

# GHID DE MANAGEMENT AL BOLILOR PULMONARE CRONICE

## GHID DE MANAGEMENT AL ASTMULUI

RESPONSABIL: Prof. Dr. Miron Bogdan, Președinte al Comisiei de Pneumologie, Alergologie și Imunologie Clinică a Ministerului Sănătății

### 1. INTRODUCERE

#### Medici

Acest ghid se adresează tuturor practicienilor implicați în managementul astmului, inclusiv medici de familie, specialiști de alergologie și imunologie clinică, pneumologie, medicină internă.

#### Pacienți

Populația țintă acoperită de acest ghid este reprezentată de adulți (> 18 ani) și adolescenți (12 - 18 ani). Deși multe dintre recomandări sunt probabil valide și pentru copiii cu vârste între 5 și 12 ani, clinicienii nu trebuie să folosească acest ghid pentru managementul astmului la această grupă de vârstă.

#### Evaluarea dovezilor și formularea recomandărilor

Evaluarea dovezilor și formularea recomandărilor a fost făcută similar cu sistemul GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation [1] adoptat acum printre alte organizații de American Thoracic Society, European Respiratory Society și American College of Chest Physicians. Acest sistem separă evaluarea calității dovezilor de puterea recomandărilor.

Calitatea dovezilor este clasificată în 4 nivele:

### Înaltă - este puțin probabil ca cercetări ulterioare să schimbe gradul de încredere în efectul estimat

## Moderată - este probabil ca cercetări ulterioare să schimbe gradul de încredere în efectul estimat și ar putea să modifice efectul estimat

# Joasă - este foarte probabil ca cercetări ulterioare să schimbe gradul de încredere în efectul estimat și este probabil să modifice efectul estimat

# Foarte joasă - Orice estimare a efectului este incertă

Studiile controlate randomizate sunt considerate de calitate înaltă dar calitatea lor poate fi scăzută din diferite motive ce includ vicii de metodologie, rezultate inconsistente și imprecise etc.

Studiile observaționale sunt considerate de calitate joasă dar calitatea lor poate crește dacă mărimea efectului este mare și eventualii factori de confuzie care ar putea interveni ar acționa în sensul scăderii efectului.

Puterea recomandărilor se clasifică în 4 categorii:

+++ Recomandare puternică în favoarea unei intervenții

++ Recomandare slabă (opțională) în favoarea unei intervenții

-- Recomandare slabă (opțională) împotriva unei intervenții

--- Recomandare puternică împotriva unei intervenții

Puterea recomandării se clasifică în funcție de 4 factori:

- mărimea diferenței dintre efectele favorabile și cele nefavorabile; o diferență mare implică o recomandare mai puternică

- calitatea dovezilor ce susțin estimarea efectului; o calitate mai înaltă susține o recomandare puternică

- variabilitatea valorilor și preferințelor medicilor și pacienților; existența unor intervenții alternative scad puterea recomandării

- costul intervenției; costul mai mic crește puterea recomandării

Implicațiile puterii recomandărilor în sistemul GRADE sunt clare. O recomandare puternică implică:

- pentru pacienți: majoritatea pacienților aflați în situația lor ar dori acțiunea recomandată

- pentru medici: majoritatea pacienților trebuie să primească acțiunea recomandată  
O recomandare slabă (opțională) implică:

- pentru pacienți: majoritatea pacienților aflați în situația lor ar dori acțiunea recomandată, dar mulți pacienți nu ar dori acest lucru

- pentru medici: există alegeri diferite pentru pacienți diferiți și medicul trebuie să ajute pacientul în a alege varianta cea mai potrivită

În cazul în care nu există suficiente dovezi pentru a putea formula o recomandare și totuși grupul de elaborare al ghidului a simțit nevoia de a face totuși o recomandare aceasta a fost marcată cu semnul:

X Cea mai bună practică recomandată pe baza experienței grupului de elaborare a ghidului, folosind și experiența grupurilor de elaborare a unor ghiduri internaționale

#### Declarație de intenție

Acest ghid nu este menit a fi un standard de practică. Respectarea recomandărilor conținute în acest ghid nu asigură un rezultat favorabil în toate cazurile. Nu trebuie considerat că aceste recomandări includ toate intervențiile potrivite sau exclud pe toate cele nepotrivite pentru situația în cauză. Decizia asupra intervențiilor aplicate pacientului sunt în final rezultatul judecății medicului curant, incluzând și valorile și preferințele pacientului. Cu toate acestea, luarea unei atitudini semnificativ diferite de cele recomandate în ghid trebuie justificate în documente medicale.

Grupul de elaborare al ghidului a fost alcătuit din: Dr. Monica BĂTĂIOSU (medicină familie, București), Prof. Dr. Miron Alexandru BOGDAN (coordonator ghiduri boli pulmonare cronice, pneumologie, București), Șef lucrări Dr. Dragoș BUMBĂCEA (coordonator ghid management astm, pneumologie, București), Șef lucrări Dr. Roxana Silvia BUMBĂCEA (alergologie și imunologie clinică, București), Dr. Alexandra CÂRA (medicină familie, Călărași), Prof. Dr. Diana DELEANU (alergologie și imunologie clinică, Cluj-Napoca), Șef lucrări Dr. Mădălina DUMITRESCU (medicină familie, Craiova), Dr. Diana IONIȚĂ (pneumologie, București), Dr. Cristina ISAR (medicină familie, București), Șef lucrări Dr. Ștefan Dan MIHĂICUȚĂ (pneumologie, Timișoara), Conf. Dr. Florin Dan POPESCU (alergologie și imunologie clinică, București), Dr. Claudia Lucia TOMA (pneumologie, București), Dr. Daciana TOMA (medicină familie, București), Dr. Cornelia Elena TUDOSE (pneumologie, București) Colaboratori: Dr. Cristina Lupașcu (București), Dr. Daniela Muti (Cluj)

#### Contribuții:

Diagnostic: Monica Bătăiosu, Dragoș Bumbăcea, Diana Ioniță, Florin Dan Popescu

Management non-farmacologic: Alexandra Căra, Roxana Silvia Bumbăcea, Daciana Toma

Management farmacologic: Cristina Isar, Dragoș Bumbăcea, Cornelia Tudose

Exacerbări: Mădălina Dumitrescu, Dragoș Bumbăcea, Claudia Toma

Forme speciale de astm: Diana Deleanu, Ștefan Dan Mihăicuță

Elaborare integrată: Miron Alexandru Bogdan, Dragoș Bumbăcea

## 2. DIAGNOSTICUL ȘI MONITORIZAREA ASTMULUI

Astmul este definit prin prezența simptomelor astmatice și a unei obstrucții variabile a căilor aeriene; hiperreactivitatea bronșică și inflamația bronșică au fost incluse ca și componente ale bolii în definiții mai recente, dar contribuția lor la manifestările clinice

ale bolii, metodele optime de evaluare ca și contribuția la managementul astmului sunt încă incomplet precizate. Ca urmare diagnosticul și tratamentul astmului se bazează în continuare cu unele excepții pe manifestările clinice și funcționale respiratorii.

Diagnosticul corect de astm este necesar datorită consecințelor sociale și psihologice ale punerii acestui diagnostic cât și datorită necesității unui tratament cronic pe termen lung cu efecte secundare mici dar prezente. Diagnosticul astmului este dificil datorită faptului că manifestările astmatice sunt intermitente și relativ nespecifice și datorită absenței unui standard de referință pentru diagnosticul bolii. Din acest motiv nu pot fi făcute recomandări clare bazate pe dovezi pentru diagnosticul astmului.

## 2.1. DIAGNOSTICUL DE ASTM

Diagnosticul de astm se bazează pe recunoașterea simptomelor și semnelor clinice sugestive și pe excluderea altor posibile patologii care să explice simptomele. Obstrucția bronșică reversibilă după bronhodilatator și variabilă în timp, evaluată prin măsurarea funcției respiratorii, confirmă diagnosticul. Un algoritm de diagnostic al astmului este prezentat în paginile următoare.

Simptome sugestive de astm

- dispnee
- tuse
- wheezing (respirație șuierătoare)
- senzația de constricție toracică

X Diagnosticul de astm trebuie luat în considerare la orice pacient care prezintă cel puțin unul din simptomele sugestive de astm, indiferent de vârstă.

Simptomele astmatice sunt nespecifice, fiind prezente și în alte afecțiuni (vezi diagnostic diferențial). Wheezing-ul și dispneea nocturnă au o valoare predictivă mai mare pentru diagnostic; combinația mai multor simptome crește valoarea predictivă.

Simptomele astmatice pot avea caracteristici care cresc, de asemenea, probabilitatea diagnosticului:

- variabilitatea (în cursul aceleiași zile sau de la o zi la alta sau de la un sezon la altul) și/sau intermitența (fără simptome între manifestări)
- agravarea nocturnă sau dimineața devreme
- apariția după factori declanșatori specifici (alergene, antiinflamatorii nesteroidiene) sau nespecifici (fum, mirosuri puternice, aer rece, efort fizic, beta-blocante sistemice sau oculare)
- ameliorarea sau dispariția după tratament antiastmatic.

Prezentarea clinică a astmului este foarte variabilă interindividual și chiar la același individ în timp, din punct de vedere al aspectului și severității simptomelor; pot apărea și forme clinice particulare relativ atipice:

- tuse izolată (astmul tusiv)
- dispnee relativ continuă, accentuată la efort sau în alte circumstanțe.

Examenul fizic pulmonar poate releva semne de obstrucție +/- hiperinflație:

- raluri sibilante difuze bilateral
- expir prelungit
- diminuarea difuză a murmurului vezicular

Examenul fizic este puțin sensibil în identificarea obstrucției bronșice difuze din astm, fiind relativ frecvent normal chiar la pacienți simptomatici și cu obstrucție confirmată spirometric.

X Un examen fizic pulmonar normal nu exclude diagnosticul de astm.

Prezența anumitor factori modifică probabilitatea de astm la un pacient cu simptome de astm. Evaluarea acestor factori permite estimarea probabilității de astm care este utilă mai ales la pacienții la care evaluarea inițială (evaluarea clinică + spirometrie/peakflowmetrie cu test bronhodilatator) nu a permis confirmarea diagnosticului de astm.

Factori care cresc probabilitatea de astm:

- asocierea mai multor simptome de astm
- anumite caracteristici ale simptomelor prezente:
- variabile ca intensitate în timp (chiar intermitente cu perioade asimptomatice)
- se agravează în timpul nopții sau dimineața devreme
- apar după efort, expunere la alergene, medicamente (antiinflamatoare nesteroidiene, betablocante)
- se ameliorează sau dispar după medicație antiastmatică
- antecedente personale de boli atopice (dermatită atopică, rinită alergică)
- antecedente heredocolaterale de boli atopice (astm, rinită alergică, dermatită atopică)
- raluri sibilante și/sau expir prelungit bilateral difuz la auscultația toracică
- VEMS sau PEF scăzut fără o altă explicație
- eozinofilie periferică fără o altă explicație

Factori care scad probabilitatea de astm

- debutul simptomelor după 40 de ani
- simptomele apar doar în context infecțios (la adult)
- tuse cronică productivă în absența altor simptome astmatice
- istoric vechi de fumător înainte de debutul simptomelor
- examen pulmonar normal repetat la un pacient simptomatic în momentul examinării
- PEF sau spirometrie normale la un pacient simptomatic în momentul determinării
- boli cardiace asociate

X La orice pacient cu simptome de astm trebuie evaluați factorii ce cresc sau scad probabilitatea diagnosticului de astm.

Confirmarea diagnosticului de astm

Istoricul și semnele clinice sunt baza diagnosticului în astm, dar evaluarea simptomelor ca dispneea și wheezingul este adesea dificilă. Măsurarea funcției pulmonare, cu evidențierea obstrucției bronșice variabile în timp și după administrarea de substanțe bronhodilatatoare confirmă diagnosticul de astm.

Spirometria

Spirometria este o investigație rapidă, sigură și relativ ieftină. Parametrii esențiali care sunt măsurați prin spirometrie în cursul unei manevre expiratorii forțate sunt Volumul Expirator Maxim în prima Secundă a expirației forțate (VEMS) și Capacitatea Vitală Forțată (CVF) precum și raportul lor (VEMS/CVF). Spirometria trebuie să respecte criteriile de validitate și reproductibilitate pentru a putea fi considerată o sursă corectă de informație.

X Spirometria trebuie efectuată de personal antrenat; în caz de dubiu asupra validității ei se recomandă repetarea într-un laborator specializat.

Obstrucția bronșică este definită prin scăderea raportului VEMS/CVF sub limita inferioară a normalului. Scăderea sub 0,7 este considerată definitivă pentru obstrucția bronșică, deși poate subestima obstrucția la pacienți mai tineri. Severitatea obstrucției este determinată de valoarea VEMS exprimată procentual din valoarea prezisă.

# # # Severitatea obstrucției se asociază cu riscul de exacerbări și cu riscul de dezvoltarea obstrucției fixe în timp. Percepția de către pacienți a obstrucției fluxului aerian este foarte variabilă, așa încât spirometria relevă uneori obstrucție mai severă decât cea estimată în urma istoricului sau a examenului fizic.

+ + + Spirometria este metoda recomandată pentru identificarea obstrucției bronșice și măsurarea severității sale.

X Existența unor parametri spirometrici normali la un pacient FĂRĂ simptome în momentul efectuării manevrei nu exclude astmul.

X Existența unor parametri spirometrici normali la un pacient CU simptome în momentul efectuării manevrei scade probabilitatea de astm și impune efectuarea de investigații pentru alte boli.

Reversibilitatea obstrucției după administrarea unui bronhodilatator sau a unui corticosteroid este caracteristică astmului.

# # # Răspunsul bronhodilatator este considerat semnificativ de către consensurile internaționale atunci când valoarea VEMS crește cu > 200 ml și cu > 12% față de valoarea inițială, pre-bronhodilatator după 15 - 30 minute de la administrarea a 400 micrograme de salbutamol inhalator. Un grad de reversibilitate există însă și în alte boli pulmonare însoțite de obstrucție bronșică. O creștere a VEMS cu 400 ml după bronhodilatator este mult mai sugestivă pentru astm; creșteri mai mici sunt mai puțin discriminatorii față de alte boli.

+ + + Efectuați un test de reversibilitate la bronhodilatator la toți pacienții cu suspiciune de astm și obstrucție bronșică confirmată spirometric, cu măsurarea VEMS înainte și după administrarea bronhodilatatorului.

X Administrați bronhodilatatorul folosind un dispozitiv pMDI cu cameră de inhalare pentru o depunere pulmonară cât mai eficientă.

+ + + Considerați o creștere a VEMS cu > 400 ml la 15 - 30 de minute după administrarea a 400 micrograme de salbutamol inhalator ca și confirmare a astmului.

Uneori reversibilitatea după administrarea de bronhodilatator este absentă sau mică. În această situație atitudinea va fi dictată de probabilitatea diagnosticului de astm.

În cazul în care probabilitatea de astm este mică se vor face investigații pentru diagnostice alternative.

În cazul în care probabilitatea de astm este mare se poate administra un tratament de probă cu corticosteroid inhalator (budesonid 200 micrograme x 2/zi sau echivalent timp de 6 - 8 săptămâni) sau, în obstrucția severă în care există un grad de rezistență la corticosteroizii inhalatori [14], cu corticoid oral (prednison 30 mg/zi timp de 7 - 14 zile). Similar cu reversibilitatea după bronhodilatator, creșterea VEMS cu > 400 ml față de valoarea inițială este intens sugestivă de astm.

+ + + Efectuați un test terapeutic cu corticosteroid inhalator sau oral la pacienții cu suspiciune de astm și obstrucție bronșică confirmată spirometric, fără reversibilitate semnificativă după bronhodilatator. Se va măsura VEMS înainte și după testul terapeutic cu corticosteroid.

+ + + Considerați o creștere a VEMS cu > 400 ml după administrarea unui test terapeutic cu corticosteroid inhalator sau oral ca și confirmare a astmului.

Măsurarea debitului expirator de vârf (PEF - peak expiratory flow sau debitul expirator de vârf)

Determinarea PEF cu ajutorul peakflowmetrului este o metodă simplă și ieftină de măsurare a funcției pulmonare. Determinarea PEF este mult mai dependentă de efort și de cooperarea pacientului decât determinarea VEMS (fiind astfel mai supusă erorilor). În același timp determinarea PEF nu confirmă existența obstrucției ci doar o reducere a funcției pulmonare (care poate fi prezentă și în cazul unei restricții).

+ + + Folosiți determinarea PEF pentru identificarea obstrucției din astm și a unui răspuns la bronhodilatator sau corticosteroid DOAR când este imposibilă efectuarea spirometriei.

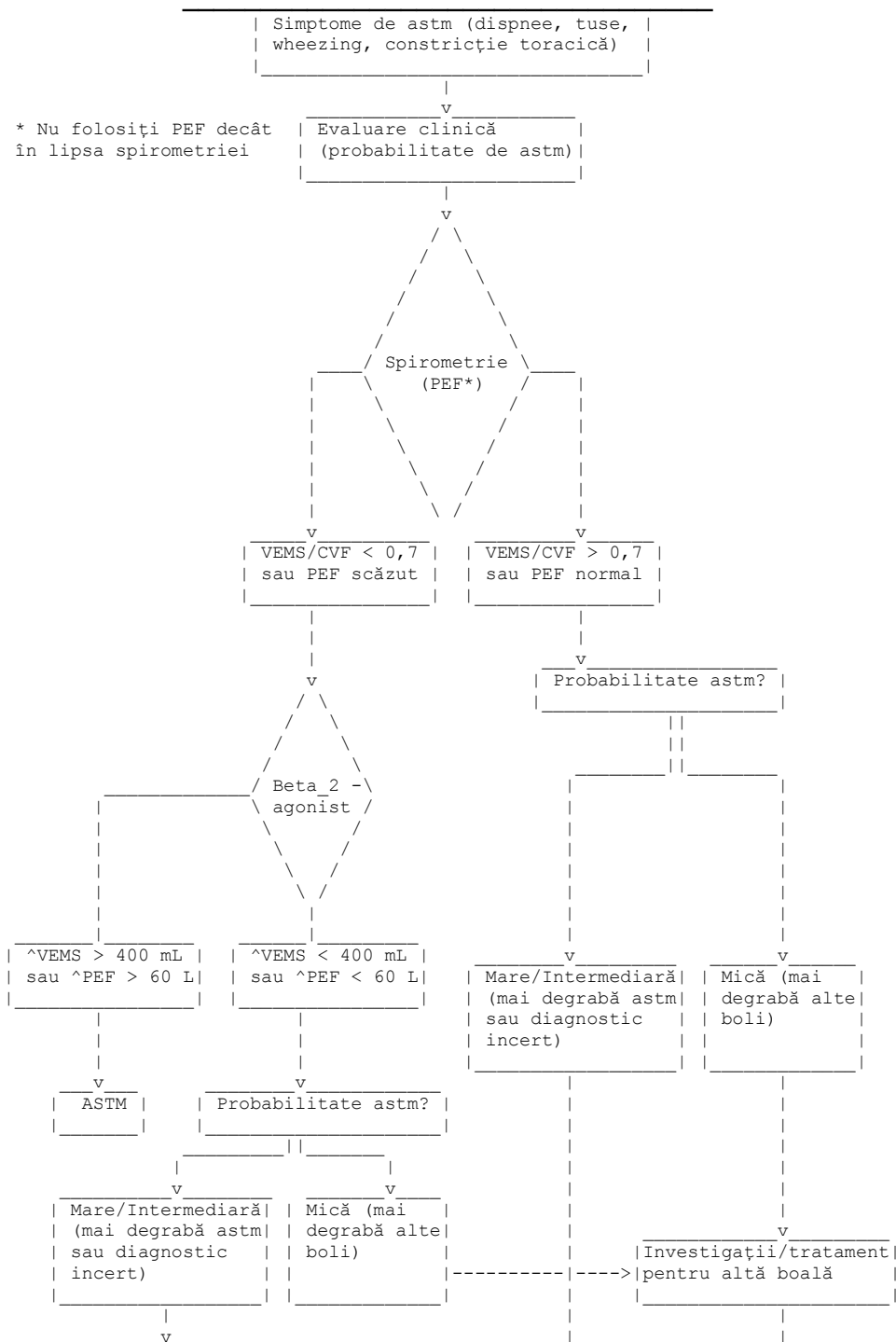
Determinarea PEF presupune un expir forțat după un inspir complet. Se fac trei determinări succesive și se înregistrează valoarea cea mai mare. Valoarea rezultată se raportează la valoarea personală cea mai bună (valoarea PEF determinată într-un moment de absență sau de control al bolii astmatice) sau la valoarea prezisă.

