

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA

Facoltà di Scienze Statistiche

Corso di Laurea in Statistica Popolazione e Società

TESI DI LAUREA

**ORGANIZZAZIONE DI UN'INDAGINE EPIDEMIOLOGICA
SUGLI EFFETTI DELL'INQUINAMENTO ATMOSFERICO
IN GRUPPI AD ALTO RISCHIO UTILIZZANDO ARCHIVI
ELETTRONICI**

Relatore Ch.mo Prof. Lorenzo Simonato

Laureanda Paola Bolzonello

Matricola 472175

Anno Accademico 2003-2004

Indice

Premessa

Capitolo 1: L'inquinamento e le malattie

1.1 L'inquinamento

1.1.1 Gli inquinanti atmosferici

La definizione italiana

La definizione europea

Le sostanze che inquinano e le quantità pericolose

1.1.2 Gli inquinanti principali

Ossidi di azoto

Biossidi di zolfo

Ozono

Particelle sospese (polveri)

1.2 Le malattie

1.2.1 L'asma

1.2.2 La cardiopatia

1.3 Esempi di studi recenti

Capitolo 2: Lo studio SAVE1

2.1 Introduzione

2.2 Disegno dello studio

2.2.1 Introduzione

2.2.2 Il disegno dello studio SAVE1

 Numerosità delle coorti

 Procedura delle visite per gli asmatici

 Visita 0

 Visite 1, 2, 3, 4, 5, 6

 Il campionatore individuale

Capitolo 3: Costruzione delle coorti

3.1 Costruzione della coorte di asmatici

3.2 Costruzione della coorte di cardiopatici

Capitolo 4: L'archivio elettronico

4.1 Introduzione

4.2 Reclutamento

4.3 Visita 0

4.4 Visita 1

4.5 Il database

Capitolo 5: Risultati della fase di reclutamento

Conclusioni

Bibliografia

PREMESSA

Nel comune di Padova è in corso uno studio, denominato “SAVE1 – Traffico veicolare e salute nel Comune di Padova” che ha lo scopo di studiare gli effetti dell’inquinamento atmosferico su gruppi ad alto rischio. Studi precedentemente effettuati, i cui risultati sono reperibili in letteratura, hanno confermato l’effetto aggravante delle sostanze inquinanti aereo-disperse sulla salute di soggetti già affetti da patologie respiratorie e cardiovascolari. In particolare l’inquinamento atmosferico outdoor (esterno) ed indoor (negli spazi confinati) agiscono su persone asmatiche e su cardiopatici che hanno subito patologie ischemiche ovvero infarto del miocardio ed angina pectoris.

Questa tesi presenta in prima analisi la metodologia utilizzata e le scelte discrezionali compiute dall’equipe di lavoro per la costruzione delle due coorti di soggetti, asmatici e cardiopatici. La parte centrale del lavoro tratta della pianificazione e dell’inizio della realizzazione del protocollo di ricerca per il gruppo di asmatici. Sono stati, quindi, messi a punto i questionari da sottoporre ai soggetti partecipanti allo studio, secondo le appropriate tecniche metodologiche di costruzione di buoni questionari. Inoltre è stato realizzato l’archivio elettronico su cui verranno memorizzate tutti i dati raccolti nel corso dei due anni di durata dello studio. Per la prima fase dello studio, chiamata reclutamento, sono presenti alcune analisi preliminari descrittive; non è possibile effettuare infatti altre analisi, in particolare studi di associazione, dal momento che i dati da correlare con l’inquinamento saranno raccolti nei prossimi mesi.

