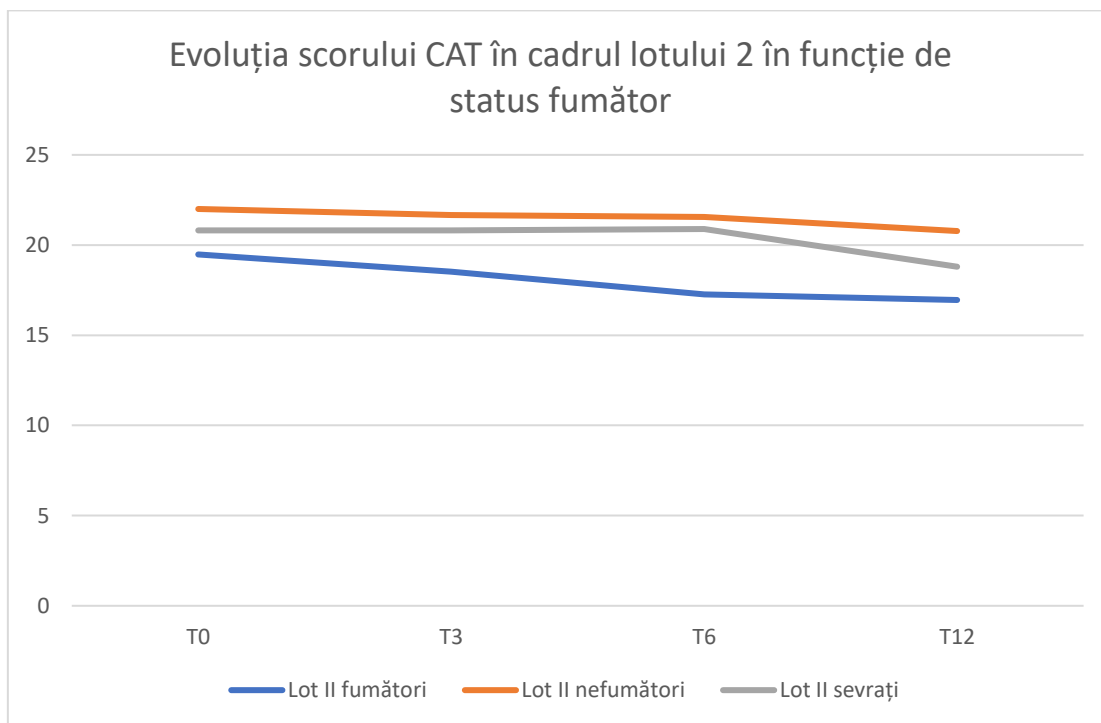


Fig. 6.14. Evoluția scorului CAT în cadrul lotului II, în funcție de statusul de fumător

6.3. Indici de mortalitate

Ne vom îndrepta atenția spre caracteristicile pacienților la care pe durata studiului a survenit exitusul. Rata de mortalitate în cadrul celor două loturi au fost de 5.3% pentru lotul I de pacienți, respectiv 9.7% pentru lotul II. Am putut astfel formula prezumția de cauzalitate a asocierii bronșiectaziei la BPOC, alterând astfel calitatea vieții și durata de supraviețuire.

În ceea ce privește vârstele pacienților, acestea sunt cuprinse în intervalul 48-77 ani (Fig.6.15) pentru ambele loturi, dar trebuie să observăm că vârsele cele mai scăzute sunt identificate la pacienții cu sindrom BCOS, prin urmare vârsta mai înaintată nu poate fi considerată o variabilă a mortalității crescute la acest lot de pacienți.

În figura Fig.16. observăm că cele 6 cazuri de exitus din cadrul lotului II au survenit în totalitate la bărbați, față de lotul I în care procentul a fost de 50% pentru fiecare gen. Putem concluziona că sexul masculin este o variabilă care poate predispune la deces în cazul asocierii bronșiectaziei-BPOC.