X O valoare scăzută la un pacient cu simptome sugestive de astm sugerează prezența obstrucției bronșice.

# # Determinarea PEF înainte și după administrarea unui bronhodilatator sau corticosteroid pentru punerea în evidență a reversibilității obstrucției se face similar cu determinarea VEMS prin spirometrie. Creșterea PEF (peak expiratory flow = debit expirator de vârf) cu peste 60 L/min și peste 20% din valoarea inițială la 15 minute după administrarea a 200 - 400 micrograme salbutamol inhalator confirmă diagnosticul de astm.

+ + Considerați o creștere a PEF cu > 60 L/min după administrarea unui bronhodilatator sau a unui corticosteroid (similar cu creșterea VEMS) ca și confirmare de astm.

### Diagnosticul de Astm



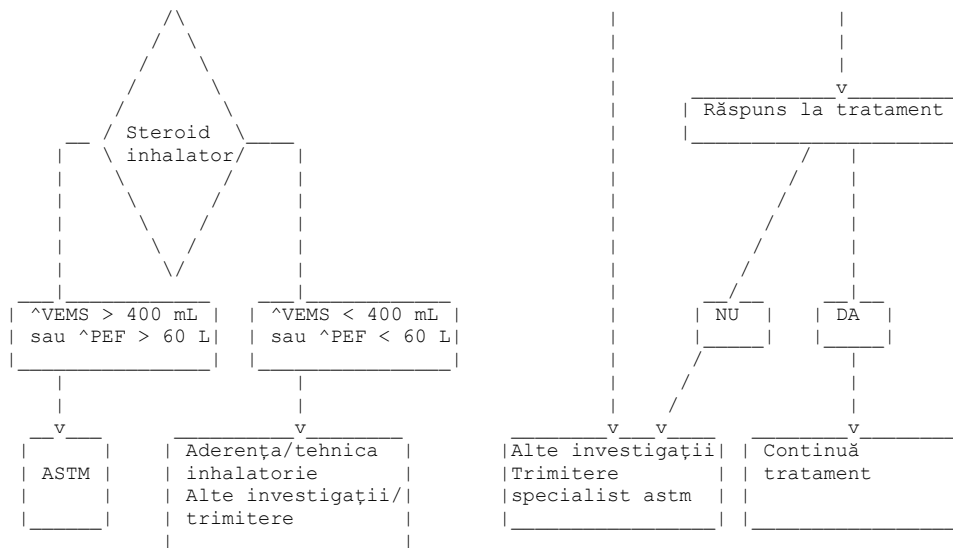


Figura 1 - Algoritm diagnosticului de astm

Figura 1Lex: Figura 1

#### Alte teste

Deseori pacienții cu suspiciune de astm au spirometrie și/sau determinare PEF normale în momentul examenului inițial. În această situație atitudinea depinde de probabilitatea diagnosticului de astm estimată în funcție de factorii descriși mai sus.

X La un pacient cu suspiciune de astm și valoare PEF normală, este indicată efectuarea unei spirometrii; când aceasta este imposibilă acționați ca mai jos.

X La un pacient cu probabilitate mică de astm la care spirometria/valoarea PEF este normală, efectuați investigații suplimentare pentru diagnostice alternative

X La un pacient cu probabilitate mare de astm la care spirometria/valoarea PEF este normală, efectuați investigații suplimentare pentru a confirma astmul, sau, în lipsă, un test terapeutic cu corticosteroid inhalator.

#### Monitorizarea PEF la domiciliu

Constă din determinarea PEF cu ajutorul unui peakflowmetru de minim 2 ori pe zi timp de minim 2 săptămâni la domiciliul pacientului. Variabilitatea PEF (ca expresie a variabilității obstrucției bronșice caracteristică astmului) poate fi calculată după formula  $(PEF_{maxim} - PEF_{minim})/PEF_{maxim}$ .

# Prezența unei variabilități de > 20% minim 3 zile pe săptămână timp de două săptămâni este sugestivă pentru diagnosticul de astm. Sensibilitatea acestei metode în diagnosticul astmului este însă mică, iar specificitatea este medie, întrucât variabilitatea PEF poate fi prezentă și în alte boli similare cu astmul.

+ + La pacienții cu simptome de astm și spirometrie normală și/sau valoare normală a PEF la examinarea inițială se poate recomanda monitorizarea PEF la domiciliu pentru confirmarea astmului

X Deși variabilitatea semnificativă a PEF sugerează astmul, acest rezultat trebuie interpretat cu precauție în context clinic.

#### Măsurarea hiperreactivității bronșice

Hiperreactivitatea bronșiilor (HRB) la diverși stimuli reprezintă o caracteristică esențială a astmului. Metoda cea mai folosită pentru măsurarea HRB constă în măsurarea modificării VEMS după administrarea pe cale inhalatorie de metacolină sau

histamină în concentrații crescânde, iar rezultatul este exprimat drept concentrația (sau doza) de metacolină care determină scăderea VEMS cu 20% față de valoarea inițială - PC<sub>20</sub> (sau PD<sub>20</sub>) [19]. Această metodă este laborioasă, scumpă și îndelungată.

# # # Provocarea bronșică cu metacolină cu o valoare prag de 8 mg/ml are o performanță bună pentru diagnosticul astmului la pacienți cu suspiciune de astm și spirometrie (aproape) normală, superioară altor metode diagnostice (variabilitatea PEF, testul bronhodilatator); specificitatea este mai slabă pentru pacienții cu suspiciune de astm și obstrucție bronșică patentă. În populația generală specificitatea testului este mai mică HRB fiind prezentă și la fumători, în rinita alergică, BPOC, fibroza chistică, bronșiectazii, insuficiența cardiacă, sarcoidoză, sau chiar la persoane asimptomatice respirator. Ca urmare un test negativ practic exclude astmul în timp ce un test pozitiv în context clinic sugestiv permite confirmarea astmului.

# Alte metode folosite pentru măsurarea HRB sunt provocările bronșice indirecte la efort sau manitol. Un rezultat pozitiv (scăderea VEMS cu > 15% față de valoarea inițială) este specific pentru astm, dar metoda este mult mai puțin sensibilă decât provocarea bronșică cu metacolină.

+ + La pacienții cu simptome de astm și spirometrie normală și/sau valoare normală a PEF la examinarea inițială se recomandă în primul rând efectuarea unui test de provocare bronșică atunci când este posibil

X Testele de provocare bronșică se efectuează doar în servicii specializate

+ + + Interpretați o valoare a PC<sub>20</sub> > 8 mg/ml ca o înfirmare a diagnosticului de astm

+ + Interpretați o valoare a PC<sub>20</sub> < 8 mg/ml în context clinic sugestiv ca o confirmare a diagnosticului de astm

+ + + Interpretați un test de provocare pozitiv la efort sau manitol ca o confirmare a diagnosticului de astm

#### Măsurarea inflamației bronșice

Inflamația bronșică poate fi evaluată non-invaziv prin analiza sputei induse cu soluție salină hipertonică (investigație accesibilă doar în centre specializate) sau prin măsurarea concentrației oxidului nitric în aerul expirat (FE<sub>NO</sub>), acum posibilă cu dispozitive portabile

# # Un număr crescut de eozinofile în sputa indusă (> 2%) sau o FE<sub>NO</sub> crescută în aerul expirat (> 25 ppb la 50 ml/sec) se întâlnesc la trei sferturi dintre pacienții cu astm, dar și la o treime din pacienții cu BPOC sau tuse cronică.

# # # Studii recente au asociat mai degrabă inflamația bronșică eozinofilică cu răspunsul la corticosteroizi decât cu fenotipul astmatic.

X Măsurarea inflamației bronșice nu este indicată în practica medicală curentă pentru diagnosticul astmului.

#### Alte teste care pot contribui la diagnosticul astmului

X Radiografia toracică este recomandată la pacienții cu prezentare atipică sau cu simptome sau semne asociate necaracteristice pentru astm

X Determinarea numărului de eozinofile din sânge poate fi utilă la unii pacienți.

X Explorarea funcțională respiratorie completă (difuziune alveolo-capilară, volume pulmonare, schimburi gazoase) poate fi utilă în cazuri selecționate pentru diagnostic diferențial.

#### Investigația alergologică în astm (mai multe detalii în anexă)

Prezența antecedentelor familiale sau personale de boli atopice (astm, rinită alergică, dermatită atopică) crește probabilitatea ca un pacient cu simptome respiratorii să aibă astm. Din acest motiv ele trebuie relevate în cursul anamnezei (vezi factori ce cresc probabilitatea de astm).



#### Expunerea pacientului cu astm la aero-alergene la care este sensibilizat induce simptome de astm și precipită exacerbările astmatice, și chiar astm fatal.

Evaluarea statusului alergic pentru identificarea unei sensibilizări la aeroalergene cu relevanță clinică la un pacient cu astm este utilă pentru stabilirea unor măsuri profilactice (reducerea expunerii la aeroalergenul incriminat) și eventual pentru imunoterapie cu extracte alergenic standardizate (vezi secțiunea următoare), având ca obiectiv reducerea simptomelor astmatice și a exacerbărilor astmatice și ameliorarea controlului astmului. Rolul sensibilizării la aeroalergene în astm scade cu vârsta.

X Evaluarea alergologică pentru sensibilizarea la aeroalergene este indicată la pacienții cu astm persistent, mai ales la adolescenți și adulți tineri.

Etapele identificării unei sensibilizări la aeroalergene cu relevanță clinică:

- identificarea expunerii la aeroalergene printr-o anamneză alergologică sistematică
- evaluarea sensibilizării pacientului la aeroalergenele la care este expus (prin testare cutanată cu extracte alergenic sau prin determinarea IgE alergen-specifice)
- evaluarea semnificației clinice a unor teste pozitive în contextul istoricului medical al pacientului.

Anamneza este insuficientă pentru certificarea sensibilizării la un alergen, cel puțin pentru aeroalergenele de interior. În același timp sensibilizarea la un alergen (confirmată prin teste cutanate sau prin teste in vitro) este nesemnificativă în absența unui istoric medical care să confirme expunerea la alergenul respectiv și relația simptomelor pacientului cu această expunere.

Testarea cutanată cu extracte alergenic este investigația de primă linie în diagnosticul sensibilizării IgE mediate la un alergen inhalator întrucât față de testarea in vitro este mai ieftină, are sensibilitate similară, rezultatele sunt rapid disponibile și sunt vizibile pentru pacient ceea ce poate crește complianța pentru măsurile profilactice. Metoda testării prick pe fața anterioară a antebrațului este cea mai folosită. Metoda testării prin intradermoreacție este rareori folosită. Provocarea bronșică specifică cu alergen este folosită în mod excepțional datorită riscului mare de astm amenințator de viață.

Determinarea IgE alergen-specifice din ser este o alternativă mai scumpă la testarea cutanată prick, cu sensibilitate similară, fără risc de reacții sistemice și care poate fi efectuată și la pacienți la care este contraindicată testarea cutanată.

+ + + Pentru evaluarea sensibilizării la aeroalergene la pacienții cu astm este indicată în primul rând testarea cutanată cu extracte alergenic prin metoda prick

+ + + Testarea cutanată cu extracte alergenic se va efectua doar de către un medic specialist alergolog, numai cu extracte alergenic standardizate și în condiții de control optim clinico-funcțional al astmului.

+ + + Determinarea IgE alergen-specifice din ser este indicată pentru evaluarea sensibilizării la aeroalergene la pacienți cu astm doar în cazurile în care testarea cutanată prin metoda prick este indisponibilă, cu un rezultat neconcludent sau contraindicată.

X Diagnosticul diferențial al astmului se face cu:

Boli cu obstrucție bronșică	Boli fără obstrucție bronșică
BPOC	Tuse cronică de altă cauză
Bronșiectazii*	Sindromul de hiperventilație
Corp străin aspirat*	Disfuncția de corzi vocale
Bronșiolită obliterantă	Rinita cronică
Stenoze de căi aeriene mari	Refluxul gastroesofagian
Cancer pulmonar*	Insuficiența cardiacă
Sarcoidoză*	Fibroza pulmonară
*posibil fără obstrucție bronșică la spirometrie	Tromboembolismul pulmonar

X Este indicată trimiterea la specialist a pacientului cu suspiciune de astm dacă prezintă unul sau mai multe din următoarele criterii (BTS, GINA):

- diagnostic incert (simptome, semne atipice)
- elemente neașteptate la examenul fizic: hipocratism digital, raluri crepitante, cianoză
- dispnee continuă sau fără wheezing
- raluri sibilante unilateral
- stridor
- durere toracică persistentă
- scădere ponderală
- tuse sau expectorație persistente
- pneumonie non-rezolutivă
- suspiciunea implicării unor factori profesionali/de mediu.

## 2.2. MONITORIZAREA ASTMULUI

### Parametri de monitorizare

Monitorizarea astmului presupune evaluarea următorilor parametri:

- Simptome: diurne, nocturne, limitarea activităților, calitatea vieții; pot fi evaluate prin chestionare specifice care sunt disponibile și în limba română (Asthma Control Test, [www.asthmacontroltest.com](http://www.asthmacontroltest.com), Asthma Control Questionnaire, [www.qoltech.ac.uk/acq.html](http://www.qoltech.ac.uk/acq.html))
- Măsurarea funcției pulmonare: de preferat prin spirometrie, dar posibil și prin peakflowmetrie; este utilă mai ales pentru pacienții care subvaluează simptomele astmatice și pentru identificarea unui declin al funcției pulmonare
- Frecvența exacerbărilor, curelor de corticosteroid oral, vizitelor la unitatea de primiri urgențe (UPU) și spitalizărilor pentru astm
- Absențe de la serviciu sau de la școală din cauza astmului
- Identificarea factorilor declanșatori: specifici sau non-specifici
- Identificarea comorbidităților ce pot împiedica obținerea controlului bolii
- Verificarea modului de folosire a medicației și a complianței la tratament
- Integrarea rezultatelor consulturilor de specialitate pneumologic, alergologic și eventual ORL și gastroenterologic.

### Evaluarea nivelului de control al bolii

Obiectivul principal al managementului astmului este obținerea și menținerea controlului bolii. Nu există dovezi asupra celui mai bun parametru de monitorizare a bolii astmatice.

# # Intensitatea simptomelor, gradul de alterare al funcției pulmonare, consumul de beta<sub>2</sub>-agonist la nevoie și frecvența exacerbărilor nu corelează bine între ele, ceea ce a condus la includerea tuturor acestor caracteristici în măsuri compozite de control al bolii astmatice care sunt recomandate de experți pentru monitorizarea astmului.

X Se recomandă clasificarea astmului ca fiind controlat, parțial controlat sau necontrolat conform criteriilor din tabelul de mai jos.

X Se recomandă precizarea treptei terapeutice pe care se face evaluarea controlului astmului

Exemple de încadrare:

- astm controlat treapta 3 (criterii de astm controlat la un pacient tratat cu asociere de CSI în doză mică și BADLA)
- astm parțial controlat treapta 2 (criterii de astm parțial controlat la un pacient tratat cu CSI în doză mică)

### Nivelul de control al astmului (GINA)

Simptome diurne	< 2 ocazii/săpt.	> 2 ocazii/săpt.	Trei sau mai multe
Limitarea activității	Absentă	Prezentă	caracteristici de astm
Simptome nocturne	Absente	Prezente	parțial controlat
Consum de beta <sub>2</sub> -agonist la nevoie	< 2 ocazii/săpt.	> 2 ocazii/săpt.	prezente în orice săptămână
Funcția pulmonară (PEF sau VEMS)	Normală	< 80% din valoarea cea mai bună (sau prezisă)	
Exacerbări	Absente	minim una în ultimul an*	Una în fiecare săptămână**

\* o exacerbare sau mai multe în ultimul an include automat pacientul în categoria parțial controlat, indiferent de alte caracteristici, și obligă la reconsiderarea tratamentului

\*\* o săptămână cu exacerbare este prin definiție o săptămână necontrolată

#### Identificarea cauzelor de control inadecvat al bolii

Primul pas la pacienții parțial controlați sau necontrolați, înainte de trecerea într-o treaptă terapeutică superioară, constă în evaluarea tuturor cauzelor posibile ale lipsei controlului:

- expunerea persistentă la factori declanșatori, mai ales specifici (alergene, sensibilizanti ocupaționali, AINS)
- non-complianță la tratamentul prescris
- tehnică inhalatorie defectuoasă
- comorbidități necontrolate/netratate: rinosinuzită persistentă, polipoză nazală, reflux gastroesofagian, obezitate, apnee în somn, tulburări psihice etc.
- diagnostic eronat (trebuie permanent reconsiderat diagnosticul de astm la un pacient care nu răspunde la tratament corect administrat).

X La pacienții cu astm parțial controlat sau necontrolat se recomandă evaluarea tuturor cauzelor posibile ale lipsei controlului.

#### Ritmul de monitorizare a astmului:

### Monitorizarea astmului la intervale regulate ameliorează controlul bolii prin comparație cu monitorizarea la intervale neregulate sau întâmplătoare, mai ales dacă se însoțește de folosirea unui plan scris de acțiune.

#### Instruirea medicilor de familie în managementul astmului determină un control mai bun al bolii la pacienții lor.

### Monitorizarea astmului prin telefon ar putea fi la fel de eficientă ca și monitorizarea față în față, dar ultima este probabil mai eficientă pentru astmul necontrolat sau tehnică inhalatorie defectuoasă.

+++ Pacienții cu astm trebuie monitorizați la intervale regulate de un medic instruit în managementul astmului; vizita trebuie să conțină un plan scris de acțiune pentru astm.

X Ritmul de monitorizare este variabil în funcție de severitatea bolii: minim o dată pe an, în mod obișnuit o dată la trei luni, mai des pentru pacienții cu astm dificil de controlat.

++ Spirometria este indicată cel puțin anual pentru identificarea pacienților cu declin al funcției pulmonare

#### Alte mijloace:

- Monitorizarea PEF pe termen lung nu aduce avantaje în plus față de monitorizarea simptomelor în strategia de management a astmului moderat-sever la adulți vârstnici, și nu există dovezi evidente nici pentru alte grupe de vârstă. Ea se poate dovedi utilă însă

la pacienții cu astm sever, cu exacerbări amenințătoare de viață, sau la care percepția simptomelor e slabă.

X Monitorizarea PEF pe termen lung nu este recomandată de rutină, dar ar putea fi utilă la anumite categorii de pacienți

### Strategiile de management al astmului având drept obiectiv controlul inflamației bronșice eozinofilice sau al hiperreactivității bronșice au rezultat într-o scădere a frecvenței și severității exacerbărilor astmatice prin comparație cu strategia bazată pe controlul simptomelor; beneficiile au fost evidente mai ales la pacienții cu astm sever. În același timp aceste metode sunt puțin disponibile, scumpe și consumatoare de timp.

- - Măsurarea inflamației bronșice și a hiperreactivității bronșice nu este indicată de rutină în monitorizarea astmului.