Nel primo capitolo è fornito un background generale sull'inquinamento atmosferico e sulle malattie prese in considerazione, riportando in particolare due studi recentemente effettuati in Europa sugli effetti degli inquinanti in individui affetti da patologia asmatica. Il secondo capitolo illustra lo studio SAVE1: dopo un'introduzione generica iniziale, segue la presentazione del disegno di studio, stesa prendendo spunto, come verrà detto, dal protocollo di studio. Il capitolo successivo nasce dal secondo e contiene la dettagliata spiegazione della costruzione delle due coorti di soggetti da sottoporre a studio. Il quarto capitolo presenta la struttura del database che è stato realizzato per archiviare tutte le informazioni dello studio al fine di utilizzarli per le appropriate analisi statistiche. Il quinto capitolo contiene qualche piccola analisi descrittiva dei dati dello studio finora raccolti riguardanti la fase di reclutamento dei soggetti asmatici. Le conclusioni sono il capitolo di chiusura della tesi.

CAPITOLO 1.

L'INQUINAMENTO E LE MALATTIE

1.1. L'INQUINAMENTO

L'interesse per studi su questo argomento nasce dalla coscienza di aver vissuto notevoli modifiche nelle condizioni ambientali nel corso del XX secolo: se fino al secondo dopoguerra i problemi ambientali erano legati al "risanamento" dei centri storici e alla bonifica degli ambienti agricoli, la crescente diffusione di impianti chimici ed il relativo utilizzo di prodotti chimici ad uso industriale hanno cambiato lo scenario ambientale e le problematiche connesse. Le difficoltà che si trovano nell'esaminare i problemi ambientali in rapporto alla salute sono considerevoli. Analizzando, ad esempio i prodotti chimici impiegati in campo industriale, è immediato riscontrare come solamente una piccola parte di queste sostanze sia studiata sotto i profili tossicologico e cancerogeno. Si potrebbe pertanto concludere che molte delle questioni limitate un tempo agli ambienti lavorativi oggi si stanno estendendo alle aree metropolitane dove la densità di popolazione è maggiore come la congestione dei trasporti e l'accumulo di rifiuti. Anche le condizioni climatiche poi contribuiscono al peggioramento delle condizioni ambientali: si pensi all'aumento di anidride carbonica, alla riduzione dello strato di ozono nell'atmosfera, all'aumento generale della temperatura nel pianeta terra. Parallelamente ai problemi di inquinamento ambientale di acqua, terra ed aria

e dei luoghi di produzione, sono emersi i rischi connessi all'inquinamento nelle case e negli uffici¹. L'attenzione della sanità pubblica si è spostata anche su questa seconda tipologia di inquinamento che risulta socialmente rilevante in quanto coinvolge tutti i cittadini, compresi bambini, anziani ed ammalati, soggetti caratterizzati da una maggior sensibilità all'azione degli agenti inquinanti e dal fatto di vivere anche la totalità del loro tempo in ambienti confinati. Si tratta del cosiddetto *inquinamento indoor* cioè della contaminazione dell'aria in ambienti chiusi ovvero in quegli ambienti di vita e/o di lavoro nei quale la persona trascorre la maggior parte della giornata².

È risultato quindi interessante porsi il problema di come l'inquinamento atmosferico influisse sullo stato di salute dei cittadini del comune di Padova. In particolare lo studio SAVE, per quanto riguarda l'inquinamento, si propone di studiare in maniera più approfondita le problematiche ambientali derivanti dal traffico veicolare. Sia in Italia sia in Europa, infatti, il traffico autoveicolare rappresenta la fonte di inquinamento atmosferico maggiore nel determinare il degrado dell'aria urbana: si tratta di inquinamento sia chimico (emissione di sostanze tossiche) che fisico (rumore). Nello studio SAVE, come in tutti gli studi di epidemiologia ambientale, ciò che interessa è l'inquinamento chimico: esso è imputabile essenzialmente alla combustione di benzine e gasoli e genera grandi quantità di ossidi di azoto (NO_x), ossido di carbonio (CO) ed idrocarburi³.

1.1.1. GLI INQUINANTI ATMOSFERICI

Prima di spiegare gli effetti studiati fino ad ora dei diversi inquinanti la cui rilevazione è d'interesse nello studio SAVE, ritengo utile chiarire come il problema dell'inquinamento sia regolamentato a livello nazionale ed a livello europeo.