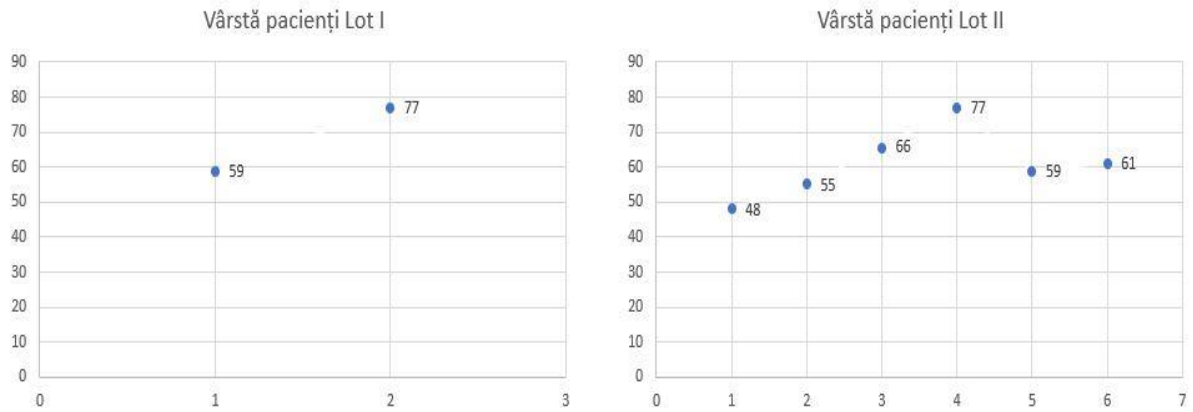


Fig.6.15. Distribuția pe vârste a pacienților cu status de exitus

Datele antropometrice ne arată evoluția indicelui de masă corporală a acestor pacienți, astfel că pe durata studiului, un pacient din lotul cu BPOC singular menține supraponderabilitatea ($IMC > 25$), iar altul accentuează starea de obezitate. Identificăm supraponderabilitate și în lotul cu BE, dar sunt majoritari ($n = 4$) pacienții subponderali sau la limită (Fig.6.17), ceea ce poate indica un ICM scăzut ca fiind un predictor de mortalitate pentru pacienții cu sindrom de suprapunere BCOS.