+ + Măsurarea inflamației bronșice și/sau a hiperreactivității bronșice ar putea fi indicată în cazuri selecționate de astm sever refractar.

X Este indicată trimiterea la specialist a pacientului cu astm pentru monitorizare în următoarele situații:

- anual orice pacient cu astm pentru spirometrie
- evaluarea implicării bolilor asociate în lipsa de control a astmului
- astm care nu este controlat în treapta terapeutică 3 sau mai mare (pentru evaluare și stabilirea regimului terapeutic)
- astmul controlat în treapta terapeutică 4 sau 5 (evaluare periodică la 3 luni)
- antecedente de exacerbări frecvente și/sau amenințătoare de viață sau aproape fatale.

### 3. MANAGEMENTUL NON-FARMACOLOGIC AL ASTMULUI

Mulți pacienți cu astm și rudele lor consideră că există numeroși factori declanșatori ai astmului din mediu înconjurător, alimentație sau alte surse, și că evitarea acestor factori ameliorează astmul și reduce sau chiar suprimă nevoia de medicamente antiastmatice. În același timp dovezile asupra eficienței măsurilor de management non-farmacologic sunt relativ puține, fiind necesare studii bine controlate asupra diferitelor intervenții. Cu toate acestea abordarea problemei factorilor declanșatori cu pacientul și familia sa este importantă nu numai pentru recomandarea măsurilor dovedite eficiente, cât și pentru obținerea unei aderențe cât mai bune la tratamentul farmacologic.

Prevenirea primară a astmului constă din intervenții aplicate înainte de apariția astmului pentru reducerea incidenței bolii.

Prevenirea simptomelor și exacerbărilor astmului constă din intervenții aplicate după apariția astmului pentru ameliorarea controlului bolii.

Prevenirea apariției astmului

În scopul prevenirii apariției astmului, aceste măsuri se adresează populației generale sau unor subpopulații cu risc crescut de a dezvolta astm.

### Fumatul matern în timpul sarcinii se asociază cu un risc crescut de wheezing în primii ani de viață și de astm la vârsta școlară. În același timp fumatul parental în primii ani de viață se asociază cu un risc crescut de astm la vârsta școlară și cu o evoluție mai severă a astmului la acești copii.

+ + + Medicul trebuie să informeze femeile gravide și părinții copiilor mici asupra efectelor multiple ale fumatului asupra copiilor, printre care riscul crescut de wheezing recurent în prima copilărie și astm persistent la vârsta școlară (și implicit ulterior la adult)

+ + + Medicul trebuie să ofere sfatul minimal pentru oprirea fumatului tuturor femeilor gravide și părinților de copii mici care fumează

# # Alăptarea la sân exclusivă în primele luni e asociată cu o rată scăzută de apariție a wheezingului și astmului în copilărie, mai ales la copii cu părinți atopici. Acest efect nu a fost observat însă în alte studii.

+ + Medicul trebuie să încurajeze alăptarea la sân în primele luni de viață ca măsură protectivă în apariția wheezingului și astmului la copil

# # # # Evitarea alergenelor alimentare în timpul sarcinii și alăptării nu previne apariția astmului la copil dar ar putea afecta nutriția maternă și chiar fetală.

- - - Nu este recomandată evitarea alergenelor alimentare în perioada sarcinii și alăptării ca strategie de prevenție a astmului.

# # Imunizările din prima copilărie (bacili Calmette-Guerin, pertussis, polio etc.) nu cresc riscul de alergii sau astm; ele însă pot avea un efect protectiv mic împotriva astmului.

+ + Imunizările din copilărie trebuie efectuate conform Programului Național de Imunizare indiferent de riscul de astm al copilului.

# # Imunoterapia cu extracte alergice la indivizi cu sensibilizare la un singur alergen previne apariția unei noi sensibilizări iar imunoterapia cu alergene polenice la copii cu rinită alergică se însoțește de o incidență mai mică a astmului pe durata a 5 ani. Sunt însă necesare studii suplimentare pentru a putea formula recomandări asupra rolului imunoterapiei cu extracte alergice în profilaxia primară a astmului.

Pentru următoarele măsuri de prevenire sunt insuficiente dovezi pentru a putea formula recomandări:

- evitarea expunerii la aeroalergene la sugari și copii mici
- folosirea formulelor de lapte praf modificate (hidrolizate, pe bază de soia)
- strategii de diversificare a alimentației la sugar
- suplimente nutriționale la sugar sau copil mic
- folosirea de probiotice în timpul sarcinii

### 3.1. PREVENIREA SIMPTOMELOR ȘI EXACERBĂRILOR ASTMULUI

Simptomele și exacerbările astmatice sunt declanșate de prezența unor factori denumiți factori declanșatori, cum ar fi virusurile, alergenele, poluanții, unele medicamente etc. Reducerea expunerii la acești factori declanșatori poate ameliora simptomele astmului și preveni apariția exacerbărilor. Intervențiile menite pentru reducerea expunerii pot fi insuficient dovedite ca eficiente și uneori foarte împovărătoare pentru pacient și familia lui cu atât mai mult cu cât mulți astmatici reacționează la mai mulți factori declanșatori. Din acest motiv sunt necesare:

- identificare cât mai precisă a legăturii dintre factorul declanșator și apariția simptomelor/exacerbărilor astmatice înainte de recomandarea metodelor de reducere a expunerii
- tratament farmacologic sistematic pentru obținerea și menținerea controlului astmului, care reduce implicit sensibilitatea pacienților la expunerea la acești factori

### 3.2. PROFILAXIA EXPUNERII LA AEROALERGENE

Expunerea la variate aeroalergene poate declanșa simptome sau exacerbări astmatice la astmaticii sensibilizați. Măsurile de reducere a concentrației de aeroalergene din mediul ambiant sunt deseori recomandate acestor pacienți și integrate planului general de management al astmului, deși dovezile privind rolul unui climat cu conținut minim în aeroalergene în ameliorarea simptomelor astmaticilor alergici sunt controversate.

#### 3.2.1. Acarienii din praful de casă

# Mutarea într-un mediu hipoalergenic la altitudine se însoțește în studii necontrolate de ameliorarea astmului.

# # Folosirea huselor impermeabile ar putea să se însoțească de reducerea tratamentului antiastmatic necesar și de ameliorarea funcției pulmonare.

# # # # Metodele fizice și chimice folosite pentru reducerea expunerii la acarienii din praful de casă sunt eficiente în reducerea concentrației alergice dar nu se însoțesc

de ameliorarea astmului într-o meta-analiză recentă; o explicație ar putea fi reducerea insuficientă a concentrației alergenică dar și heterogenitatea studiilor analizate.

În concluzie pe baza dovezilor existente nu este evidentă eficiența metodelor de reducere a acarienilor fiind necesare studii mai mari și care combină mai multe metode aplicate concomitent; cu toate acestea mulți pacienți astmatici și familiile lor sunt foarte dornici să încerce aceste metode.

X Pacienții cu sensibilizare relevantă clinic la acarienii din praful de casă și care doresc să încerce metode de reducere a expunerii la alergen, pot lua în considerare următoarele:

- Utilizarea huselor impermeabile la acarieni pentru saltele, perne, pilotă
- Spălarea lenjeriei de pat săptămânal la 55 - 60 grade C
- Reducerea umidității mediului interior sub 60% (ideal 30 - 50%)
- Îndepărtarea covoarelor
- Îndepărtarea obiectelor ce acumulează praful
- Îndepărtarea jucăriilor de pluș
- Folosirea aspiratoarelor cu filtre HEPA și saci de praf cu filtru dublu

### 3.2.2. Alte alergene

Expunerea la fungi a fost asociată cu apariția exacerbărilor astmatice, spitalizări pentru astm și deces prin astm, dar nu s-au efectuat studii controlate privind eficiența reducerii expunerii la fungi în ameliorarea controlului astmului.

X Pacienții cu sensibilizare relevantă clinic la fungi și care doresc să încerce metode de reducere a expunerii la alergen, pot lua în considerare următoarele:

- îndepărtarea sau curățarea obiectelor acoperite de mușcaș
- curățarea pereților
- reducerea umidității sub 50%

Alergenele perilor de animale sunt inductori puternici ai simptomelor și exacerbărilor astmatice, dar efectul îndepărtării animalului din casă este incert, probabil și din cauză că aceste alergene sunt ubicuitare și pot fi evidențiate inclusiv în medii fără animale (ex. școli, transport public).

X Pacienții cu sensibilizare relevantă clinic la peri de animale și care doresc să încerce metode de reducere a expunerii la alergen, pot lua în considerare următoarele:

- îndepărtarea animalului din casă
- după îndepărtarea animalului din casă folosirea aspiratoarelor cu filtre HEPA și saci de praf cu filtru dublu

Reducerea expunerii la aeroalergenele din mediul exterior (polenuri, fungi) este și mai dificil de realizat.

X Pacienții cu sensibilizare relevantă clinic la aeroalergene de exterior și care doresc să încerce metode de reducere a expunerii la alergen, pot lua în considerare următoarele:

- menținerea ușilor și ferestrelor închise în zilele cu concentrație mare a aeroalergenelor implicate
- folosirea aerului condiționat

## 3.3. EVITAREA ALTOR FACTORI DECLANȘATORI

### 3.3.1. Fumatul pasiv și activ

Fumatul activ sau pasiv se însoțește de alterarea calității vieții, a funcției pulmonare, creșterea nevoii de medicație de salvare și de scăderea efectului corticosteroizilor inhalatori mai ales la copii dar și la adolescenți și adulți.

# # Oprirea fumatului la adulți ameliorează calitatea vieții și simptomele astmatice și scade nevoia de medicație antiastmatică; efectele opririi expunerii indirecte la fum de țigară au fost observate mai ales la copii, dar probabil sunt valabile și la adulți și adolescenți.

+ + + Medicul trebuie să informeze familia pacientului cu astm asupra efectelor expunerii la fum de țigară asupra acestuia

+ + + Medicul trebuie să ofere sfatul minimal pentru oprirea fumatului tuturor pacienților astmatici care fumează

#### 3.3.2. Alți poluanți aerieni

Episoadele de poluare aeriană intensă se asociază cu "epidemii" de exacerbări astmatice, mai puțin evident la pacienții cu astm bine controlat cu medicație antiastmatică.

X La pacienții cu astm dificil de controlat se recomandă evitarea efectuării de eforturi fizice în perioadele de poluare intensă, pe vreme foarte rece și uscată.

#### 3.3.3. Alergeni profesionali (vezi astmul ocupațional)

#### 3.3.4. Aditivi alimentari

Sulfii au fost implicați în producerea exacerbărilor astmatice severe; recomandarea evitării lor trebuie să fie bine fundamentată, similar cu alte substanțe din alimente pentru care riscul de exacerbare este minim.

#### 3.3.5. Medicamente

Se recomandă interzicerea administrării de aspirină sau alte AINS la pacienții care prezintă intoleranță la aceste medicamente (vezi astmul la AINS). Supravegherea atentă medicală se recomandă și în cazul tratamentului cu beta-blocanți, inclusiv cei cu administrare intraoculară.

### 3.4. ALTE INTERVENȚII

#### 3.4.1. Imunizări

# # # # Vaccinarea antigripală cu virus inactivat nu induce agravarea astmului la adolescenți și adulți inclusiv la cei cu astm dificil de tratat. Efectul favorabil de prevenire a exacerbărilor astmatice induse de gripă este incert. Răspunsul imun la imunizarea cu vaccin antigripal ar putea fi diminuat la cei care iau doze mari de corticosteroizi inhalatori. Nu există dovezi pentru un efect favorabil al vaccinării antipneumococice la astmatici.

+ + + Vaccinarea antigripală și antipneumococică la adulți și adolescenți cu astm trebuie recomandată la fel ca la cei fără astm.

#### Scăderea ponderală la obezi cu astm

# # # Scăderea ponderală la pacienții obezi cu astm se însoțește de ameliorarea controlului astmului

+ + Scăderea ponderală este recomandată la toți pacienții obezi cu astm pentru ameliorarea controlului astmului ca și pentru efectele sanogene generale.

#### Comorbidități

Rinita, sinuzita și polipoza nazală se asociază frecvent cu astmul. Tratamentul rinosinuzitei asociate poate ameliora astmul (vezi asocierea rinită-astm).

# # # # Tratamentul refluxului gastroesofagian nu ameliorează simptomele astmatice sau funcția pulmonară la pacienți ce asociază cele două afecțiuni. Nu există studii la pacienții cu astm dificil de tratat.

- - - Nu este indicat tratamentul de rutină al refluxului gastroesofagian la pacienții astmatici care asociază această afecțiune pentru ameliorarea controlului astmului.

#### 3.4.2. Metode de medicină alternativă și complementară

# # # # Aparatele de ionizare a aerului cu ioni negativi sau pozitivi nu aduc nici un beneficiu în reducerea simptomelor astmatice.

- - - Aparatele de ionizare a aerului nu sunt indicate în tratamentul astmului

Nu există dovezi pentru a putea face recomandări asupra efectului acupuncturii, fitoterapiei și homeopatiei în astm.

### 3.5. IMUNOTERAPIA SPECIFICĂ CU VACCINURI ALERGENICE (ITS-VA)

#### O meta-analiză ce a cuprins 75 studii clinice asupra imunoterapiei specifice prin injecție subcutanată (36 cu acarieni din praful de casă, 20 cu polen, 10 cu alergene animale, două cu cladosporium, unul cu latex și 6 cu alergene multiple) a arătat reducerea nivelului de simptome, a medicației antiastmatice și a hiperreactivității bronșice după ITS. În plus, ITS poate preveni dezvoltarea de noi sensibilizări la astmaticii monosensibili.

# O analiză retrospectivă pe 20 ani a indicat o rată foarte mică a reacțiilor sistemice (1,08% dintre pacienți și 0,01% din totalul injecțiilor), majoritatea fiind ușoare-moderate și rapid responsive la tratament. Astfel în condițiile respectării criteriilor de selecție a pacienților și a alegerii corecte a preparatului vaccinal standardizat, riscul apariției reacțiilor sistemice este mic. Cu toate acestea pot apare reacții severe, potențial fatale. Factorii de risc pentru reacții sistemice severe includ: astmul simptomatic sau exacerbarea astmatică, reacțiile sistemice anterioare, reacții locale > 25 mm, premedicația cu agenți beta-blocanți, erori de dozare, administrarea vaccinului alergen în condițiile expunerii naturale la o cantitate mare alergenă (ex. vârful sezonului polenic), status înalt de hipersensibilizare.

+ + ITS subcutanată trebuie luată în considerație la pacienții cu astm cu sensibilizare clinic relevantă la un aeroalergen demonstrată prin teste cutanate pozitive și una dintre următoarele condiții:

- răspuns nesatisfăcător la farmacoterapie, profilaxia expunerii la aeroalergene sau ambele

- dorința pacientului de a reduce sau evita farmacoterapia pe termen lung

- coexistența cu rinita alergică

- - - ITS subcutanată nu este indicată la pacienții cu astm sever sau necontrolat

X ITS cu VA trebuie efectuată numai de către medicul specialist alergolog cu pregătire specifică și în condițiile existenței suportului terapeutic potențial necesar pentru reacții sistemice severe.

Selecția vaccinului alergen trebuie să se bazeze pe istoricul detaliat al simptomelor relevante, cunoașterea aerobiologiei locale/regionale a alergenilor suspectați și corelația cu rezultatele testelor in vivo de determinare a IgE specifice. Nu există suficiente dovezi pentru inițierea ITS pe baza rezultatelor IgE specifice din testele in vitro. Vor fi folosite numai extracte alergene standardizate ce conțin numai alergene clinic relevante. EAACI (Academia Europeană de Alergologie și Imunologie Clinică) nu recomandă folosirea preparatelor alergene mixte; eficiența este mai mare în cazul folosirii unui singur preparat alergen, la pacienții cu monosensibilizare.

X ITS cu VA trebuie efectuată numai cu vaccinuri monoalergene standardizate, după confirmarea sensibilizării relevante clinic prin teste cutanate alergologice.

Vaccinurile alergene sublinguale (VA-sl) sunt larg utilizate în Europa și sunt disponibile și în România, fiind preferate în unele țări în special din considerente de siguranță și complianță a pacienților (în special a copiilor) la administrarea mult mai facilă.

#### O metaanaliză recentă ce a inclus 25 studii cu 1706 astmatici a demonstrat eficiența VA-sl în reducerea simptomelor de astm, a medicației concomitente și ameliorarea funcției pulmonare. Nu s-au semnalat reacții sistemice ci doar efecte locale, minime. Magnitudinea efectului nu a fost însă foarte mare.

+ + ITS sublinguală poate fi luată în considerare la pacienții care au indicație de ITS subcutanată (vezi mai sus) ca o alternativă mai sigură și mai comodă.

VA pentru imunoterapia orală sau intranasală nu sunt încă disponibile în România iar efectele lor sunt incomplet demonstrate, fiind necesare studii suplimentare.

### 4. MANAGEMENTUL FARMACOLOGIC ÎN ASTM



#### 4.1. DISPOZITIVE INHALATORII

Calea de administrare a medicamentelor antiastmatice poate fi inhalatorie sau sistemică (oral sau parenteral). Avantajul căii inhalatorii constă în administrarea directă a medicamentului la nivelul căilor aeriene, cu un risc semnificativ mai mic de efecte secundare sistemice. Există mai multe feluri de dispozitive inhalatorii folosite în tratamentul astmului.

Dispozitivul inhalator dozat presurizat (pMDI) necesită pentru folosire antrenament și coordonare între eliberarea dozei și inspir. Aceste dispozitive pot fi folosite la toți pacienții astmatici indiferent de severitate, inclusiv în timpul exacerbărilor. Pentru cei care nu pot învăța tehnica corectă de inhalare se pot utiliza dispozitive cu autodeclanșare (eliberarea dozei în momentul inspirului pacientului) sau cameră de inhalare (spacer).

Medicația aflată în aceste dispozitive este disponibilă acum doar ca soluție în hidrofluoroalcan (HFA). Pentru pacienții aflați sub tratament cu dispozitive pe bază de clorfluorocarbon echivalența este descrisă mai jos.

### Echivalența dozelor între dispozitivele pe bază de HFA și cele pe bază de clorfluorocarbon (CFC) pentru fluticazonă, salbutamol și beclometazonă este de 1:1 cu excepția beclometazonei dipropionat ultrafină (Qvar, deocamdată indisponibil în România) pentru care raportul este de 1:2 (doza BDP-HFA ultrafină echivalentă este jumătate din doza de BDP-CFC)

+++ Salbutamolul, fluticazona și beclometazona CFC vor fi înlocuite cu cele HFA la aceeași doză, cu excepția beclometazonei ultrafine la care înlocuirea se va face la jumătate din doza CFC

Dispozitivele inhalatorii cu pulbere uscată (DPI) sunt mai ușor de folosit întrucât nu necesită o coordonare între eliberarea dozei și inspir, dar necesită un flux inspirator minim pe care unii pacienți (mai ales cei cu disfuncție severă ventilatorie) nu-l pot atinge. Din această categorie fac parte: turbuhaler, diskus, miat-haler.

Nebulizatoarele sunt rar utilizate în tratamentul cronic al astmului, dar sunt folosite în tratamentul exacerbărilor, mai ales severe (vezi Managementul Exacerbărilor Astmatice).

### Nu există diferențe de eficiență între administrarea medicației inhalatorii (beta<sub>2</sub>-agonist sau corticosteroid) prin pMDI +/- cameră de inhalare și DPI la adulți și adolescenți atât în tratamentul cronic al astmului cât și în cazul tratamentului exacerbărilor astmatice non-severe. Pentru unele medicamente dozele necesită ajustare când se face trecerea de la MDI la DPI.

+++ pMDI +/- cameră de inhalare este la fel de eficient ca și DPI în administrarea de (beta<sub>2</sub>-agonist sau corticosteroid în astmul stabil.