¹ Cfr. E. Buiatti, F. Carnevale, M. Geddes, G. Maciocco, *Trattato di sanità pubblica*, La Nuova Italia Scientifica, 1993, pp. 82-83.

² *Ibidem*, pp. 186-189.

³ *Ibidem*, pp. 181-183.

È necessaria comunque una premessa per spiegare la situazione normativa a scala nazionale e di Unione Europea. L'inquinamento atmosferico, che è stato il primo tra i settori ambientali ad essere disciplinato da una legge quadro (615/66), ormai superata, ha attualmente, come riferimenti legislativi, un così elevato numero di norme che da più parti è stata manifestata l'esigenza di una nuova disciplina unitaria in materia. Tale quadro è tutt'altro che stabile proprio a fronte del recepimento della normativa europea. Esso, infatti, è oggi in rapida evoluzione, sia sotto l'aspetto degli inquinanti da controllare, che sotto quello delle azioni tese al controllo, al risanamento ed al miglioramento della qualità dell'aria⁴.

Di seguito pertanto saranno illustrate le definizioni di inquinamento atmosferico secondo la normativa nazionale e secondo quella europea; al fine poi di dare un quadro di sintesi, sono riportate le tabelle riassuntive dei valori limite, dei valori di attenzione e di allarme ed i valori obiettivo attualmente vigenti.

LA DEFINIZIONE ITALIANA

L'inquinamento atmosferico viene definito, secondo il Dpr n. 203 del 1988, ovvero la legge quadro italiana su tale materia, come "ogni modificazione della normale composizione o stato fisico dell'aria atmosferica, dovuta alla presenza nella stessa di una o più sostanze in quantità o con caratteristiche tali da alterare le normali condizioni ambientali di salubrità dell'aria, da costituire pericolo ovvero pregiudizio diretto o indiretto per la salute dell'uomo; da compromettere le attività ricreative e gli altri usi legittimi dell'ambiente; da alterare le risorse biologiche e gli ecosistemi e i beni materiali pubblici e privati"⁵.

⁴ http://space.comune.re.it/cea/scuola/pagine/ipertest/licheni/cap5_inquinamento/inquinam.htm

⁵ Cfr. http://www.valcamonicambiente.it/monitoraggio/aria/inquinamento_legge.asp

LA DEFINIZIONE EUROPEA

La dimensione europea sta assumendo un'importanza sempre maggiore: è quindi importante menzionare anche la legislazione europea, le cui direttive hanno priorità su tutte le normative nazionali.

La definizione di inquinante atmosferico contenuta nella proposta di direttiva quadro comunitaria riguardante il monitoraggio e la valutazione della qualità dell'aria (marzo 1993) indica come inquinante atmosferico "ogni sostanza presente nell'atmosfera che può essere identificata sulla base dei seguenti criteri:

- a) gravità e frequenza di effetti negativi, osservati o sospetti, sulla salute umana con particolare attenzione agli effetti irreversibili;
- b) ubiquità e abbondanza dell'agente nell'ambiente riguardante l'uomo, con enfasi sulle sostanze presenti nell'atmosfera;
- c) trasformazioni ambientali o alterazioni metaboliche, se queste modificazioni possono portare alla produzione di sostanze chimiche a maggiore tossicità potenziale;
- d) persistenza nell'ambiente, particolarmente se l'inquinante dovesse resistere alla degradazione ambientale e si accumulasse nell'uomo, nell'ambiente e nella catena alimentare;
- e) popolazione esposta, dimensione della popolazione esposta e speciali gruppi a rischio"⁶.