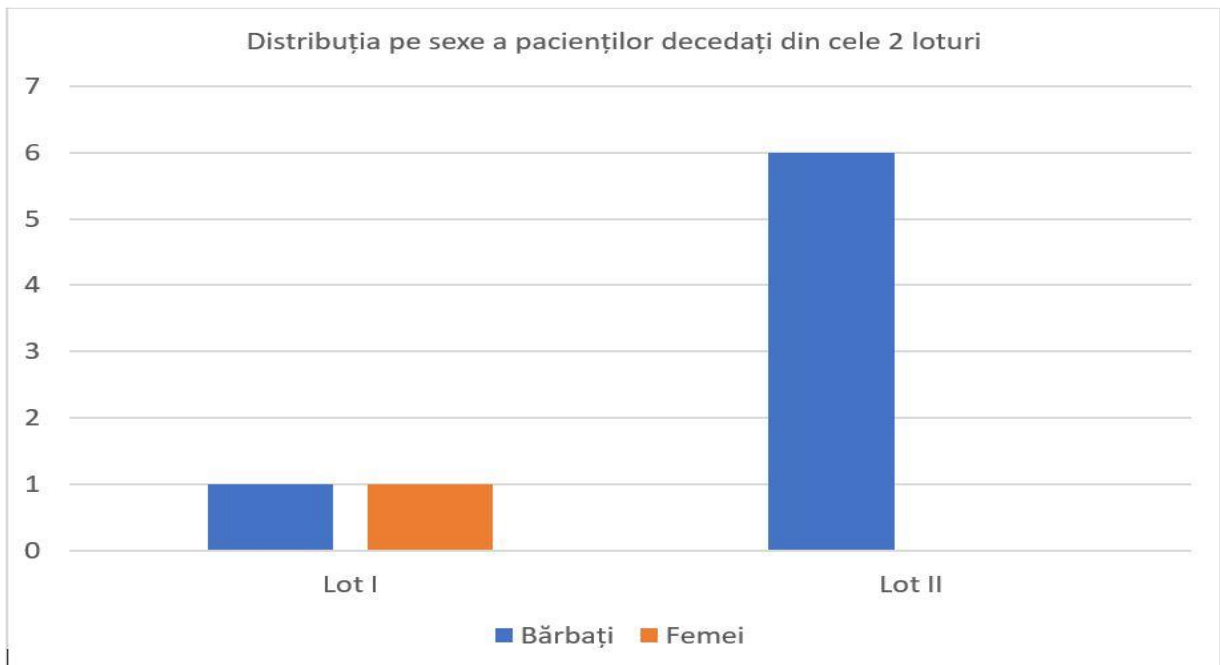


Fig.6.16. Distribuția pe sexe a pacienților decedați

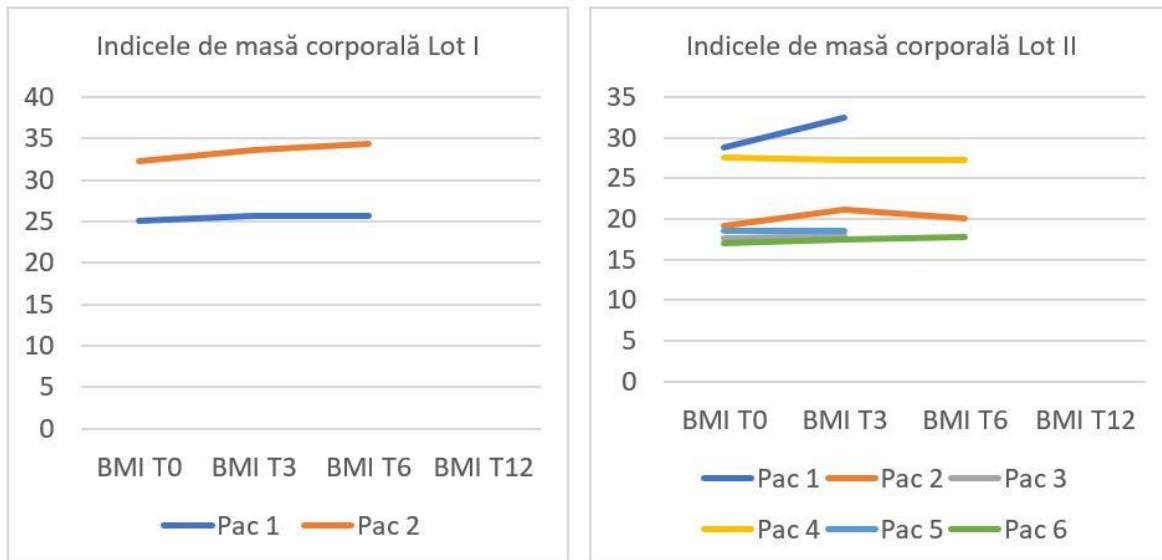


Fig.6.17. Indicele de masă corporală la pacienții decedați

În ceea ce privește statusul de fumător al pacienților putem observa în Fig.6.18 că în ambele loturi de studiu, 50% dintre pacienții au fost fumători activi și 50% sevrați. Limitele studiului nu ne permit să identificăm când a survenit sevrajul și damage-ul pulmonar cauzat de consumul de tutun până în acel moment. Acestea pot fi susținute și de numărul mare de pachete/an (PA) pe care subiecții ambelor loturi l-au menționat la includerea în studiu, cel mai scăzut fiind de 30 PA, iar cel mai mare de 52 PA.