X Alegerea dispozitivului de inhalare pentru astmul stabil se face în funcție de preferințele pacientului, cost și de abilitatea pacientului de a-l folosi corect.

### Corectitudinea administrării se îmbunătățește semnificativ după instruirea pacientului în folosirea dispozitivului respectiv

+++ Prescrieți dispozitive inhalatorii numai după ce pacienții au fost instruiți pentru folosirea lor și au demonstrat o tehnică satisfăcătoare de inhalare.

#### 4.2. OBIECTIVUL TRATAMENTULUI

Scopul tratamentului în astmul bronșic îl reprezintă obținerea și menținerea controlului bolii cu medicația minimă necesară.

În funcție de anumiți parametri astmul poate fi controlat, parțial controlat sau necontrolat (vezi Monitorizarea astmului):

Nivelul de control al astmului (GINA)

	Controlat	Parțial controlat	Necontrolat
Simptome diurne	< 2 ocazii/săpt.	> 2 ocazii/săpt.	Trei sau mai multe
Limitarea activității	Absentă	Prezentă	caracteristici de astm
Simptome nocturne	Absente	Prezente	parțial controlat
Consum de beta_2-agonist la nevoie	< 2 ocazii/săpt.	> 2 ocazii/săpt.	prezente în orice săptămână
Funcția pulmonară (PEF sau VEMS)	Normală	< 80% din valoarea cea mai bună (sau prezisă)	
Exacerbări	Absente	minim una în ultimul an*	Una în fiecare săptămână**

\* o exacerbare sau mai multe în ultimul an include automat pacientul în categoria parțial controlat, indiferent de alte caracteristici, și obligă la reconsiderarea tratamentului

\*\* o săptămână cu exacerbare este prin definiție o săptămână necontrolată

X Se recomandă clasificarea astmului ca fiind controlat, parțial controlat sau necontrolat conform criteriilor din tabelul de mai sus.

X Se recomandă precizarea treptei terapeutice pe care se face evaluarea controlului astmului.

X În practica clinică pacienții ar putea avea obiective diferite, punând în balanță obținerea controlului astmului cu efectele secundare potențiale și inconvenientele tratamentului antiastmatic necesar pentru a obține acest control.

#### 4.3. MEDICAMENTELE ANTI-ASTMATICE

Medicamentele folosite în astm se împart în două categorii:

Medicația de salvare se administrează pentru ameliorarea simptomelor/exacerbărilor astmatice după ce au apărut. Ea este descrisă mai jos pentru tratamentul simptomelor cronice precum și la capitolul Managementul Exacerbărilor Astmului.

Medicația de control se administrează zilnic pe termen lung în scopul obținerii și menținerii controlului bolii. Există mai multe categorii de medicamente de control:

- corticosteroizi inhalatori (CSI)
- antileucotriene (AL)
- beta\_2-agoniști cu durată lungă de acțiune (BADLA)
- teofilina retard (Tf)
- corticosteroid oral (CSO)

Alte medicamente sunt mai rar folosite: anti-IgE, imunosupresoare.

#### 4.4. TREPTE TERAPEUTICE

Medicamentele antiastmatice de control se administrează în 5 trepte terapeutice, treptele superioare constând din administrarea mai multor medicamente și/sau în doze mai mari față de treptele inferioare. Scopul este de a urca treptele terapeutice pentru a obține controlul și apoi de a le coborî atunci când controlul este bun, ajustând astfel permanent medicația antiastmatică la nevoile actuale ale pacientului (vezi algoritmul de tratament cronic al astmului). În cele ce urmează vom detalia cele 5 trepte terapeutice.

##### Treapta terapeutică 1

Nu necesită medicație de control. Se adresează pacienților cu astm care au manifestări suficient de rare și de puțin importante încât nu necesită un tratament cronic zilnic pentru a le preveni. Medicația de salvare va fi descrisă aici, fiind singura

medicație folosită în această treaptă, dar ea este indicată în toate treptele terapeutice pentru ameliorarea simptomelor.

Medicamentele care cu acțiune bronhodilatatoare de scurtă durată sunt: beta<sub>2</sub>-agonist inhalator cu durată scurtă de acțiune (BADSA), bromura de ipratropium, beta<sub>2</sub>-agonist oral, aminofilina rapidă (BTS). Dintre acestea BADSA intră mai rapid în acțiune decât bromura de ipratropium și au efecte secundare mai puține decât beta<sub>2</sub>-agonist oral sau teofilina. Cele mai folosite BADSA sunt: salbutamol, terbutalină și fenoterol.

+ + + Prescrieți un beta<sub>2</sub>-agonist inhalator cu durată scurtă de acțiune (BADSA) ca medicație de salvare la toți pacienții cu astm pentru ameliorarea simptomelor.

+ + Prescrieți bromura de ipratropium pe cale inhalatorie ca medicație de salvare la pacienții cu astm care prezintă efecte adverse importante la BADSA

- - - Nu prescrieți beta<sub>2</sub>-agonist comprimate sau sirop sau aminofilină rapidă per os ca medicație de salvare la adulți sau adolescenți cu astm decât în cazuri excepționale

Formoterolul, un beta<sub>2</sub>-agonist inhalator cu durată lungă de acțiune (BADLA), are acțiune rapidă și poate fi folosit și ca medicație de urgență datorită instalării rapide a efectului; este folosit ca medicație de salvare mai ales în combinație cu CSI.

# # # # Folosirea BADSA la nevoie este cel puțin la fel de eficientă ca și administrarea regulată la 6 ore.

+ + + Prescrieți LA NEVOIE beta<sub>2</sub>-agonistul inhalator cu durată scurtă de acțiune pentru ameliorarea simptomelor astmatice.

# # # Numărul de doze administrate de BADSA reprezintă un indicator al nivelului de control al bolii. Folosirea a 2 sau mai multe flacoane de BADSA pe lună denotă un astm sever necontrolat cu risc de astm fatal sau aproape fatal. Folosirea frecventă se însoțește și de efecte secundare: tremor, tahicardie, hipopotasemie.

+ + + La pacienții ce folosesc beta<sub>2</sub>-agonist inhalator cu durată scurtă de acțiune în mod excesiv se recomandă reevaluarea tratamentului antiastmatic de control.

Astmul indus de efort este frecvent expresia unui control insuficient al bolii și necesită urcarea unei trepte terapeutice, inclusiv administrarea sau creșterea dozei de CSI. Toate medicamentele antiastmatice de control administrate cronic sunt eficiente împotriva astmului indus de efort [2]. BADLA și antileucotrienele oferă o protecție mai îndelungată împotriva astmului de efort decât BADSA.

+ + + Medicația de elecție pentru administrare imediat înainte de efort este un beta<sub>2</sub>-agonist inhalator cu durată scurtă de acțiune

+ + + La pacienții cu astm indus de efort sub tratament cu corticosteroizi inhalatori se recomandă asocierea de antileucotriene sau de beta<sub>2</sub>-agonist inhalator cu durată lungă de acțiune

## Treapta terapeutică 2

În această treaptă este administrat un singur medicament de control.

# # # Administrarea de corticosteroizi inhalatori este eficientă la pacienți cu astm care prezintă oricare dintre următoarele: simptome diurne de minim 3 ori pe săptămână, consum de BADSA de minim 3 ori pe săptămână, trezire nocturnă cel puțin o dată pe săptămână sau minim o exacerbare severă (ce a necesitat CSO) în ultimii 2 ani. Prin extrapolare este probabil rezonabil să folosim aceste criterii și pentru introducerea altor medicații de control.

+ + + Se recomandă introducerea medicației antiastmatice de control în prezența uneia din:

- simptome diurne de minim 3 ori pe săptămână
- consum de BADSA de minim 3 ori pe săptămână
- trezire nocturnă cel puțin o dată pe săptămână
- minim o exacerbare severă (ce a necesitat CSO) în ultimii 2 ani

#### a. Corticosteroizii inhalatori (CSI)

### Corticosteroizii inhalatori sunt cea mai eficientă medicație de control la adulți și adolescenți pentru ameliorarea simptomelor, a funcției pulmonare și prevenirea exacerbărilor.

+++ Corticosteroizii inhalatori sunt medicația de elecție și de primă intenție în tratamentul de control al astmului la adulți și adolescenți, pentru atingerea obiectivelor tratamentului.

### Administrarea unei doze mari inițial de CSI urmată de scăderea ei nu oferă nici un beneficiu față de administrarea de la început a unei doze mici echivalente cu 200 - 400 micrograme de budesonid.

### Fumatul activ reduce efectele antiastmatice ale CSI, iar creșterea dozei de CSI contracarează acest efect.

### Eficiența este mai bună la administrarea de două ori pe zi cu excepția ciclesonidului care se administrează în doză unică; după obținerea controlului bolii CSI în doze mici se pot administra o dată pe zi indiferent de preparat.

Doze echivalente de corticosteroid inhalator grupate în trei categorii (mică, medie, mare) sunt figurate în tabel; ele pot diferi și în funcție de dispozitivul inhalator folosit

Medicament	Doză mică (micrograme)	Doză medie (micrograme)	Doză mare (micrograme)
Beclometazonă dipropionat	200 - 500	> 500 - 1000	> 1000 - 2000
Budesonid	200 - 400	> 400 - 800	> 800 - 1600
Ciclesonidă	80 - 160	> 160 - 320	> 320 - 1280
Fluticazonă	100 - 250	> 250 - 500	> 500 - 1000
Mometazonă furoat	200 - 400	> 400 - 800	> 800 - 1200

Efectele secundare la dozele mici și medii sunt cele locale și constau în: candidoză orofaringiană, disfonie și ocazional tuse prin iritația căilor aeriene. Aceste inconveniențe pot fi depășite prin utilizarea unei camere de inhalare și/sau gargară cu apă după fiecare administrare. Reacțiile adverse sistemice sunt rare la doze de până la 800 micrograme budesonid sau echivalent, dar efecte adverse osoase sunt posibile la doze mari și foarte mari de CSI. Nu există dovezi că CSI cresc riscul infecțiilor pulmonare, inclusiv tuberculoza; CSI nu sunt contraindicați la pacienții cu tuberculoză.

X CSI se administrează inițial în doză mică (400 micrograme budesonid sau echivalent).

+++ CSI se administrează inițial de două ori pe zi cu excepția ciclesonidului care se administrează o dată pe zi

+++ După obținerea controlului bolii dozele mici de CSI se pot administra o dată pe zi

X Reduceți doza de CSI la minim necesar pentru controlul bolii.

X Avertizați pacientul astmatic fumător că fumatul reduce eficiența CSI

++ Luați în considerare administrarea unei doze mai mari de CSI la pacienții astmatici care fumează

#### b. Antileucotriene

### Administrate în monoterapie ameliorează simptomele, funcția pulmonară și reduc exacerbările.

### Eficiența administrării AL în monoterapie este inferioară CSI

## Beneficiul cel mai mare al tratamentului cu antileucotriene în monoterapie ar putea apare la pacienții ce nu pot folosi corect dispozitivele inhalatorii, cu efecte

adverse persistente locale ale CSI sau care asociază rinită alergică precum și cei cu astm indus de antiinflamatorii nesteroidiene.

Montelukast este singurul preparat disponibil în România și se administrează la adulți și adolescenți în doza de 10 mg pe zi.

Efectele secundare sunt puține, antileucotrienele fiind relativ bine tolerate. Cazurile de sindrom Churg-Strauss raportate la unii pacienți aflați în tratament cu antileucotriene și aparent asociate acestuia, au fost probabil preexistente, ele devenind manifeste clinic odată cu reducerea dozei de corticosteroizi orali și/sau inhalatori.

+ + Luați în considerare administrarea de antileucotriene ca alternativă la o doză mică de CSI la pacienții cu astm care: nu pot folosi dispozitive inhalatorii, au efecte secundare locale semnificative ale CSI sau au asociată rinită alergică.

#### c. Teofilina

### Teofilina retard în monoterapie este inferioară ca eficacitate față de CSI în doză mică, cu reacții adverse frecvente.

- - - Teofilina retard nu este recomandată ca medicație de control în monoterapie în astm decât în situații excepționale

#### d. Beta<sub>2</sub>-agonist inhalator cu durată lungă de acțiune (BADLA)

- - - Beta<sub>2</sub>-agonistul inhalator cu durată lungă de acțiune (BADLA) nu trebuie administrat ca medicație de control în monoterapie în astm

#### Treapta terapeutică 3

O proporție din pacienți nu pot fi controlați cu doze mici de CSI. Opțiunile prezente în această situație sunt fie adăugarea unui al doilea medicament, fie creșterea dozei de CSI.

Doza de CSI la care este eficientă introducerea unui al doilea medicament este insuficient precizată; mulți pacienți însă beneficiază de această asociere începând de la doze mici de CSI (echivalent cu 200 - 400 micrograme budesonid pe zi).

#### e. Beta<sub>2</sub>-agonist inhalator cu durată lungă de acțiune (BADLA)

#### Asocierea BADLA reprezintă cea mai eficientă alternativă la pacienții insuficient controlați cu o doză mică de CSI.

#### Dispozitivele cu combinații fixe CSI + BADLA conferă complianță mai bună la tratament, fără diferențe însă în ceea ce privește eficiența clinică față de administrarea lor în dispozitive separate.

Reacțiile secundare sistemice sunt reduse; uneori pot da stimulare cardiovasculară, tremor al musculaturii scheletice și hipopotasemie.

Nu a fost demonstrată creșterea riscului de moarte subită sau de necesitate de intubație la utilizarea combinației CSI + BADLA comparativ cu CSI în monoterapie.

+ + + Asocierea BADLA la CSI reprezintă prima opțiune la pacienții cu astm ce nu poate fi controlat cu doze mici de CSI; se pot administra în inhalatoare separate sau într-un singur inhalator.

#### Pentru pacienții care folosesc în terapia combinată formoterolul și budesonidul, aceasta poate fi administrată atât ca medicație de întreținere cât și ca medicație de salvare administrată la nevoie. Această strategie s-a dovedit a fi eficientă în reducerea exacerbărilor folosind doze medii mai mici CSI.

+ + La pacienții ce folosesc asocierea budesonid + formoterol în combinație fixă, ea poate fi administrată atât ca medicație de întreținere cât și ca medicație de salvare.

#### Alte opțiuni terapeutice

#### Asocierea de antileucotriene la doze mici de CSI este eficientă dar mai puțin eficientă decât asocierea BADLA în majoritatea studiilor.

### Asocierea antileucotrienelor la CSI este mai eficientă în astmul asociat cu rinită alergică.

+ + La pacienții cu astm ce nu poate fi controlat cu doze mici de CSI, asocierea antileucotrienelor este o opțiune eficientă, mai ales în cazul asocierii cu rinită alergică.

### Asocierea teofilinei la doză mică de CSI este eficientă la pacienții care nu sunt controlați cu CSI în doză mică, dar mai puțin eficientă decât asocierea BADLA și cu mai multe efecte secundare.

Reacțiile secundare apar în special la doze mari (peste 10 mg/kg corp/zi) și constau în: tulburări gastrointestinale (greață, vărsături, scaune moi), tahiaritmii, convulsii, cefalee. Metabolismul teofilinei poate fi modificat în diferite circumstanțe (boli febrile, insuficiență cardiacă, afecțiuni hepatice) sau de medicamente administrate concomitent, existând riscul supradozării sau subdozării acestora. A fost demonstrat că folosirea de doze mici asigură beneficiile terapeutice cu efecte secundare minime și fără necesitatea monitorizării nivelurilor plasmatiche.

+ + La pacienții ce nu sunt controlați cu doze mici de CSI, asocierea teofilinei retard în doze de 8 - 10 mg/kg corp este o opțiune mai puțin eficientă și cu efecte secundare mai mari.

### Creșterea dozei de CSI la pacienți care nu sunt controlați de doze mici s-a dovedit a produce beneficii relativ mici, inferioare asocierii unui al doilea medicament

+ + La pacienții cu astm ce nu poate fi controlat cu doze mici de CSI, creșterea dozei de CSI este o alternativă mai puțin eficientă decât asocierea unui al doilea medicament.

#### Treapta terapeutică 4

O mică proporție din pacienții cu astm nu pot fi controlați în treapta terapeutică 3. Studiile existente la acești pacienți sunt puține și de calitate joasă. Din acest motiv recomandările sunt opționale și extrapolate din studii pe alte categorii de pacienți

X Pacienții cu astm ce nu poate fi controlat în treapta terapeutică 3 trebuie trimiși la un medic specialist în astm.

+ + Asocierea de CSI în doză medie - mare cu BADLA reprezintă opțiunea preferată la pacienții cu astm ce nu poate fi controlat în treapta terapeutică 3.

+ + Asocierea de antileucotriene și/sau teofilină retard poate fi luată în considerare la acești pacienți. Asocierea teofilinei se însoțește de mai multe efecte secundare decât alte opțiuni.

X Un medicament care nu s-a dovedit eficient după administrare timp de 2 - 3 luni trebuie oprit.

#### Treapta terapeutică 5

O foarte mică proporție din pacienți cu astm ce nu poate fi controlat în treapta terapeutică 4.

Dovezile pentru recomandările de mai jos sunt și mai puține decât în treapta 4.

X Pacienții cu astm ce nu poate fi controlat în treapta terapeutică 4 trebuie trimiși la un centru de referință pentru astm sever.

# Adăugarea corticoizilor orali (CSO) este eficientă.

### Administrarea CSO pe termen lung se însoțește de efecte secundare semnificative.

X Administrarea corticosteroizilor orali în doză mică este tratamentul de elecție la acești pacienți, în doza minimă necesară.

### Administrarea de doze mari de CSI este eficientă în reducerea dozei de CSO.

+ + + La pacienții cu tratament cronic cu CSO se recomandă administrarea de doze mari de CSI (1,6 mg budesonid sau echivalent) în încercarea de reducere a dozei de CSO la minim.

### Administrarea de anti-IgE (omalizumab) se însoțește de o scădere a numărului de exacerbări la o categorie limitată de pacienți cu astm alergic sever necontrolați de CSI și CSO. Costul foarte mare al acestui medicament limitează folosirea lui.

X Administrarea anti-IgE se va face doar în centre specializate de astm sever, în condițiile unui protocol strict de selecție a pacienților

Strategia tratamentului în trepte (Figura 2)

Scopul tratamentului este obținerea și menținerea controlului bolii cu terapia de control minimă necesară.

X Începerea tratamentului de control se va face:

- în treapta terapeutică 2 pentru majoritatea pacienților

- în treapta terapeutică 3 pentru pacienții ce prezintă manifestări similare cu cele ale astmului necontrolat

Controlul astmului se obține urcând treptele terapeutice până la obținerea acestuia. Pentru cele mai multe clase de medicamente ameliorarea clinică începe la câteva zile de la inițierea tratamentului, dar beneficiul complet poate fi evident doar după 3 - 4 luni uneori chiar mai mult, în formele severe.

X Înainte de urcarea unui trepte terapeutice vor fi evaluate:

- aderența la tratament și tehnica inhalatorie

- evitarea factorilor declanșatori

- existența și tratamentul corect al comorbidităților

Odată atins, controlul trebuie menținut. În cazul pierderii controlului sau de apariție a unei exacerbări tratamentul de control trebuie reconsiderat. Nu se cunoaște cu exactitate care sunt momentul optim, secvența și magnitudinea reducerii tratamentului în astm, acest lucru fiind diferit de la un pacient la altul în funcție de combinația de medicamente de control utilizată și de dozele necesare pentru a menține controlul.

X În funcție de nivelul de control atins se va proceda în felul următor:

- în cazul atingerii controlului bolii se va coborî o treaptă terapeutică

- în cazul atingerii unui control parțial al bolii se va rămâne pe aceeași treaptă terapeutică și se va lua în considerare urcarea unei trepte

- în cazul astmului necontrolat se va urca o treaptă terapeutică

- în cazul unei exacerbări aceasta va fi tratată corespunzător.