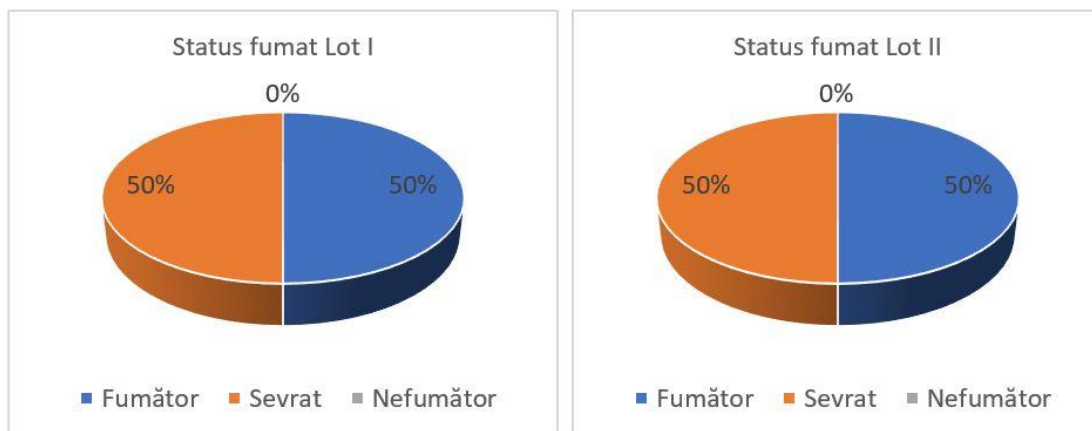


Fig.6.18. Status de fumător la pacienții decedați

7. Cazuri clinice ce asociază patologia Bronșiectazii – BPOC – terapii moderne, de avangardă

ÎNTÂLNITE ÎN PRACTICA MEDICALĂ A DOCTORANDULUI PE PARCURSUL ANILOR DE STUDII DOCTORALE

Institutul Național de Pneumologie Marius Nasta, este un important centru medical din țară și totodată o Clinica Universitară de prestigiu a Universității de Medicină și Farmacie Carol Davila, cu preocupări continue pentru susținerea actului medical de calitate și în sprijinul cercetării medicale, efectuată la nivel de excelență.

7.1. Physio-Assist SIMEOX

Subscriind celor mai sus-spuse, vă prezentăm un studiu desfășurat în anul 2018, în perioada martie-aprilie în Secția Pneumologie III a Institutului Național de Pneumologie Marius Nasta, București, România, ce a inclus 10 pacienți adulți cu vârste > 40 de ani, care au fost diagnosticați cu BPOC sau **BPOC și Bronșiectazii**.

Obiectivul principal al acestui studiu a fost de a demonstra non-inferioritatea dispozitivului SIMEOX (Physio-Assist, France) față de tehnica tradițională de fizioterapie manuală legată de gestionarea clearance-ului căilor respiratorii la pacienții adulți spitalizați, care suferă de BPOC sau **BPOC cu Bronșiectazii**. Protocolul de studiu a impus drept criterii de includere integrarea de pacienți cu funcție pulmonară relativ precară, însă obligatoriu cu o valoare a FEV1 > 20%, antrenând în tabloul clinic elemente caracteristice atât Bronșiectaziilor cât și BPOC-ului, și implicit **sindromului de asociere Bronșiectazii- BPOC**: tuse productivă cu expectorație însemnată cantitativ, mucus excesiv și dificil de eliminat.

Criteriile de excludere au impus absența oricărui element dintre următoarele:

- pneumotorax recent
- comorbidități cardio-vasculare severe
- hemoptizie recentă
- incapacitate de a efectua spirometrie.

Studiul este dezvoltat pe 2 brațe paralele comparate: 5 pacienți cu Simeox, 2 ședințe de 20 minute/zi, timp de 5 zile și 5 pacienți cu fizioterapie manuală, 2 ședințe de 20 minute/zi, timp de 5 zile.

Abordând o temă relativ nouă în literatura de specialitate, provocarea a fost cu atât mai mare iar efortul desfășurării studiului, dincolo de elementul noutate, a fost amplificat de o altă provocare survenită în martie 2020 - pandemia COVID-19. Forțați așadar, la o adaptare rapidă a noii situații, desfășurarea studiului a fost întrucâtva împietată, necesitând eforturi suplimentare pentru monitorizarea pacienților într-o clinică devenită suport COVID.

7.2. Platforma de Telemedicină pentru monitorizarea la distanță a pacienților cu BPOC

Motivați de dorința păstrării standardelor anterioare pandemiei și mai ales de nevoia pacientului de asistență medicală și de comunicare, un real sprijin s-a dovedit a fi telemedicina, acesta în sine reprezentând o nouă provocare. Pacienții cu patologii cronice respiratorii precum BPOC, Bronșiectazii etc., au găsit însă în telemedicină un aliat în comunicarea și relația cu medicii curanți.

Vă submitem atenției o mini-serie de 3 cazuri clinice cu BPOC, monitorizați în decursul unui interval de 12 luni, la începutul pandemiei COVID-19, cu ajutorul telemedicinii, un instrument de lucru în cazul bolnavului cu BPOC.

Menționăm că integrarea pacienților în Proiectul de monitorizare prin Telemedicină s-a efectuat anterior debutului pandemiei COVID-19, iar normele de distanțare socială impuse ne-au motivat cu atât mai mult să căutăm și să punctăm avantajele în interrelaționarea cu pacientul (Mihălțan F. și colab., 2020).

Scopul acestui proiect a fost de a evalua beneficiile implementării unei platforme de telemedicină pentru monitorizarea la distanță a parametrilor respiratorii, atât de necesari în managementul pacienților cu BPOC. Durata de monitorizare propusă a fost de 12 luni, de la momentul înrolării pacientului/pacienților diagnosticați cu BPOC în diferite stadii, aceștia fiind instruiți în utilizarea dispozitivelor medicale și a aplicației mobile de pe smartphone. Ulterior semnării consimțământului informat, fiecare pacient a beneficiat de aparatură de tip spirometru +/- pulsoximetru, instrucțiuni de utilizare și a fost ajutat să instaleze pe telefon aplicația mobilă dedicată.

Telemedicina se redescoperă astfel ca o nouă armă de contracarare a acestui context pandemic. Limitările studiului au fost reprezentate de numărul redus de subiecți și, uneori, de incapacitatea pacientului în etate de a manipula dispozitivele de tip smart technology.

8. Discuții

Prin prevalența în creștere a bronșiectaziilor și totodată a overlap-ului Bronșiectazii-BPOC, tema suscită un real interes și o preocupare prioritară la nivel mondial, un efort unitar al sistemelor de sănătate internaționale, prin grupurile de lucru formate și cităm în acest sens grupul EMBARC, dezvoltat sub egida ERS, la care România s-a afiliat cu succes în 2015.

Enunțat pentru întâia dată de către Barker în 2002 și patentat ulterior de J. Hurst în 2015, sindromul BCOS este diagnosticat tot mai frecvent în practica clinică, studiul relației de asociere Bronșiectazii-BPOC, apreciindu-se că are implicații clinice și diagnostice importante.

O serie de studii au demonstrat incidența crescută a sindromului BCOS la sexul masculin și la pacienții cu vârsta cuprinsă între 60 și 70 de ani (Martinez Garcia et colab., 2011; Tulek și colab., 2013), iar studiul prezentat subscrie datele existente în literatura de specialitate. Astfel, în acest studiu, sindromul BCOS este predominant la sexul masculin și la grupa de vârstă 60–70 de ani.