Coborârea unei trepte atunci când se obține controlul astmului timp de 3 luni consecutiv și se poate face în felul următor

X La cei cu CSI în doze medii - mari în monoterapie sau asociere se va reduce doza de CSI la 3 luni

X La cei cu asociere de CSI în doză mică cu un alt medicament de control se va opri acest medicament

X Medicația de control în treapta terapeutică 2 poate fi oprită după un an de control al bolii

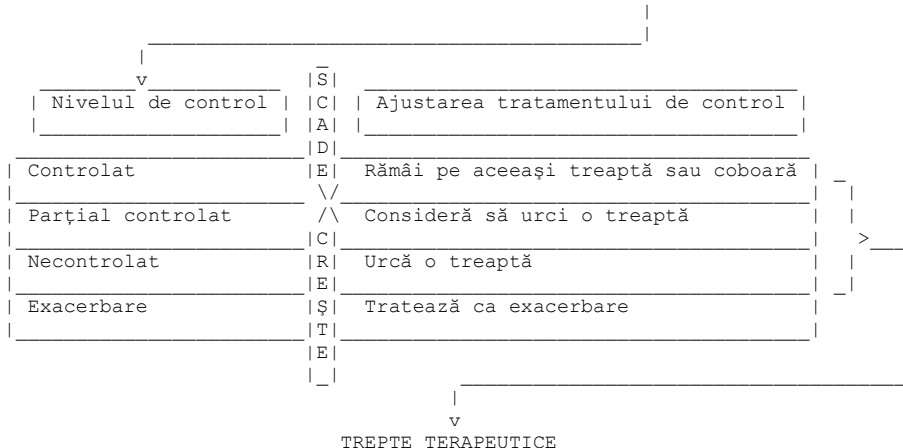
### Tratamentul Astmului

Ajustarea tratamentului de control al astmului se face în funcție de nivelul de control

---

	Controlat	Parțial controlat	Necontrolat
Simptome diurne	>= 2 ocazii/săpt.	> 2 ocazii/săpt.	Trei sau mai multe

Limitarea activității	Absentă	Prezentă	caracteristici de astm parțial controlat
Simptome nocturne	Absente	Prezente	prezente în orice săptămână
Consum beta <sub>2</sub> -agonist la nevoie	>= 2 ocazii/săpt.	> 2 ocazii/săpt.	
Funcția pulmonară (PEF sau VEMS)	Normală	< 80% din cea mai bună (sau prezisă)	
Exacerbări	Absente	>= 1 în ultimul an	Una în fiecare săptămână



	Treapta 1	Treapta 2	Treapta 3	Treapta 4	Treapta 5
	Educația pacientului, controlul factorilor declanșatori				
	Bronhodilatator cu acțiune rapidă la nevoie				
Medicație de control	Nu e necesar	Una din	Una din	Adaugă una sau mai multe	Adaugă una sau ambele
		CSI doză mică	CSI doză mică + BADLA	CSI doză medie - mare + BADLA	Steroid oral
		Antileucotriene	CSI doză medie - mare	Antileucotriene	Anti-IgE
			CSI doză mică + antileucotriene	Teofilină retard	
			CSI doză mică + teofilină retard		

Figura 2. Algoritmul tratamentului Astmului

Figura 2Lex: Figura 2

## 5. MANAGEMENTUL EXACERBĂRII ASTMATICE (EXA)

Exacerbarea astmatică (sinonime: atac de astm, astmul acut) este un episod de intensificare a simptomelor astmatice (dispnee, tuse, wheezing și senzația de constricție toracică) dincolo de nivelul obișnuit cronic, asociată cu o scădere a debitului aerian expirator ce poate fi cuantificată prin măsurarea funcției pulmonare (VEMS sau PEF).

Exacerbarea astmatică:

- poate fi prima manifestare a bolii astmatice
- se instalează de cele mai multe ori progresiv, pe parcursul a mai multor zile; la o minoritate din pacienți se instalează rapid în câteva ore



- intensificarea simptomelor și creșterea consumului de medicație simptomatică apar de obicei înaintea alterării funcției pulmonare (scăderea PEF)

- alterarea funcției pulmonare (scăderea PEF) este un indicator mai precis al severității exacerbării decât intensitatea simptomelor

X Medicul trebuie să ia în considerare diagnosticul de exacerbare astmatică la orice pacient cunoscut cu astm sau nu și care prezintă o apariție/agravare a simptomelor astmatice dincolo de nivelul obișnuit al simptomelor astmatice cronice

### 5.1. PREVENIREA DECESELOR PRIN ASTM

Prevenirea deceselor prin astm constituie unul din obiectivele esențiale ale managementului exacerbărilor astmatice. Decesele prin astm ar putea fi prevenite prin:

- identificarea pacienților la risc de deces prin astm
- tratamentul prompt și corect al ExA severe și amenințătoare de viață (vezi mai jos)

# # # Caracteristicile pacienților la risc de astm fatal sau potențial fatal au fost identificate prin anchete confidențiale asupra deceselor prin astm și prin studii observaționale sau caz-control:

- astm sever (una sau mai multe):
  - antecedente de astm aproape fatal (ventilație mecanică sau acidoză respiratorie) spitalizare pentru ExA severă în ultimul an
  - vizite repetate la UPU pentru ExA în ultimul an
  - tratament cronic cu sau sevraj recent de corticosteroid oral
  - consum mare de beta\_2-agonist cu acțiune rapidă (> 2 flacoane salbutamol inhalator pe lună)
- astm "fragil" ("brittle" asthma)
- management medical deficitar (una sau mai multe):
  - tratament inadecvat cu corticosteroid (inhalator sau oral)
  - consum excesiv de beta\_2-agonist
  - absența monitorizării obiective a bolii astmatice (prin măsurarea funcției pulmonare)
  - absența planurilor scrise de management
- caracteristici comportamentale sau psihosociale adverse (una sau mai multe):
  - non-complianță la tratament sau monitorizare
  - neprezentare la control medical
  - externare din spital la cerere
  - psihoză, depresie sau altă tulburare psihiatrică, consum major de tranchilizante sau sedative, abuz de alcool sau droguri
  - dificultăți de învățare
  - obezitate
  - șomaj, venituri reduse, izolare socială, stres sever domestic, marital sau legal

+ + + Medicul trebuie să știe că pacienții cu astm sever, cu management medical inadecvat și caracteristici comportamentale sau psihosociale adverse sunt la risc de deces prin astm.

X Pacienții cu antecedente de astm aproape fatal, cu astm "fragil" și cu astm sever refractar trebuie urmăriți indefinit de un medic specialist în astm

X Pacienții cu antecedente de exacerbare astmatică severă ce a necesitat internare în spital trebuie urmăriți timp de un an de un specialist în astm.

### 5.2. EVALUAREA SEVERITĂȚII EXA

Evaluarea severității ExA este necesară pentru alegerea măsurilor terapeutice necesare precum și a locului de îngrijire.

### 5.3. PARAMETRI CLINICI ȘI PARACLINICI

# # Intensitatea simptomelor precum și anomalii la examenul fizic respirator sau cardiovascular pot identifica pacienții cu ExA severă: dispnee severă care împiedică terminarea unei propoziții într-o singură respirație, polipnee, tahicardie sau bradicardie, hipotensiune, cianoză, silențiu respirator la auscultația toracelui. Absența acestor caracteristici nu exclude însă o exacerbare severă.

# # # Pulsul paradoxal este un indicator imprecis al severității ExA.

# # # Măsurarea funcției pulmonare în ExA permite o evaluare mai precisă a severității exacerbării și influențează semnificativ managementul acestor pacienți. Spirometria (cu determinarea VEMS) este mai precisă, dar determinarea PEF este mai rapidă, mai simplă și mai ieftină și din aceste motive mai frecvent disponibilă în urgență.

Exprimarea PEF ca procent din valoarea anterioară maximă a pacientului este cea mai utilă clinic. În lipsa unei informații cu privire la valori determinate anterior se vor folosi valorile prezise.

+ + + VEMS sau PEF trebuie determinate la orice pacient cu ExA. Medicul care nu dispune de posibilitatea determinării funcției pulmonare va trimite pacienții la UPU sau la medicul specialist la cel mai mic semn de exacerbare severă.

# # Măsurarea saturației periferice în oxigen (SaO<sub>2</sub>) cu ajutorul unui pulsoximetru este utilă pentru aprecierea severității ExA, ajustarea oxigenoterapiei și pentru indicația de efectuare a gazometriei arteriale.

# # # Gazometria arterială este utilă pentru identificarea insuficienței respiratorii la pacienții cu astm amenințător de viață, mai ales la cei cu SaO<sub>2</sub> < 92%.

# Radiografia toracică este utilă în suspiciunea de: pneumomediastin, pneumotorax, sindrom clinic de condensare pulmonară, astm amenințător de viață, răspuns insuficient la tratament, ventilație mecanică, diagnostic incert (și ECG).

+ + + Evaluarea clinică (simptome, examen fizic) și măsurarea funcției pulmonare trebuie efectuate la toți pacienții cu ExA.

X În absența posibilității de măsurare a funcției pulmonare (peakflowmetru sau spirometru) se va lua în considerare trimiterea pacientului cu ExA.

+ + Măsurarea SaO<sub>2</sub> cu ajutorul unui pulsoximetru este recomandabilă la toți pacienții cu ExA, mai ales la cei ce prezintă semne de ExA severă.

+ + + Gazometria arterială trebuie efectuată la pacienții ce prezintă astm amenințător de viață.

+ + Radiografia toracică se va efectua la unii pacienți.

#### 5.4. GRADE DE SEVERITATE A EXA

X Pe baza parametrilor clinici și funcționali descriși mai sus pacientul cu ExA va fi încadrat într-una din următoarele grade de severitate

---

Astm aproape fatal	PaCO <sub>2</sub> > 45 mmHg sau necesitatea ventilației mecanice
ExA amenințătoare de viață	Oricare din următoarele la un pacient cu ExA severă: PEF < 33% din valoarea cea mai bună sau prezisă SaO <sub>2</sub> < 92% PaO <sub>2</sub> < 60 mmHg PaCO <sub>2</sub> = 35 - 45 mmHg silențiu respirator la auscultația toracică cianoză bradicardie hipotensiune arterială (TAs < 90 mmHg sau TAd < 60 mmHg) epuizare cu efort respirator slab stare confuzională sau comă
ExA severă	Oricare din următoarele: PEF 33 - 50% din valoarea cea mai bună sau prezisă frecvența respiratorie >= 25/min alura ventriculară >= 110/min incapacitatea de a termina o propoziție într-o singură

	respirație
ExA non-severă	Intensificarea simptomelor astmatice PEF > 50% din valoarea cea mai bună sau prezisă absența manifestărilor de ExA severă sau amenințătoare de viață

## 5.5. TRATAMENTUL EXACERBĂRII ASTMATICE

### a. Oxigenoterapia

Exacerbarea astmatică severă se însoțește frecvent de hipoxemie arterială ( $\text{SaO}_2 < 95\%$ ).

# # Administrarea de oxigen 100% poate avea drept consecință creșterea  $\text{PaCO}_2$  și de aceea se administrează oxigen pe canulă nazală sau la nevoie pe mască în concentrația necesară pentru a menține  $\text{SaO}_2 > 92\%$ .

+ + + La pacienții cu ExA severă sau amenințătoare de viață trebuie administrat oxigen pe canulă nazală sau mască astfel încât  $\text{SaO}_2$  să se mențină la  $> 92\%$ .

# # Administrarea de beta<sub>2</sub>-agoniști pe cale inhalatorie se însoțește de un risc teoretic de agravare temporară a hipoxemiei arteriale, deși acest lucru nu a fost demonstrată la adult.

# Este posibil însă ca în ExA amenințătoare de viață (care nu au fost cuprinse în studiile descrise mai sus) această asocieră să apară. Pentru a preveni acest lucru se administrează beta<sub>2</sub>-agoniști prin nebulizare generată de oxigen, fiind necesar un debit de minim 6 l/min.

X În ExA amenințătoare de viață se recomandă administrarea beta<sub>2</sub>-agoniști prin nebulizare generată de oxigen.

+ + + Absența oxigenului nu trebuie să amâne sau împiedice administrarea de beta<sub>2</sub>-agoniști pe cale inhalatorie prin nebulizare sau pMDI cu cameră de inhalare (vezi mai jos).

### b. Bronhodilatator beta<sub>2</sub>-agonist cu acțiune rapidă

# # Administrarea de doze mari de beta<sub>2</sub>-agoniști cu acțiune rapidă este eficientă și sigură în reversia bronhospasmului din ExA la majoritatea pacienților. Nu există diferențe semnificative între salbutamol și terbutalină.

# # # Administrarea pe cale inhalatorie este cel puțin la fel de eficientă și preferabilă față de administrarea pe cale intravenoasă, cu mai puține efecte secundare.

# # # Administrarea prin pMDI cu cameră de inhalare este echivalentă cu administrarea prin nebulizare în ExA non-amenințătoare de viață.

+ + + La pacienți cu ExA se administrează cât mai devreme cu putință doze mari de beta<sub>2</sub>-agoniști cu acțiune rapidă pe cale inhalatorie prin pMDI + cameră de inhalare sau prin nebulizare.

# În cazul unui răspuns inadecvat după doza inițială de beta<sub>2</sub>-agonist cu acțiune rapidă, administrarea repetată la intervale de 15 - 30 de minute aduce beneficii asupra bronhospasmului

+ + + În cazul unui răspuns inadecvat după doza inițială de beta<sub>2</sub>-agonist cu acțiune rapidă se va repeta administrarea la intervale de 15 - 30 minute.

# # # Administrarea ulterioară la pacientul spitalizat a beta<sub>2</sub>-agonist cu acțiune rapidă la nevoie este mai eficientă decât administrarea regulată la 4 ore.

+ + + În cursul spitalizării se va administra beta<sub>2</sub>-agonist cu acțiune rapidă la nevoie

### c. Corticosteroizi

# # # Administrarea corticosteroizilor pe cale sistemică în ExA severă rezultă în prevenirea deceselor, a recidivelor și a spitalizărilor ulterioare, precum și în reducerea nevoii de beta<sub>2</sub>-agonist; efectul este cu atât mai bun cu cât este administrat mai devreme.

#### Administrarea pe cale orală este la fel de eficientă ca și administrarea pe cale injectabilă la pacienții cu toleranță digestivă bună.

#### Dozele de 0,5 - 1 mg prednison/kg corp sau echivalent în priză unică sunt la fel de eficiente ca și dozele mai mari.

### Administrarea CSO pe o durată de 7 zile este echivalentă cu cea de 14 zile; o durată de minim 5 zile și până la rezoluția ExA este considerată suficientă.

#### Oprirea CSO se poate face brusc întrucât scăderea progresivă a dozelor nu aduce beneficii suplimentare la pacienții care sunt sub tratament cu CSI cu excepția celor care au urmat un tratament cu CSO cu durată de peste 3 - 4 săptămâni.

+++ Corticosteroidul sistemic va fi administrat la toți pacienții cu:

- ExA severă sau amenințătoare de viață

- ExA non-severă care nu răspunde după administrarea repetată de beta<sub>2</sub>-agonist cu acțiune rapidă timp de 1 oră

+++ Corticoterapia sistemică în ExA va fi administrată per os în doză de 40 - 50 mg prednison sau echivalent

++ În unele cazuri este posibilă administrarea unei doze zilnice de 30 - 40 mg de prednison sau echivalent

+++ Administrarea în ExA a corticoterapiei sistemice pe cale injectabilă (intravenoasă sau intramusculară) trebuie rezervată cazurilor internate în terapie intensivă sau cu toleranță digestivă mediocră

+++ Tratamentul cu CSO va fi administrat timp de minim 5 zile și până la rezoluția exacerbării iar oprirea se va face brusc cu excepția pacienților sub tratament cronic cu CSO la care se va reveni treptat la doza inițială.

#### d. Alte medicamente

#### Asocierea la beta<sub>2</sub>-agonist a bromurii de ipratropium administrată prin nebulizare sau prin pMDI cu cameră de inhalare produce un grad semnificativ mai mare de bronhodilatație și scade riscul de spitalizare ulterioară. Efectul este mai evident la cei cu obstrucție severă (PEF/VEMS < 30%) și este mai puțin evident la cei cu exacerbare non-severă sau după stabilizare.

+++ Asociază bromura de ipratropium (nebulizare 0,5 mg sau pMDI cu cameră de inhalare 8 puff a 20 micrograme la fiecare 4 - 6 ore) la beta<sub>2</sub>-agonist la cei cu ExA severă sau amenințătoare de viață sau la cei cu răspuns insuficient inițial la beta<sub>2</sub>-agonist.

#### Administrarea aminofilinei i.v. nu aduce beneficii suplimentare la pacienții cu ExA severe sau non-severe tratați cu bronhodilatatoare pe cale inhalatorie (beta<sub>2</sub>-agonist + anticolinergic) și corticosteroizi, și în plus se însoțește de un risc crescut de vărsături și de aritmii.

# Este posibil ca unii pacienți cu ExA amenințătoare de viață sau aproape fatală și cu răspuns insuficient la tratamentul inițial să aibă un beneficiu de la administrarea de aminofilină în perfuzie i.v. continuă 0,5 - 0,7 mg/kg corp/oră, cu un bolus inițial de 5 mg/kg corp în 20 minute la cei care nu aveau tratament cronic cu teofilină. Nivelul seric de teofilină trebuie supravegheat periodic la pacienții tratați cu aminofilină i.v.

- - - Aminofilină i.v. nu este indicată în primă intenție la pacienții cu ExA indiferent de severitate întrucât este mai puțin eficientă și mai toxică decât (beta<sub>2</sub>-agonist inhalator.

X Aminofilina i.v. poate fi luată în considerare la pacienți cu ExA amenințătoare de viață sau aproape fatale cu răspuns inițial insuficient, în servicii specializate și cu monitorizarea teofilinemiei serice.

#### Administrarea sulfatului de magneziu în doză unică pe cale intravenoasă în ExA severe și amenințătoare de viață este sigură și eficientă (ameliorarea funcției pulmonare, reducerea spitalizării) deși. Nu există date privind eficiența și siguranța administrării repetate sau în ExA non-severe. Eficiența administrării sulfatului de magneziu pe cale inhalatorie este insuficient studiată.

+ + Administrarea sulfatului de magneziu pe cale intravenoasă (1,2 - 2 g într-o perfuzie de 20 minute) va fi luată în considerare în servicii specializate la pacienți cu ExA amenințătoare de viață sau aproape fatale, precum și la pacienți cu ExA severe care nu au răspuns la tratamentul inițial.

# # # Eficiența antibioticelor în ExA este controversată, amoxicilina fiind inefficientă, în timp ce o macrolidă a arătat unele beneficii asupra simptomelor și funcției pulmonare într-un studiu recent relativ mic.

- - - Prescripția de rutină a antibioticelor în ExA nu este indicată

## 5.6. MANAGEMENTUL EXA

Integrarea recomandărilor descrise a condus la două algoritme de management al ExA: în ambulatoriu și respectiv în unitatea de primiri urgențe (UPU). Aceste algoritme, deși se bazează pe recomandări bazate pe dovezi, nu sunt validate ca atare în studii clinice controlate. Din acest motiv ele nu pot fi recomandate ca protocoale de lucru, dar sunt probabil foarte utile în sprijinul deciziile luate de medici în managementul ExA.

### a. Managementul ExA în ambulatoriu

Algoritmul pentru managementul ExA în ambulatoriu este prezentat în paginile următoare.

O parte din pacienții evaluați în ambulatoriu vor fi trimiși imediat sau ulterior la spital pentru evaluare și tratament intensiv, sau spitalizare.