Factorii etiologici principali pentru BPOC sunt fumatul și expunerea la noxe respiratorii, însă nu există evidențe clare că prezența acestor doi factori reprezintă un risc pentru dezvoltarea BE și, prin urmare, a sindromului BCOS. În prezentul studiu, dezvoltarea bronșiectaziilor de novo la pacienții cu BPOC a predominat la sexul masculin și la grupa de vârstă 70 – 80 de ani, cu un istoric de expunere la factori de risc, precum fumatul. Conform studiului realizat în 2017 de către Tuang și colab. (Tuang YP și colab., 2017), un factor etiologic important care determină apariția sindromului BCOS este istoricul de tuberculoză pulmonară, aceasta contribuind și la afectarea lobilor pulmonari, lucru evidențiat și în studiul de față. Mai mult decât atât, prezența bronșiectaziilor la pacienții cu BPOC a fost asociată cu prezența unui număr ridicat de comorbidități asociate (Steward și colab., 2012), numărul acestora fiind crescut la pacienții cu sindrom BCOS. Cu toate acestea, cea mai larg recunoscută caracteristică este reprezentată de o frecvență și o severitate mai accentuată a internărilor și exacerbărilor, identificată pentru prima dată de Patel și colab. (Patel și colab., 2004) și confirmată și de studiul nostru.

Limitările studiului au constat în numărul mic de pacienți incluși în studiu precum și în diferența numerică dintre cele două grupuri de pacienți analizate, fiind mai dificilă includerea mai multor pacienți în primul grup (BPOC) cu date demografice oarecum similare cu cele ale

pacienților incluși în al doilea grup (BPOC + BE). De asemenea, survenirea pandemiei de COVID-19 în luna martie 2020 și în România, a defavorizat profund evoluția prezentului studiu prin sistarea anumitor activități medicale și prioritizarea activităților importante și urgente la momentul respectiv.

Prezenta lucrare aduce un plus de informații valoroase și actualizate în ceea ce privește fenotipul BCOS și managementul terapeutic al acestuia, având rezultate comparabile cu studiile existente în literatura de specialitate la momentul actual.

9. Concluzii și contribuții personale

Prevalența ridicată a BPOC și a bronșiectaziilor în cadrul populației generale subliniază necesitatea existenței unui consens general în ceea ce privește criteriile ce definesc bronșiectaziile radiologice și clinice la pacienții cu BPOC. Cu toate acestea, în prezent, este evidentă existența unor lacune în cunoașterea sindromului BCOS.

Studierea ”Implicațiilor clinice diagnostice ale asocierii Bronșiectazii - BPOC”, pe parcursul a 12 luni, în cercetarea de față, sub forma unui studiu prospectiv, observațional, contribuie la înțelegerea și definirea mai concretă a acestui fenotip. Deși încă nu ne răspundem unor întrebări, rămânând de stabilit de ce doar unii pacienți cu BPOC dezvoltă bronșiectazii, în același timp avem și certitudini, cunoscând că prezența bronșiectaziei poate determina un risc crescut de colonizare cronică infecțioasă și exacerbări recurente, proces ce determină și perpetuează procesul inflamator, inducând distorsionare arhitecturală cu afectare pulmonară. Asocierea BPOC cu bronșiectazia este caracterizată în mod cert de frecvente internări și exacerbări mai severe, iar simptomatologia, dealtfel comună celor două boli, este mai accentuată la pacienții cu sindrom BCOS, predominând tusea productivă, însemnată cantitativ, durerea toacică cu caracter de junghi și rinoreea asociată.

Deși în studiul de față, managementul terapeutic nu reprezintă un obiectiv *per se* al acestuia, monitorizarea periodică a pacientului a fost efectuată inclusiv cu privire la aderența și complianța pacientului la tratament, terapie indicată în conformitate cu ghidurile actual existente, acest aspect contribuind cel mai probabil la evoluția apreciată în mod grosier ca fiind favorabilă.

Tratamentul pacienților diagnosticați cu BCOS a constat în principal în asocieri de clase terapeutice multiple, în comparație cu pacienții cu BPOC la care tratamentul s-a rezumat preponderent la duble sau triple terapii inhalatorii.