+ + + Vor fi trimiși la spital pacienții cu:

- ExA severă sau amenințătoare de viață
- ExA non-severă care nu răspunde la tratamentul inițial

+ + Va fi luată în considerare trimiterea la spital în următoarele situații:

- prezentare la medic după-amiaza sau seara
- simptome nocturne recente
- antecedente de ExA severe și/sau spitalizări pentru astm
- condiții socio-economice precare

X Trimiterea la spital a pacientului cu ExA este rezultatul judecății medicului curant!

### b. Managementul ExA în UPU

Algoritmul pentru managementul ExA în UPU este prezentat în paginile următoare. Acesta se referă la pacienții trimiși la spital (sau care se prezintă direct la spital) și care sunt evaluați și tratați inițial în Unitatea de Primiri Urgențe a spitalului respectiv. În cazul în care spitalul nu deține o UPU eficientă sau nu există spațiu în UPU pentru tratamentul și urmărirea acestor pacienți, o mai mare parte din ei vor fi internați.

O parte din pacienții tratați în UPU vor fi internați în spital de la început sau ulterior, în timp ce restul vor fi externați din UPU și tratați și urmăriți în ambulatoriu.

+ + + Se internează în spital pacienții cu ExA și:

- ExA amenințătoare de viață sau aproape fatală
- ExA severă care nu a răspuns la tratamentul inițial în UPU

- ExA severă în condițiile în care nu există condiții pentru supraveghere și tratament în UPU

+ + Se ia în considerare internarea în spital la pacienții cu ExA severă care a răspuns la tratamentul inițial în UPU (PEF > 75% din valoarea cea mai bună sau prezisă după o oră de tratament intensiv) dar care prezintă una din următoarele caracteristici:

- simptome astmatice semnificative restante
- non-complianță, probleme psihologice, lipsa suport la domiciliu, dificultăți de învățare, dizabilități fizice
- antecedente de ExA aproape fatală sau de astm "fragil"
- prezentare la UPU în timpul nopții

- tratament cronic cu corticosteroid oral
- sarcină

## Managementul Exacerbării Astmatice în Ambulator

Măsoară și înregistrează: Peak Expiratory Flow (PEF) sau eventual VEMS Simptome și răspunsul la tratamentul administrat anterior Frecvența respiratorie, alura ventriculară, tensiunea arterială Saturația periferică în oxigen (dacă e disponibilă)
--

ExA non-severă	ExA severă	ExA amenințătoare de viață
PEF > 50% maxim/prezis	PEF 33 - 50% maxim/ prezis	PEF < 33% maxim/prezis
Vorbire normală	Nu poate termina propoziții	SaO <sub>2</sub> < 92%
FR < 25 respirații/min	FR >= 25 respirații/ min	Silențiu respirator, cianoză sau efort respirator slab
AV < 110/min	AV >= 110/min	Bradycardie, aritmie sau hipotensiune arterială Epuiare, confuzie sau comă

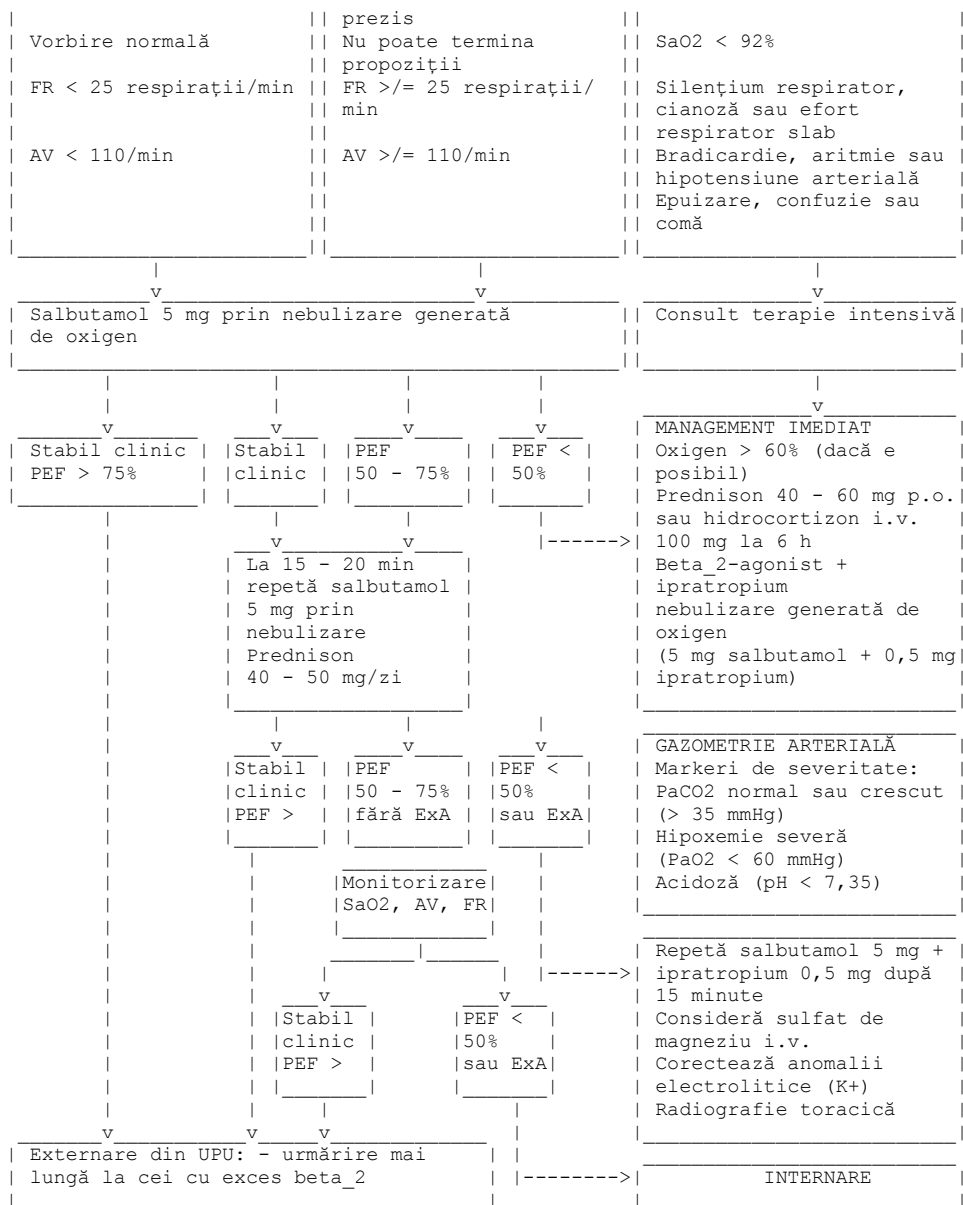
v	v	v
Management în ambulator	Consideră trimitere spital	Trimitere spital imediat (tel. 112)
Beta <sub>2</sub> -agonist: nebulizare generată de oxigen (5 mg salbutamol) sau pMDI + spacer (4 - 10 puff-uri la interval de 10 - 20 min) sau nebulizare fără oxigen  Dacă PEF = 50 - 75% consideră prednison 30 - 40 mg	Oxigen 40 - 60% (dacă e disponibil) Beta <sub>2</sub> -agonist: nebulizare generată de oxigen (5 mg salbutamol) sau pMDI + spacer (4 - 10 puff-uri la interval de 10 - 20 min) sau nebulizare fără oxigen Prednison 40 - 60 mg p.o. sau hidrocortizon i.v. 100 mg la 6 h	Oxigen 40 - 60% (dacă e disponibil) Prednison 40 - 60 mg p.o. sau hidrocortizon i.v. 100 mg la 6 h beta <sub>2</sub> -agonist + ipratropium nebulizare generată de oxigen (5 mg salbutamol + 0,5 mg ipratropium) sau pMDI + spacer (4 - 10 puff-uri la interval de 10 - 20 min)

Măsoară răspunsul la tratament în ExA non-severă și severă (1 h) răspuns bun - continuă prednison + beta <sub>2</sub> -agonist răspuns slab - internare	Criterii de internare ExA amenințătoare de viață ExA severă care nu răspunde la tratament Risc de deces prin astm Opțional: simptome nocturne recente, ExA severe/spitalizări recente, probleme sociale sau psihologice	Re-evaluare după externare la 48 de ore Supraveghere specialist timp de minim 1 an pentru pacienții internați cu ExA severe
---	---	--

### Managementul Exacerbării Astmatice în UPU

Măsoară și înregistrează: Peak Expiratory Flow (PEF) Simptome și răspunsul la tratamentul administrat anterior Frecvența respiratorie, alura ventriculară, tensiunea arterială, saturația periferică în oxigen
--

ExA non-severă	ExA severă	ExA amenințătoare de viață
PEF > 50% maxim/prezis	PEF 33 - 50% maxim/	PEF < 33% maxim/prezis



## 6. DIAGNOSTICUL ALERGOLOGIC ÎN ASTM

Diagnosticul alergologic la pacienții cu simptome de astm include anamneză alergologică și teste alergologice in vivo și/sau in vitro. Stabilirea cu acuratețe a diagnosticului de astm este esențială, realizându-se pe baza istoricului, examenului obiectiv și evaluării spirometrice. Deoarece există o asociere strânsă între astm și alte boli atopice, în special eczema atopică și rinita alergică, prezența acestora crește probabilitatea diagnosticului de astm alergic la pacienții cu simptome respiratorii.

Evaluarea statusului alergic prin teste cutanate alergologice și/sau teste serologice pentru IgE alergen-specifice ajută la identificarea unor factori de risc care cauzează simptome astmatice, fiind utilă pentru stabilirea în anumite situații a unor măsuri profilactice (pentru reducerea expunerii la aeroalergene) și eventual pentru imunoterapia specifică cu extracte alergene standardizate asociate farmacoterapiei la anumiți pacienți atent selecționați.

Terminologia alergologică va respecta ghidurile internaționale actuale și clasificarea etiopatogenică conform recomandărilor Organizației Mondiale de Alergie care definesc astmul alergic ca termen ce descrie astmul cu mecanisme imunologice de inițiere a inflamației căilor aerifere. Dacă există dovada mecanismelor mediate IgE se

recomandă termenul de astm IgE-mediat. Acesta se asociază adesea cu antecedente personale/heredocolaterale de boli atopice. Termenii de "astm extrinsec" sau "exogen" nu mai trebuie utilizați pentru astmul alergic. Anticorpii de tip IgE pot iniția atât reacție astmatică precoce, cât și tardivă. Mecanismele alergice au importanță în aproximativ 80% din cazurile de astm la copil și circa 40 - 50% din cazurile de astm la adult. Astmul nealergic nu are mecanisme de inițiere a inflamației foarte bine definite, dar modificările inflamatorii sunt similare cu cele din astmul alergic. Această formă de astm se poate asocia cu polipoza nazală și hipersensibilitatea la aspirină sau alte antiinflamatoare nesteroidiene neselective COX. Termenii de "astm intrinsec" sau "endogen" nu trebuie utilizați pentru astmul nealergic. Sindromul rinită alergică și astm coexistent este un termen nou propus pentru definirea unei boli unice a căilor aerifere. Atopia, predispoziția personală și/sau familială de a produce cantități anormal crescute de anticorpi IgE ca răspuns la doze obișnuite de alergene și de a dezvolta simptome tipice de astm, rino-conjunctivită sau eczemă atopică, este factorul predispozant cel mai important în apariția astmului alergic. Termenul de "atopie" nu este superpozabil peste cel de alergie și nu trebuie utilizat fără demonstrarea sensibilizării mediate IgE. Asocierea dintre astm și atopie este bine stabilită, iar genele care predispun la atopie și hiperreactivitate bronșică sunt factori care influențează dezvoltarea și expresia astmului.

Anamneza alergologică detaliată referitoare la factorii care precipită exacerbările astmului și/sau cauzează persistența simptomelor, răspunsul la unii factori de mediu și eventual la tratamente anterioare, precum și datele oferite de antecedentele personale și/sau familiale de afecțiuni atopice reprezintă o etapă esențială în diagnosticul alergologic în astm. Istoricul familial de atopie este un factor de risc bine definit pentru astm. Cea mai puternică asociere este cu atopia mamei, care reprezintă un factor de risc pentru debutul astmului și persistența wheezing-ului recurent în copilărie (nivel de evidență 2). Istoricul personal de boli atopice, cum ar fi eczema/dermatita atopică și rinita alergică, precum și testele alergologice pozitive pentru atopie la pacienții cu wheezing la vârsta copilăriei cresc probabilitatea astmului (nivel de evidență 2).

Anamneza alergologică trebuie să evalueze factorii care precipită exacerbările astmului și/sau cauzează persistența simptomelor, în special expunerea la aeroalergene și infecțiile respiratorii virale.

Aeroalergenele sunt alergene aeropurtate și inhalate (pneumoalergene) importante în etiopatogenia astmului. Expunerea la anumite aeroalergene a pacienților astmatici sensibilizați induce simptome de astm și precipită exacerbările astmului (grad de evidență A). Trebuie menționat și faptul că bronhospasmul poate fi manifestare importantă în anafilaxia alergică și nealergică. Mai mult, astmul este factor de risc pentru reacțiile anafilactice fatale la alimente sau imunoterapie specifică.

Evaluarea alergologică pentru sensibilizarea la aeroalergene este importantă la toți pacienții tineri cu astm. La adulți, trebuie evaluat în special rolul potențial al aeroalergenelor de interior (grad de evidență A). Anamneza este utilă și pentru evaluarea sensibilizării la alergene sezoniere. Dintre aeroalergenele de interior, cele mai importante sunt alergenele acarienilor domestici, artropode din praful de casă de dimensiuni mici, invizibile cu ochiul liber. Expunerea crescută la aeroalergenele acarienilor din praful de casă la persoanele sensibilizate este asociată cu agravarea simptomelor astmului și deteriorarea funcției pulmonare. Alte alergene de interior sunt cele provenite de la animale mamifere de companie, de tipul pisicilor sau câinilor, care sunt factori potenți ce produc simptome astmatice. În zonele urbane pot fi implicate și alergene provenite de insecte, precum gândacii de bucătărie. Dintre fungii care predomină în interiorul locuințelor pot fi amintiți cei din genurile *Aspergillus*, *Penicillium* și *Mucor*.

Fungii care predomină în exterior, din genul *Cladosporium* sau *Alternaria*, tind să prezinte variații sezoniere sau în anumite condiții meteorologice. Aeroalergenele de



exterior cele mai importante sunt polenurile. În țara noastră, sezonul polenului de arbori sau arbuști timpurii din familia Betulaceae, de tipul mesteacănului, arinului sau alunului, este primăvara devreme. Sezonul polenurilor de graminee (familia Poaceae), sălbatice sau de cultură, este desfășurat de la sfârșitul primăverii până la mijlocul verii. Sezonul polenic al buruienilor din familia Asteraceae, din genul Artemisia sau Ambrosia, durează de vara târziu până toamna. Sensibilizarea la polenuri de graminee sau buruieni este asociată cu astm sezonier, iar expunerea la fungi este asociată cu creșterea spitalizărilor și mortalității datorate astmului. Este general acceptat că importanța sensibilizării mediate IgE la alergene în etiopatogenia astmului scade cu avansarea în vârstă. Trebuie subliniat faptul că determinarea sensibilizării la aeroalergene poate fi orientată de istoricul bolii, dar nu este posibilă doar prin anamneză, oricât ar fi de detaliată.

Agenții ocupaționali în astmul cu debut la adult vor fi apreciați, după caz, prin evaluare de specialitate de medicina muncii, aceștia fiind reprezentați fie de alergene sau haptene, fie de agenți cu mecanism neimunologic, cum ar fi diverse substanțe organice sau chimice anorganice. Anamneză trebuie să depisteze și alți factori care exacerbează astmul reprezentați de poluanții gazoși de exterior și interior, efortul fizic și hiperventilația, emoțiile extreme, schimbările meteorologice, dioxidul de sulf și sulfiiți, salicilații și unii coloranți azoici ca aditivi alimentari, unele medicamente, cum ar fi beta-blocantele (inclusiv cardioselective sau topice oculare), antiinflamatoarele nesteroidiene, în special cele neselective COX etc. Aceste aspecte anamnestice sunt importante deoarece adulții cu astm persistent și polipoză nazală, cu istoric de hipersensibilitate la aspirină sau alte antiinflamatoare nesteroidiene au risc crescut de exacerbări severe, chiar fatale, în cazul utilizării unor astfel de medicamente (grad de evidență C).

Evaluarea alergologică in vivo prin testare cutanată cu extracte alergenică și/sau in vitro prin determinarea IgE specifice prin metode de imunoanaliză este utilă pentru identificarea sensibilizării alergice, factor de risc major pentru apariția astmului, persistența și severitatea acestuia. La pacienții astmatici, detectarea sensibilizării IgE la aeroalergene poate fi indicată ca bază a educației legate de rolul alergenilor în măsurile profilactice și pentru imunoterapia specifică.

Testarea cutanată alergologică se realizează doar de către medici specialiști alergologi, în condiții de control optim clinico-funcțional al astmului. Testarea alergologică prick la aeroalergene este metoda de primă linie în detectarea hipersensibilității mediate IgE la alergene inhalatorii. Testarea prick pozitivă indică prezența IgE alergen-specifice și nu sensibilizarea clinică, de aceea necesită obligatoriu corelarea cu anamneza alergologică. Acest tip de testare se realizează cu extracte standardizate și permite un diagnostic etiologic corect necesar recomandării unor măsuri de profilaxie a expunerii la aeroalergene, evaluării riscurilor de reacții la alte aeroalergene sau alergene alimentare cu reactivitate încrucișată (acarieni cu moluște și crustacee, polen arbori Betulaceae cu alune de pădure și fructe ale unor plante Rosaceae, polen Artemisia vulgaris cu unele plante Apiaceae etc.) și pentru indicația de imunoterapie specifică cu vaccinuri alergenică standardizate.

Metoda testării prick pe fața anterioară a antebrațelor, cu dispozitive tip lanțete speciale de unică folosință, este cea mai utilă examinare alergologică pentru investigarea sensibilizării mediate IgE la aeroalergene. Este avantajoasă din punct de vedere al costurilor, are sensibilitate similară cu cea a testelor in vitro, iar rezultatele sunt obținute rapid și vizualizabile de către pacient, ceea ce poate crește complianța la măsurile profilactice. Metodele scratch sau prick - modificată nu mai sunt recomandate. Interpretarea rezultatelor se realizează cu comparare față de control negativ și pozitiv. Se utilizează truse pentru testare prick aprobate pentru utilizare de către Ministerul Sănătății și Agenția Națională a Medicamentului, fiind produse pentru teste in vivo aprobate pentru practica medicală în țările Comunității Europene.

Testarea cutanată prick se poate realiza cu mai multe tipuri de extracte alergenic stabilizate, standardizate și cu control de calitate. Acarienii din praful de casă utilizați uzual sunt din familia Pyroglyphidae: *Dermatophagoides pteronyssinus* și *Dermatophagoides farinae*, care reprezintă majoritatea speciilor de acarieni din zona temperată. Alergenele de origine animală folosite sunt epitelii de pisică sau câine, iar în anumite situații, în funcție de anamneza alergologică, epitelii de cobai, iepure sau hamster și/sau cele din gândaci de bucătărie (*Blatella germanica*). Mușcăiurile utilizate pentru testare sunt fie amestecuri, fie alergene fungice individuale de tipul ascomicetelor din genurile *Alternaria*, *Cladosporium*, *Aspergillus*, *Penicillium*, și al zigomicetelor din genul *Mucor* etc. Polenurile de arbori sau arbuști utilizate pentru testare alergologică prick sunt din familia *Betulaceae*, *Salicaceae* și *Oleaceae*. Polenurile de graminee (familia *Poaceae*) utilizate sunt amestecuri care conțin extracte de polen de graminee sălbatice sau de cultură, iar polenurile de buruieni sunt fie în amestecuri, fie extracte individuale de polen de ierburi din familia *Asteraceae*, dar și alte buruieni din familiile *Polygonaceae*, *Plantaginaceae* sau *Urticaceae*.