Pentru a analiza adevărata prevalență a bronșiectaziei la pacienții cu BPOC, considerăm necesară existența unui registru național care să cuprindă toți pacienții cu BPOC, și urmărirea acestora cu scopul detectării apariției bronșiectaziei. Implementarea unui registru național este

necesară pentru diagnosticarea precoce a fenotipului BCOS, precum și impunerea unor măsuri care să amelioreze starea pacientului și să împiedice scăderea calității vieții. Diagnosticul bronșiectaziei trebuie făcut prin scanări HRCT repetate, interpretate conform unor criterii radiologice uniforme și integrând în mod obligatoriu elementele clinice de boala, în absența cărora diagnosticul de bronșiectazie este incomplet.

Relația causală dintre BPOC și bronșiectazii necesită evaluarea adecvată a studiilor longitudinale realizate din registre naționale, studii care ar trebui să includă și evaluarea periodică a plămânului prin scanare HRCT, pentru a verifica dezvoltarea bronșiectaziei "de novo" la subiecții cu BPOC.

Totodată, este ideal ca studiile să se exprime asupra impactului prognostic al bronșiectaziei asupra rezultatelor de tip exacerbări, spitalizări, mortalitate. Un alt aspect interesant al controalelor repetate și al unei supravegheri stricte este studiul și evaluarea progresivă a biomarkerilor specifici care leagă BPOC-ul și bronșiectaziile, în special biomarkeri pentru inflamație, severitate, îngroșare a peretelui bronșic sau susceptibilitate crescută la infecția bronșică. Compoziția microbiomului pulmonar și schimbările sale, odată cu evoluția bolii sau cu tratamentul, oferă un alt domeniu de cercetare important de urmărit.

Sindromul BCOS este consumator de resurse, diagnosticul precoce fiind astfel esențial pentru îmbunătățirea calității vieții pacienților și creșterea ratei de supraviețuire. Identificarea precoce precum și tratamentul comorbidităților asociate BCOS, reprezintă o prioritate în managementul terapeutic al acestei boli, modul de gestionare al acestora fiind definitiv pentru evoluția pacienților cu BCOS.

Studiile menționează că includerea consilierii psihologice zilnic, alături de terapia medicamentoasă în managementul terapeutic, facilitează ameliorarea fizică și psihică a pacienților cu sindrom BCOS.

Se identifică astfel o nevoie pregnantă pe scară largă, în realizarea unor studii longitudinale care să abordeze prezenta temă. Cu toate că datele obținute în studiul nostru au fost în concordanță cu observațiile altor studii existente în literatura de specialitate, considerăm că numărul de pacienți incluși a fost relativ mic, iar contextul pandemiei COVID-19, a avut repercusiuni negative asupra

Bibliografie selectivă

- Adeloeye D, Chua S, Lee C, et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: systematic review and meta-analysis. *J Glob Health* 2015; 5: 020415.
- Afonso AS, Verhamme KM, Sturkenboom MC, et al. COPD in the general population: prevalence, incidence and survival. *Respir Med* 2011; 105: 1872–1884
- Agrawal R, Moghtader S, Ayyala U, Bandi V, Sharafkhaneh A. Update on management of stable chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Dis.* 2019 Sep;11(Suppl 14):S1800-S1809. Doi: 10.21037/jtd.2019.06.12. PMID: 31632757; PMCID: PMC6783725.
- Agusti A, Calverley PM, Celli B, Coxson HO, Edwards LD, Lomas DA, MacNee W, Miller BE, Rennard S, Silverman EK, Tal-Singer R, Wouters E, Yates JC, Vestbo J, Evaluation of COPD longitudinally to identify predictive surrogate endpoints (ECLIPSE) investigators. Characterization of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res.* 2010;11:122–36.
- Al-Jahdali H, 2017; Polverino E, 2017; National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2018
- 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.
- Anwar GA, Bourke SC, Afolabi G, Middleton P, Ward C, Rutherford RM. Effects of long-term low-dose azithromycin in patients with non-CF bronchiectasis. *Respir Med* 2008;102:1494–6.
- Anwar GA, McDonnell MJ, Worthy SA, Bourke SC, Afolabi G, Lordan J, et al. Phenotyping adults with non-cystic fibrosis bronchiectasis: a prospective observational cohort study. *Respir Med.* 2013;107:1001–7.
- Arram EO, Elrakhawy MM. Bronchiectasis in COPD patients. *Egypt J Chest Dis Tuberc.* 2012;61:307–12.
- Aubier M. Pharmacotherapy of respiratory muscles. *Clin Chest Med* 1988; 9(2): 311-24.