Efecte adverse la testarea cutanată prick sunt rare, dar nu pot fi excluse nici chiar după o anamneză detaliată și o tehnică aplicată corect. Contraindicațiile testării prick la aeroalergene sunt reprezentate de simptome alergice acute sau perioadă evolutivă severă a bolii (astm necontrolat), dermatografism sever și afecțiuni dermatologice extinse, afecțiuni cardiovasculare care contraindică utilizarea adrenalinei, tratament cu beta-blocante, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, inhibitori de monoaminoxidază, risc crescut de anafilaxie la testarea cutanată sugerat de anamneză, afecțiuni severe cu alterarea răspunsurilor imune (imunodeficiențe, afecțiuni autoimune, neoplazice), afecțiuni sistemice severe, infecții febrile, pacienți necooperanți. Unele medicamente care reduc răspunsul cutanat la alergene nu trebuie administrate un anumit interval de timp înaintea testării prick.

Testarea intradermică cu extracte alergenic speciale nu este uzual recomandată, multe reacții pozitive pot fi nerelevante, iar probabilitatea apariției reacțiilor adverse sistemice este mai mare comparativ cu testarea prick. Testele de provocare bronșică cu alergen se realizează doar în centre specializate, sunt rareori utile și pot induce bronhospasm amenințător de viață.

Explorarea alergologică *in vitro* include dozarea imunoglobulinelor E (IgE) alergen-specifice și a IgE totale în ser, prin metode semi-cantitative sau cantitative. Metodele imunologice de investigare a unor markeri inflamatori solubili sau citologici din sânge, spută indusă, fluid de lavaj bronhoalveolar și evaluările imunohistochimice ale biopsiilor bronșice sunt rezervate cercetării.

Determinarea IgE totale se poate realiza prin metode imunocromatografice rapide sau cantitative cum ar fi radioimunoanaliza, metode imunoenzimatică și nefelometria. Valorile crescute ale IgE totale serice se întâlnesc în bolile alergice respiratorii, dar și în alte afecțiuni sau condiții, și de aceea nu au semnificație diagnostică pentru atopie. Nivelurile IgE totale serice sunt utile în cazul tratamentului cu omalizumab, anticorp monoclonal care poate fi indicat la pacienții cu astm alergic persistent sever, pentru stabilirea dozei și frecvenței administrării.

Determinarea IgE alergen-specifice este alternativa testării cutanate alergologice la pacienții la care testele cutanate prick sunt negative sau echivoce, dar la care există suspiciune clinică pentru sensibilizare alergică, la pacienții la care testarea cutanată nu poate fi efectuată din lipsa extractelor alergenic standardizate disponibile, precum și la pacienții care se află în tratamente ce nu pot fi întrerupte cu medicamente care inhibă testele cutanate (antihistaminice H<sub>1</sub>, unele antidepressiv) sau în situațiile menționate în care este contraindicată testarea alergologică prick. Există actual o multitudine de alergene disponibile pentru determinarea IgE specifice unialergen, sau multialergen, în concordanță cu anamneza pacientului. Determinarea cantitativă a IgE alergen-specifice

în ser are valoare diagnostică similară testării cutanate prick și nu oferă rezultate cu acuratețe sporită față de aceasta.

Tehnica standard descrisă inițial ca RAST (Radio Allergo Sorbent Test) a fost înlocuită actual cu metodele de generație nouă care utilizează fie anticorpi anti-IgE marcați enzimatic și alergene în fază solidă sau lichidă, fie alergene marcate enzimatic în fază lichidă. Metodele de laborator trebuie să fie validate, cum ar fi metoda ImmunoCAP, una dintre cele mai utilizate metode de analiză fluoroimunoenzimatică pentru determinarea IgE specifice, care utilizează alergene fixate la suport solid de celuloză ce reacționează specific cu IgE alergen-specifice din proba analizată. Valorile crescute ale IgE specifice la aeroalergene de interior, cum ar fi acarienii din praful de casă sau epitelile de pisică, au valoare predictivă la pacienții astmatici tineri. Raportarea cantitativă a rezultatelor diferitelor metode de determinare a IgE alergen-specifice permite evaluarea reproductibilității și acuratețea metodelor, în concordanță cu criteriile bine definite și acceptate, și facilitează compararea rezultatelor între metode și laboratoare diferite.

Evaluarea imunologică a unor markeri de inflamație bronșică eozinofilică în diagnosticul și monitorizarea astmului se poate face prin metode invazive sau non-invazive. Cuantificarea nivelurilor proteinei cationice eozinofilice (ECP) serice, a proteinei eozinofilice X în urină, a unor markeri eozinofilici din sputa indusă și a monoxidului de azot (NO) din aerul expirat, pot fi metode de investigare a inflamației eozinofilice a căilor aerifere utile medicului specialist. Determinarea nivelurilor serice ale ECP prin metodă fluoroimunoenzimatică poate fi utilă în anumite situații pentru evaluarea severității astmului și pentru monitorizarea tratamentului antiastmatic.

## 7. LEGĂTURI ÎNTRE RINITĂ ȘI ASTM

Nasul și sinusurile paranazale sunt parte integrantă din tractul respirator. Majoritatea pacienților cu astm prezintă rinită, ceea ce sugerează conceptul "o cale aeriană, o boală". Prezența rinitei poate duce la exacerbarea astmului, crescând riscul de criză de astm, vizite la urgență și spitalizări pentru astm. Nu toți pacienții cu rinită au astm și există diferențe între cele două boli.

### a. Dovezi epidemiologice

#### b. Prevalența astmului la pacienții cu rinită

Mulți pacienți cu rinită au astm. Prevalența astmului este crescută la pacienții cu rinită, în special la cei cu rinită persistentă și/sau moderat/severă.

Prevalența astmului la indivizii care nu au rinită este < 2%. Prevalența astmului la cei cu rinită variază între 10% și 40% în funcție de studiu. Toți pacienții cu rinită pot dezvolta astm, dar riscul de a dezvolta astm este mai mare la indivizii cu rinită persistentă moderat/severă decât la cei cu rinită intermitentă și/sau cu forme ușoare de boală.

#### c. Prevalența rinitei la pacienții cu astm

Marea majoritate a astmaticilor asociază rinită. Alergia este asociată cu rinita și astmul.

La copiii preșcolari, raportul dintre simptomele nazale și wheezing poate fi diferit față de momentele mai tardive în viață.

Rinita este un factor independent de alergie în riscul de a dezvolta astm.

Marea majoritate a pacienților cu astm bronșic prezintă simptome de rinită.

#### d. Rinita - factor de risc pentru controlul astmului

Coexistența rinitei și astmului pare să altereze controlul astmului. Majoritatea exacerbărilor astmatice sunt asociate cu infecții virale nazale.

Adulții și copiii cu astm și rinită alergică concomitentă documentată au mai multe spitalizări legate de astm și mai multe vizite la medicul de familie, iar costurile tratamentului pentru astm sunt mai importante în comparație cu pacienții care prezintă numai astm. Totuși, unele studii nu regăsesc aceste asocieri.

#### e. Modificări în prevalența astmului și a rinitei

Studiul ISAAC a identificat o creștere a prevalenței simptomelor de rinită și astm aproape în toate centrele, cu excepția centrelor în care prevalența inițială a fost mare. Se pare că în regiunile cu prevalență mare, proporția de indivizi care suferă de astm sau rinită a atins un platou.

#### f. Rinita și hiperreactivitatea bronșică nespecifică

Rinita poate fi asociată cu hiperreactivitate bronșică nespecifică.

Mulți pacienți cu rinită alergică au o reactivitate bronșică crescută la metacolină sau histamină, în special în timpul sau imediat după sezonul de polen.

Pacienții cu rinită persistentă au o hiperreactivitate bronșică mai mare decât cei cu rinită intermitentă.

#### g. Rinita alergică - factor de risc pentru astm

Rinita alergică și nonalergică sunt factori de risc pentru astm. Rinita non-alergică se asociază cu astmul.

Prezența rinitei alergice diagnosticate de medic în copilăria mică se asociază independent cu dublarea riscului de dezvoltare a astmului până la vârsta de 11 ani. Rinita este un factor de risc semnificativ pentru astmul cu debut la adult atât la subiecții atopici cât și la non-atopici.

Prezența hiperreactivității bronșice și a manifestărilor atopice concomitente în copilărie cresc riscul de dezvoltare a astmului și trebuie recunoscute ca markeri cu semnificație prognostică.

#### h. Factori de risc comuni

Astmul și rinita alergică au factori de risc comuni, totuși multe studii au dovedit că există diferențe între factorii de risc de mediu și genetici pentru aceste două boli, ceea ce sugerează un anumit grad de specificitate fenotipică. Printre agenții etiologici există unii binecunoscuți a afecta atât nasul cât și bronhiile - alergenii, aspirina, expuneri profesionale.

#### i. Alergenii

Majoritatea alergenilor inhalatori sunt asociați atât cu simptome nazale, cât și cu simptome bronșice, dar în studiile epidemiologice s-au identificat diferențe.

Pacienții alergici la polen prezintă de obicei rino-conjunctivită în timpul sezonului de polen.

Acești pacienți pot avea și faringită, tuse sau wheezing. La majoritatea pacienților, simptomele bronșice nu sunt asociate cu obstrucție măsurabilă.

#### j. Factori ocupaționali

Bolile respiratorii legate de muncă se referă la cel puțin două entități nosologice:

- astmul profesional și/sau rinita ocupațională - cauzate de expunerea profesională
- astmul și/sau rinita agravate de profesie - agravare la locul de muncă din alte cauze

Afectarea capacității de muncă este comună la adulții cu astm sever și cu rinită productivă. Tusea legată de muncă este deseori asociată cu rinita, astmul sau BPCO,

dar reprezintă și o entitate de sine stătătoare frecventă în bolile respiratorii profesionale.

Majoritatea factorilor declanșatori ai astmului profesional pot induce și rinită profesională. Deseori pacienții cu astm profesional vor descrie și simptome de rino-conjunctivită. Rinita este mai puțin pronunțată la substanțele cu greutate moleculară mică; din contră, la substanțele cu masă moleculară mare, rinita apare deseori înaintea astmului. Rinita profesională va evolua deseori spre astm profesional, subliniind astfel importanța stopării expunerii la alergenii profesionali în caz de rinită profesională, pentru a nu evolua spre astm.

k. Puncte comune și diferențe între mecanismele implicate în rinită și astm

- Majoritatea astmaticilor prezintă rino-sinuzită demonstrată prin tomografie computerizată.

- Pacienții cu astm sever prezintă rino-sinuzită mai severă decât cei cu astm ușor.

- Inflamația eozinofilică este prezentă în mucoasa nazală și bronșică a astmaticilor.

- Epiteliul și membrana bazală diferă în mucoasa nazală și bronșică a pacienților astmatici.

- Mucoasa nazală și bronșică a pacienților cu BPCO par să fie similare.

- Provocarea endobronșică la pacienții cu rinită induce reacție bronșică.

- Provocare endobronșică induce inflamație nazală.

- Provocarea nazală induce inflamație bronșică.

- Inflamația alergică are o componentă sistemică.

l. Similitudini și diferențe între inflamația nazală și cea bronșică

La subiecții normali, structura mucoasei respiratorii nazale și bronșice este asemănătoare.

Inflamația mucoaselor nazală și bronșică din rinită și astm este susținută de aceleași infiltrate inflamatorii, mediatori inflamatorii similari, citochine și chemochine Th2. Intensitatea inflamației poate fi diferită: la pacienți cu astm moderat-sever, inflamația eozinofilică este mai accentuată în bronhii decât la nivel nazal, în vreme ce în astmul ușor, inflamația pare a avea intensitate similară la cele două nivele. Inflamația eozinofilică nazală există la astmatici cu sau fără simptome nazale.

Inflamația nazală și bronșică a fost studiată și în BPCO, unde la ambele nivele s-au identificat modificări de metaplazie epitelială și infiltrat cu celule inflamatorii - LT-CD8+, neutrofile.

m. Inflamația bronșică în rinită

Expunerea naturală la polen a pacienților non-astmatici cu rinită la polen, provoacă o creștere a reactivității bronșice, recrutarea de celule inflamatorii, expresia IL-5, cu apariția inflamației bronșice.

n. Remodelarea nazală și bronșică

Remodelarea apare ca răspuns la un proces inflamator, putând reface structura normală a țesutului sau modela diferit, patologic structura tisulară. Remodelarea patologică nu este obligatoriu asociată cu fibroză.

Astmul, care este o boală cronică, se asociază cu remodelare patologică, chiar dacă ea nu este demonstrată clinic, fiind asociată cu hiperreactivitatea bronșică nespecifică.

Remodelarea mucoasei nazale din rinită este încă incomplet înțeleasă, fiind mai puțin extinsă decât cea bronșică, iar consecințele ei clinice mai puțin importante.

o. Alergia ca boală sistemică - relația bidirecțională între inflamația nazală și cea bronșică

Provocarea endobronșică cu alergen poate induce simptome nazale și bronșice, scăderea funcției pulmonare și nazale, precum și creșterea eozinofilelor în mucoasa bronșică, nazală și în sânge la 24 h după provocare.

Provocarea nazală cu alergeni poate induce inflamație bronșică.

La pacienții cu boli alergice, provocarea cu alergen poate activa răspunsul inflamator sistemic, cu producerea de celule inflamatorii în măduva osoasă.

p. Impactul funcției și disfuncției nazale asupra căilor aeriene inferioare

Pacienții astmatici au o abilitate redusă de a încălzi și umidifica aerul inspirat prin pasajul nazal.

Provocarea nazală cu aer rece induce bronhoconstricție la pacienții astmatici, dar nu și la subiecții normali. Respirația nazală are efect protector împotriva bronhospasmului indus de efort.

Filtrarea particulelor și a gazelor inspirate este o altă funcție importantă a nasului. S-a demonstrat că respirația nazală are un oarecare efect benefic în astmul indus de SO<sub>2</sub>.

r. Consecințe clinice

- Calitatea vieții este afectată în rinită.
- Calitatea vieții este afectată în astm.
- Componenta fizică a calității vieții este afectată în astm.
- Componenta socială a calității vieții este afectată în rinită.

Calitatea vieții este afectată atât la pacienții cu astm cât și la cei cu rinită alergică, iar impactul relativ al acestora a fost recent studiat. Pacienții cu rinită alergică și astm au prezentat limitări fizice mai importante decât pacienții care aveau numai rinită, dar fără diferențe legate de componenta socială a calității vieții. Se pare astfel că alterarea componentei sociale a calității vieții este legată de rinită, iar alterarea componentei fizice este legată de astm.

Calitatea vieții a fost semnificativ deteriorată la pacienții cu rino-conjunctivită alergică la polen în sezonul de polen, iar la vârful sezonului, pacienții cu astm au avut o limitare fizică.

s. Consecințe terapeutice

Antihistaminicele H<sub>1</sub> orale nu sunt recomandate, dar nici contraindicate în tratamentul astmului.

Glucocorticosteroizii intranasali sunt în cel mai bun caz moderat eficienți în astm.

Glucocorticosteroizii intranasali pot fi eficienți în reducerea exacerbărilor astmului și a spitalizărilor.

Rolul glucocorticosteroizilor intrabronșici în rinită nu este cunoscut.

Montelukast este un tratament eficient al rinitei alergice și al astmului la pacienți peste 6 ani.

Imunoterapia subcutanată este recomandată atât în rinită cât și în astm la adulți, dar este grevată de efecte secundare, în special la astmatici.

Anticorpii monoclonali anti-IgE sunt eficienți atât în rinită cât și în astm.

Astmul și rinita apar de obicei asociate, astfel încât tratarea uneia ar putea atenua și cealaltă patologie.

Tratamentul poate fi administrat local, inhalator, oral sau parenteral. Administrarea locală are avantaje și dezavantaje, iar la pacienții care au asociat rinită și astm ar putea scădea complianța la tratament, care este deja redusă.

Costuri

Rinita pare să determine creșterea costurilor astmului, dar sunt necesare mai multe studii.

Diagnosticul astmului la pacienții cu rinită

Din păcate astmul rămâne o boală subdiagnosticată în întreaga lume și probabil mulți pacienți ar fi fost diagnosticați cu astm dacă s-ar fi recunoscut legăturile între căile aeriene superioare și cele inferioare.

La toți pacienții cu rinită persistentă sunt necesare investigații pentru astm: istoricul de atacuri paroxistice de dispnee sau, dacă este necesar, chiar testarea funcției pulmonare și a reversibilității obstrucției.

## 8. ASTM BRONȘIC INDUS DE ASPIRINĂ

Până la 28% dintre pacienții adulți astmatici și rareori copiii cu astm prezintă exacerbări ale astmului ca răspuns la aspirină și alte antiinflamatoare nesteroidiene (AINS). Acest sindrom este mai frecvent la pacienții cu astm sever. Aspectele clinice și evoluția astmului indus de aspirină sunt specifice. Majoritatea pacienților au la debut simptome nazale, ce pot include rinita vasomotorie sau rinoree profuză, în decadele trei - patru de viață. Congestia nazală evoluează și apar polipii nazali la examinarea pacientului. Deseori astmul și hipersensibilitatea la aspirină se dezvoltă ulterior. Hipersensibilitatea la aspirină se manifestă printr-un tablou clinic unic: la câteva minute până la 1 - 2 ore după ingestia de aspirină apare un atac de astm acut, deseori sever și care este de obicei însoțit de rinoree, obstrucție nazală, iritație conjunctivală, flush purpuriu al capului și gâtului. Acest tablou poate fi provocat de aspirină sau de un alt inhibitor al ciclooxigenazei-1 (COX-1) și poate include bronhospasm violent, șoc, pierderea cunoștinței sau chiar stop respirator.

Inflamația eozinofilică marcată, persistentă leziunile epiteliale, producția de citochine și stimularea moleculelor de adeziune celulară sunt găsite în căile respiratorii la pacienții cu astm indus de aspirină. Expresia IL-5 la nivelul căilor respiratorii este crescută, fiind implicată în recrutarea și supraviețuirea eozinofilelor. Astmul indus de aspirină este caracterizat și prin activare crescută a căilor cys-LT, care poate fi parțial explicată prin polimorfismul genetic al genei pentru LTC<sub>4</sub> sintetază prezent la 70% din pacienți. Totuși, mecanismul exact prin care aspirina declanșează bronhospasmul rămâne necunoscut.

Capacitatea inhibitorilor de COX de a declanșa reacții depinde de potența inhibitorie a acestora, dar și de sensibilitatea individuală a pacientului.

Un istoric caracteristic este considerat adecvat pentru inițierea strategiilor de evitare. Totuși, diagnosticul poate fi confirmat numai prin test de provocare la aspirină, neexistând nici un test in vitro utilizabil pentru diagnostic. Testul de provocare la aspirină nu este recomandat de rutină, fiind asociat cu un risc înalt de reacții potențial fatale și trebuie efectuat doar în locații unde se poate efectua resuscitare. O măsură de precauție suplimentară este efectuarea testului de provocare doar la pacienți care au astm bronșic în remisiune, cu un VEMS mai mare de 70% din cel teoretic sau din cea mai mare valoare personală. Testele de provocare bronșică și nazală cu lizin-aspirina sunt mai sigure decât cele orale și pot fi efectuate în centre specializate. Din momentul apariției hipersensibilității la antiinflamatoare nonsteroidiene, aceasta persistă toată viața. Pacienții trebuie să evite aspirina, produși care o conțin, alte analgezice care conțin inhibitori de COX-1 și deseori și hidrocortizonul hemisuccinat. Evitarea nu previne progresia bolii inflamatorii a tractului respirator. Când este necesar un AINS, pot fi luați în considerare inhibitorii de COX-2, sub supraveghere medicală corespunzătoare și urmărirea la locul administrării cel puțin o oră după administrare (grad de evidență B). Glucocorticosteroidii rămân tratamentul principal al astmului, dar modificatorii de leucotriene pot fi de ajutor în controlul mai bun al bolii de fond (grad de evidență B). La pacienții cu hipersensibilitate la AINS cu astm, care necesită administrarea de AINS pentru alte afecțiuni medicale, se poate efectua desensibilizare

în spital, sub supravegherea unui specialist. Desensibilizarea la aspirină a fost utilizată și ca tratament al astmului indus de aspirină, dar ameliorarea pe termen lung pare a fi mai probabilă pentru simptomele sinuzale decât pentru cele de căi aeriene inferioare. După desensibilizarea la aspirină, ingestia zilnică de 600 - 1200 mg de aspirină poate reduce simptomele bolii, în special la nivelul nasului, la majoritatea pacienților cu astm indus de aspirină.

În general, pacienții astmatici, în special cei cu debut al astmului la vârstă adultă și care au simptome de căi aeriene superioare (polipoză nazală) ar trebui sfătuiți să evite AINS și să ia acetaminofen/paracetamol în loc.

## 9. SINUZITA ȘI POLIPII NAZALI

Bolile tractului respirator superior pot influența funcția căilor aeriene inferioare la anumiți pacienți cu astm. Deși mecanismele care stau la baza acestei relații nu sunt stabilite, probabil inflamația joacă un rol critic în patogeniza rinitei, sinuzitei, polipozei nazale, dar și a astmului.

Sinuzita este o complicație a infecțiilor de tract aerian superior, a rinitei alergice, polipilor nazali și a altor forme de obstrucție nazală. Atât sinuzita acută, cât și cea cronică pot agrava astmul. Manifestările clinice ale sinuzitei nu oferă precizie în diagnostic, iar tomografia computerizată a sinusurilor este recomandată când este disponibilă. La copiii la care se suspectează rino-sinuzită, tratamentul antibiotic timp de 10 zile este recomandat (grad de evidență B). Tratamentul ar trebui să includă și medicamente ce reduc congestia nazală, cum ar fi decongestionanți nazali topici, corticoizi topici nazali sau chiar corticoizi sistemici. Toți aceștia rămân secundari terapiei primare pentru astm.

Polipii nazali asociați cu astmul și rinita, iar uneori cu hipersensibilitatea la aspirină, sunt întâlniți în special la pacienții cu vârsta peste 40 de ani. Între 36% și 96% dintre pacienții intoleranți la aspirină au polipi, iar între 29% și 70% dintre pacienții cu polipi nazali pot avea astm. Copiii cu polipi nazali ar trebui să fie investigați pentru fibroză chistică și sindromul cililor immobili.

Polipii nazali răspund bine la corticoizii topici. Un număr redus de pacienți cu polipi refractari la corticosteroizi pot beneficia de terapie chirurgicală.

## 10. ASTMUL PROFESIONAL

La pacienții cu astm cu debut la vârstă adultă sau cu reapariția astmului din copilărie medicul trebuie să suspecteze existența unei etiologii profesionale (grad de evidență B).

Adevărata frecvență a astmului profesional nu este cunoscută, dar probabil este subdiagnosticat. Rapoartele publicate, care provin din supravegheri, registre de compensare sau studii epidemiologice estimează că astmul profesional ar putea reprezenta circa 9 - 15% din cazurile de astm cu debut la adulți. Actual astmul profesional reprezintă boala pulmonară profesională cea mai frecventă în țările dezvoltate, cu peste 400 de cauze cunoscute. - # #

Astmul profesional trebuie suspiciat la toți adulții cu simptome de limitare a fluxului respirator și căutat activ la cei cu ocupații sau expuneri cu risc înalt. Pacienții cu astm preexistent, agravat nespecific de praful, fumul și vaporii de la locul de muncă - astm agravat profesional - trebuie deosebiți de cei cu astm preexistent și care devin sensibilizați în plus la o substanță profesională.

Câteva sute de substanțe au fost implicate ca și etiologie a astmului profesional și noi etiologii sunt raportate regulat în literatura medicală. Substanțele cel mai frecvent implicate sunt izocianatii, praful de făină și semințe, colofoniul, latexul, animalele, aldehidele și praful de lemn. - # #



Profesiile cel mai frecvent implicate în astmul profesional sunt vopsitorii cu spray, brutării și patiserii, asistentele medicale, muncitorii din industria chimică, îngrijitorii de animale, muncitorii din procesarea alimentelor și cei din prelucrarea lemnului. - # #

La indivizii cu suspiciune de astm legat de muncă, diagnosticul de astm ar trebui confirmat prin utilizarea unor criterii obiective standardizate (grad de evidență D).

Astmul profesional trebuie considerat la toți muncitorii cu limitare a fluxului respirator. Cel mai bun instrument este întrebarea pacientului dacă simptomele se ameliorează în zilele când nu lucrează, care este mai sensibilă ca și cea privind agravarea simptomatologiei la locul de muncă.

Adulții cu obstrucție bronșică ar trebui întrebați:

- Sunteți mai bine în zilele când nu lucrați?
- Sunteți mai bine în concediu?

Pacienții cu un răspuns pozitiv ar trebui investigați pentru astm profesional.

Aceste întrebări nu sunt specifice pentru astmul profesional și îi identifică și pe cei cu astm datorat substanțelor din mediul casnic, care se poate ameliora în concediu, dar și pe cei care în afara locului de muncă fac mai puțin efort fizic.

Astmul profesional poate fi prezent și atunci când testarea funcției pulmonare este normală, limitând utilizarea acesteia ca și test de screening. Ameliorarea simptomelor de astm în zilele libere poate determina rezultate fals negative, astfel încât are încă nevoie de validare.

Măsurarea repetată a PEF - volumul expirator de vârf - este investigația inițială cea mai accesibilă, iar sensibilitatea și specificitatea măsurărilor repetate de PEF în diagnosticul astmului profesional sunt foarte bune.

Deși există teste cutanate și teste pentru dozarea IgE specifice, sunt puține alergene standardizate disponibile, ceea ce limitează utilizarea lor. Un test pozitiv denotă sensibilizarea, care poate fi asociată sau nu bolii. Diagnosticul de astm profesional poate fi făcut de obicei fără teste de provocare specifice, care sunt considerate standardul de aur. Testele de provocare specifice sunt disponibile limitat în centre specializate și sunt consumatoare de timp.

Anamneză este mai utilă în excluderea astmului profesional decât în confirmarea lui; o parte importantă din pacienții care descriu ameliorarea simptomelor în perioadele de concediu sau în zilele libere nu prezintă astm profesional, fapt demonstrat prin teste obiective. Istoricul notat de experți are sensibilitate înaltă, dar specificitate joasă.

Diagnosticul obiectiv de astm profesional ar trebui făcut prin utilizarea măsurărilor repetate ale PEF, cu cel puțin patru măsurători pe zi (grad de evidență D).

Măsurarea PEF ar trebui efectuată la fiecare 2 ore de la trezire până la culcare, timp de 4 săptămâni, cu păstrarea constantă a tratamentului și documentarea momentelor de la muncă. Standardele minime pentru o sensibilitate > 70% și o specificitate > 85% a diagnosticului sunt:

- cel puțin trei zile în fiecare perioadă consecutivă de muncă
- cel puțin trei serii de zile consecutive la muncă cu trei perioade de pauză de la muncă (de obicei de circa 3 săptămâni)
- cel puțin 4 măsurători distribuite uniform într-o zi.

Un test de provocare bronșică specific negativ la un muncitor la care sunt dovezi destul de bune de astm profesional nu este suficient pentru a exclude diagnosticul.

Testele de provocare bronșică nespecifică pot fi normale la 5 - 40% din muncitorii cu teste de provocare bronșică specifică pozitive. Testarea cu concentrații crescute de metacolină sau histamină, la care unii pacienții fără astm ar reacționa poate reduce numărul de pacienți cu test fals negativ și astm profesional, dar tot vor rămâne unii non-reactivi. Un test normal de măsurare a hiperreactivității bronșice nespecifice nu este suficient de specific pentru a exclude astmul profesional în practica clinică. - # #

Modificările în reactivitatea bronșică nespecifică la muncă și în afara expunerii profesionale interpretate singure au doar o sensibilitate și specificitate moderate pentru diagnostic. - # #

Testele de provocare bronșică nespecifice sunt în general utilizate ca standard de aur în diagnosticul astmului profesional, făcând dificilă evaluarea validității diagnostice a acestor teste. În plus, pentru multe substanțe nu există metode standardizate. Există și dovezi care arată că pragul de reactivitate crește cu creșterea intervalului de la ultima expunere, ceea ce scade sensibilitatea testelor efectuate după perioade îndelungate de absență de la locul de muncă. Au fost raportate teste de provocare specifice negative la pacienți care prezintă argumente bune în favoarea astmului profesional, dar la care concentrațiile substanței utilizate pentru provocare sunt mai mici decât cele din expunerea profesională. - # # # #

Mutarea pacientului de la locul expunerii ar trebui realizată imediat ce diagnosticul este confirmat, ideal în primele 12 luni după primele simptome de astm legat de muncă. (grad de evidență D)

În momentul în care diagnosticul de astm profesional este stabilit, evitarea completă a expunerii la factorul etiologic este componenta ideală a tratamentului. Astmul profesional poate persista chiar și câțiva ani după încetarea expunerii, în special când simptomele au fost prezente timp îndelungat înainte de încetarea expunerii. Continuarea expunerii poate duce la exacerbări tot mai severe și potențial fatale, o probabilitate tot mai redusă de remisiune consecutivă întreruperii expunerii și chiar alterarea definitivă a funcției pulmonare. Consultarea unui specialist în tratamentul astmului sau a unui medic de medicină a muncii este recomandată. - # #

Există date semnificative care arată că circa o treime din muncitorii cu astm profesional sunt șomeri după stabilirea diagnosticului, dar nu este clar dacă acest risc este mai mare decât cel pentru alți adulți cu astm. Riscul de șomaj poate scădea cu creșterea intervalului de la diagnostic. Pierderea locului de muncă în urma diagnosticului de astm profesional este asociată cu pierderea venitului, iar adulții cu astm profesional s-ar putea să își găsească loc de muncă mai greu decât cei cu astm non-profesional. Circa o treime din muncitorii cu astm profesional sunt șomeri până a 6 ani după diagnostic - # #

## 11. ASTMUL ȘI SARCINA

În timpul sarcinii severitatea astmului variază, necesitând monitorizarea atentă și modificări ale schemei de tratament (grad de evidență C). S-a constatat că astmul se poate ameliora în o treime din cazuri (în special în formele ușoare), la o treime din paciente rămâne stabil, iar la o treime se poate agrava. Astmul matern crește riscul mortalității perinatale, al preeclampsiei, al nașterii premature și greutății mici la naștere. Pacientele cu astm sever au un risc mai mare de deteriorare a bolii în timpul sarcinii, în special la începutul ultimului trimestru.

Pentru monitorizarea funcțională pulmonară este recomandată o spirometrie inițială care apoi va fi repetată periodic (lunar), cel puțin cu ocazia vizitelor prenatale. Monitorizarea debitului expirator de vârf (PEF) la domiciliu are indicație majoră în timpul sarcinii pentru urmărirea evoluției bolii, a răspunsului la tratament și pentru a detecta precoce deteriorarea astmului. Prognosticul perinatal al copilului din mame cu astm bine controlat este același cu al copiilor născuți de mame fără astm.

Se recomandă ca femeile gravide care au astm să fie tratate cu medicație adecvată pentru a controla simptomele și a preveni exacerbările (grad de evidență D). Tratamentul se bazează pe recomandarea de a trata astmul la fel de agresiv ca în cazul pacientelor fără sarcină (grad de evidență C). Calea de administrare ideală va fi cea inhalatorie, cu evitarea căii orale, rezervată doar în exacerbări și pe perioade

scurte de timp. Marea majoritate a medicamentelor antiastmatice au fost clasificate în categoriile în care beneficiile depășesc potențialele riscuri.

Folosirea teofilinei (grad de evidență D), a CSI, a BADSA și a AL nu se asociază cu creșterea incidenței anomaliilor fetale. Există recomandarea de a nu se iniția tratamentul cu ARLT în sarcină, dar a se continua medicația începută pentru a menține controlul bolii.

CSI reprezintă tratamentul de elecție pentru controlul medicamentos pe termen lung, prevenind exacerbările (grad de evidență D, Dovadă B). Budesonidul este preferat la gravide pentru că există mai multe dovezi favorabile față de alți CSI. Nu există date care să indice faptul că alte preparate de tip CSI ar fi periculoase în timpul sarcinii.

Prin folosirea CSI, riscul exacerbărilor este mai scăzut și funcția pulmonară îmbunătățită, fără creșteri ale malformațiilor fetale sau efecte adverse perinatale. Cromoglicatul sodic are un profil de siguranță excelent, dar are o eficacitate limitată în comparație cu CSI.

Exacerbările vor fi tratate agresiv în spital în scopul evitării hipoxiei fetale (grad de evidență D).

Se vor folosi BADSA prin nebulizare, oxigenoterapie (grad de recomandare D) și corticosteroizi sistemici (grad de evidență D). Salbutamolul este BADSA preferat datorită unui excelent profil de siguranță și datorită faptului că cele mai multe date cu privire la siguranța administrării în timpul sarcinii sunt disponibile pentru acest medicament (grad de evidență C).

Există date limitate care descriu eficacitatea și/sau siguranța administrării BADLA, deși este justificată ipoteza că BADLA are un profil de siguranță similar Salbutamolului, pentru care există dovezi ale siguranței administrării sale în timpul sarcinii.

În tratamentul comorbidităților, corticosteroizii intranazali sunt recomandați pentru tratamentul rinitei alergice pentru că au un risc foarte scăzut al efectelor sistemice. Antihistaminicele de generația a doua de elecție sunt loratadina sau cetirizina.

Managementul în timpul nașterii și alăptării:

Dacă este necesară anestezia, este preferată cea loco-regională celei generale (grad de evidență C). Se recomandă folosirea cu maximă prudență a prostaglandinei F2 alfa pentru inducerea nașterii, datorită riscului de bronhospasm. Există un risc crescut de exacerbări ale astmului la femeile care au născut prin cezariană. Femeile sunt încurajate să alăpteze și să folosească medicația pentru astm în timpul alăptării, fără riscuri pentru făt (grad de evidență C).

Tabel. Terapia în trepte a astmului în cursul sarcinii.

Treapta	Medicația de control preferată	Medicația de control alternativă
1	Salbutamol la nevoie	-
2	CSI în doză mică	ARLT, teofilină sau cromoglicat sodic
3	CSI în doză medie	CSI în doză mică plus BADLA, ARLT sau teofilină
4	CSI în doză medie și BADLA	CSI în doză medie plus ARLT sau teofilină
5	CSI în doză mare și BADLA	-
6	CSI în doză mare și BADLA plus prednison - oral	-

## 12. ASTMUL DIFICIL

Astmul dificil, denumit și astm refractar la tratament, reprezintă astmul bronșic cu simptome persistente și/sau exacerbări frecvente sub tratament maximal corespunzător treptelor 4 - 5. Pacienții cu astm dificil trebuie evaluați sistematic de către o echipă multidisciplinară cu experiență pentru confirmarea diagnosticului, identificarea mecanismelor de persistență a simptomelor și a aderenței la terapie (grad de evidență C). Confirmarea diagnosticului presupune excluderea condițiilor care mimează astmul bronșic (mai ales BPOC și disfuncția de corzi vocale, dar și insuficiența cardiacă, trombo-embolismul pulmonar recurent, refluxul gastro-esofagian), verificarea complianței la terapie, a unor co-morbidități precum unii factori psihosociale, reflux gastro-esofagian, patologia rino-sinusală, expunerea continuă la alergenii, obezitatea, sindromul de apnee în somn. O cauză posibilă în astmul dificil este aderența scăzută la medicația de tip control (grad de evidență C).

Forme clinice: astmul bronșic cortico-rezistent, cortico-dependent, fragil ("Brittle asthma"), acut grav ("Near fatal asthma"), premenstrual.

Astmul acut grav se asociază cu tulburări psiho-sociale și cu morbiditate psiho-afectivă crescută, afecțiuni de care cadrele medicale trebuie să fie conștiente (grad de evidență C). La acești pacienți există dovezi puține care să arate un beneficiu adus de intervenții specifice pe morbiditatea psiho-afectivă.

Fumatul reduce șansele de a obține controlul total, prin existența unei obstrucții bronșice mai fixe și prin scăderea eficienței CSI și CSO. La fumători se recomandă consilierea într-un program complex de renunțare la fumat (grad de evidență C).

Astmul acut sever apare la unii pacienți cu expunere la alergenii din interiorul locuințelor, cu internări repetate și folosirea de CSO, internări la terapie intensivă și stop respirator. Testarea alergică la acarieni se recomandă la pacienții cu astm dificil și internări repetate în spital (grad de evidență C).

Titrrarea tratamentului steroidic prin eozinofilia din sputa indusă aduce beneficii mai mari la cei care primesc doze crescute de CSI. Sputa indusă are un profil de siguranță bun în astmul dificil.

Monitorizarea eozinofiliei din sputa indusă la cei cu astm dificil este utilă pentru ghidarea tratamentului cu CSI (grad de evidență B).

Tratamentul urmărește reducerea exacerbărilor și a necesarului de medicație de urgență cu scăderea simptomelor diurne și impact minim al bolii pe activitatea fizică obișnuită. Pacientul va fi informat că trebuie să accepte un nivel rezonabil de control al astmului, pentru evitarea tratamentelor inutile cu potențiale efecte adverse importante. Se recomandă dozele de medicație care mențin beneficiile obținute la dozele mari inițiale. Scăderea dozelor se face cu precauție și lent la interval de 3 - 6 luni. Efectele obținute la doze mari pot dura mai multe luni, fiind dificil de evaluat impactul reducerii dozelor. (grad de evidență D).

Pacientul poate fi mai bine evaluat și tratat de către un specialist care identifică diferite fenotipuri de astm: alergic, cu sensibilitate la AINS/aspirină, eozinofilic.

Alergicii cu IgE serice crescute pot beneficia de terapia cu medicație anti-IgE. ARLT sunt utili la cei cu astm sensibil la AINS/aspirină.

### 13. ASTMUL BRONȘIC ȘI INTERVENȚIILE CHIRURGICALE

Intervențiile chirurgicale reduc schimburile gazoase cu risc de hipoxemie și hipercapnie și favorizează atelectazia prin dopurile de mucus endobronșic. Durerea postoperatorie alterează eficiența tusei și favorizează dispneea iar intubația poate induce bronhoconstricție.

Hiperreactivitatea bronșică, obstrucția aeriană și hipersecreția de mucus predispun pacienții cu astm la complicații respiratorii intra și postoperatorii. Probabilitatea de apariție a complicațiilor depinde de severitatea astmului la momentul chirurgical, de tipul intervenției (cele toracice și din regiunea abdominală superioară cu risc mai

crescut) și de tipul anesteziei (risc mai mare în cea generală cu intubație endotraheală). Evaluarea funcțională pulmonară se va face cu mai multe zile înainte, pentru a permite măsuri terapeutice adecvate. Pentru a reduce obstrucția la cei cu VEMS sub 80% din prezis, se recomandă o cură scurtă de CSO (Dovadă C). Pacienții care au primit CS sistemici în ultimele 6 luni vor primi CS sistemici în timpul intervenției chirurgicale (100 mg hidrocortizone iv la 8 ore), cu întrerupere la 24 de ore după operație, pentru că administrarea prelungită poate inhiba vindecarea plăgilor chirurgicale (grad de evidență C). Se recomandă și suplimentarea dozelor de bronhodilatatoare cu administrare inhalatorie.

-----