- Badham C. An essay on bronchitis: with a supplement containing remarks on simple pulmonary abscess. 2nd ed. London: J Callow; 1814.
- 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: 48–55
- Bafadhel M, Umar I, Gupta S, Raj JV, Vara DD, Entwisle JJ, Pavord ID, Brightling CE, Siddiqui S. The role of CT scanning in multidimensional phenotyping of COPD. *Chest*. 2011;140:634–42.
- Baillie M. The morbid anatomy of some of the past important parts of the human body divided into 10 fasciculi. London: W Blum R and Co; 1799.
- Barker AF, 2002; Parr DG, 2007; Shoemark A, 2007; Bilton D, 2008; Goeminne PC, 2010; Kung VL, 2010; Pasteur MC, 2010; Rademacher J, 2011; Altenburg J, 2015; Boyton RJ, 2016; Suarez-Cuartin G, 2016; Al-Jahdali H, 2017; Polverino E, 2017; Smith MP, 2017; Mitchell AB, 2018
- Barker AF. Bronchiectasis. *N Engl J Med*, 346(18), 1383-1393 (2002).
- Barnes P. Bronchodilators: basic pharmacology. In: Calverley PMA, Pride NB, eds. *Chronic obstructive pulmonary disease*. London: Chapman and Hall; 1995: 391-417.
- Barnes PJ. Future treatments for chronic obstructive pulmonary disease and its comorbidities. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:857-64
- Barnes, P. J. (2013). *Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Genomic and Personalized Medicine*, 887–898. Doi:10.1016/b978-0-12-382227-7.00075-6
- Barnes, P.J., Celli, B.R., 2009. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 33, 1165–118
- Barrecheguren M, Esquinas C, Miravittles M. The asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS): opportunities and challenges. *Curr Opin Pulm Med*. 2015;21(1):74–79.
- Bilton D, 2007; King PT, 2006a; Wang Z, 2014; Horinouchi H, 2019; Kocurek EG, 2019
- Bishop PJ. Samuel Johnson's lung. *Tubercle*. 1959;40:478–81

- Bonet: Bonet T. Geneva: 1679. *Sepulchretum sive anatomia practica ex Cadaveribus Morbo denatis, proponens Histoa's Observations omnium pené humani corporis affectuum, ipsarcomoue Causas recorditas revelans.*
- Boutin-Forzano S, Moreau D, Kalaboka S, et al. Reported prevalence and co-morbidity of asthma, chronic bronchitis and emphysema: a pan-European estimation. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11: 695–702
- Brightling, C. E. (2016). Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes, biomarkers, and prognostic indicators. *Allergy and Asthma Proceedings*, 37(6), 432–438. Doi:10.2500/aap.2016.37.3996
- 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: 741–750.
- 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.
- Busch R, Han MK, Bowler RP, et al. Risk factors for COPD exacerbations in inhaled medication users: the COPD Gene study biannual longitudinal follow-up prospective cohort. *BMC Pulm Med.* 2016;16:28.
- 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.
- Calverley PM, Brezinova V, Douglas NJ, Catterall JR, Flenley DC. The effect of oxygenation on sleep quality in chronic bronchitis and emphysema. *Am Rev Respir Dis*, 126(2), 206-210 (1982).
- 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.
- Castaldi, P.J., Cho, M.H., Cohn, M., Langerman, F., et al., 2010. The COPD genetic association compendium: A comprehensive online database of COPD genetic associations. *Hum Mol Genet* 19, 526–534