LE SOSTANZE CHE INQUINANO E LE QUANTITÀ PERICOLOSE

Esaminando le due definizioni possiamo fare alcune considerazioni. Anzitutto va sottolineato come le singole sostanze vengano prese in considerazione con le loro particolari caratteristiche chimiche, chimicofisiche e tossicologiche, capaci di arrecare danno all'uomo, o, nel caso della normativa nazionale, anche disturbo agli ecosistemi e alterazioni ai beni materiali. Si giunge pertanto a classificare le diverse sostanze in funzione della loro pericolosità. In secondo luogo è da notare come ci si riferisca alle quantità di queste sostanze presenti nell'aria: in altre parole per avere inquinamento

⁶ http://www.valcamonicambiente.it/monitoraggio/aria/inquinamento_legge.asp

queste sostanze devono essere presenti nell'atmosfera in quantità tale da determinare gli effetti negativi sopra ricordati. Pertanto si considera una soglia di concentrazione sotto la quale la presenza di una sostanza nell'aria non determina uno stato di inquinamento. Conseguentemente, l'emissione in atmosfera di una sostanza non viene considerata come inquinamento se, in funzione delle caratteristiche della sostanza, non si raggiunge una concentrazione tale da causare un danno⁷.

Sotto sono riportate le tabelle con i valori limite, di attenzione e di allarme vigenti, riguardanti gli inquinanti presi in considerazione dallo studio SAVE.

Valori limite: standard di qualità dell'aria (DPCM 28/3/83 e DPR 203/88)		
SO₂	mediana delle medie di 24 ore nel periodo dal 1/4 al 31/3	80 µg/m ³
	mediana delle medie di 24 ore nel periodo dal 1/10 al 31/3	130 µg/m ³
	98° percentile delle medie di 24 ore nel periodo dal 1/4 al 31/3	250 µg/m ³
NO₂	98° percentile delle medie di 1 ora nel periodo dal 1/1 al 31/12	200 µg/m ³
O₃	media di 1 ora da non raggiungere più di una volta al mese	200 µg/m ³
CO	media di 1 ora	40 mg/m ³
	media di 8 ore	10 mg/m ³
Polveri	media delle concentrazioni medie di 24 ore dal 1/4 al 31/3	150 µg/m ³
	95° percentile delle concentraz. medie di 24 ore dal 1/4 al 31/3	300 µg/m ³

Valori guida (DPR 203/88)		
SO₂	media delle medie di 24 ore nel periodo dal 1/4 al 31/3	40 - 60 µg/m ³
	valore medio di 24 ore rilevate dalle ore 0 alle 24	100 - 150 µg/m ³
NO₂	98° percentile delle medie di 1 ora nel periodo dal 1/1 al 31/12	135 µg/m ³
	50° percentile delle medie di 1 ora nel periodo dal 1/1 al 31/12	50 mg/m ³
Polveri	media delle concentrazioni medie di 24 ore dal 1/4 al 31/3	40-60 µg/m ³
	(misurata con il metodo dei fumi neri) valore medio di 24 ore rilevate dalle ore 0 alle 24	100-150 µg/m ³

Valori dei livelli di attenzione e di allarme (DM 15/4/94 e 25/11/94)		
<i>Inquinante (tempo di mediazione)</i>	<i>Livello di attenzione</i>	<i>Livello di allarme</i>
SO ₂ (media 24 ore)	125 µg/ m ³	250 µg/ m ³
NO ₂ (media 1 ora)	200 µg/ m ³	400 µg/ m ³
CO (media 1 ora)	15 mg/ m ³	30 mg/ m ³
O ₃ (media 1 ora)	180 µg/ m ³	360 µg/ m ³
Particelle sospese (polveri) (media 24 ore)	150 µg/m ³	300 µg/m ³

⁷ Cfr. http://www.valcamonicambiente.it/monitoraggio/aria/inquinamento_legge.asp

Linee guida O. M. S.		
SO₂	concentrazione media di 24 ore	125 µg/m ³
	concentrazione media di un anno	50 µg/m ³
NO₂	concentrazione media di 1 ora	400 µg/
	concentrazione media di 24 ore	150 µg/ m ³
O₃	concentrazione media di 1 ora	150 - 200 µg/m ³
	concentrazione media di 8 ore	100 -120 µg/m ³
Polveri	concentrazione media di 24 ore	125 µg/m ³
	concentrazione media di un anno	50 µg/m ³

1.1.2. GLI INQUINANTI PRINCIPALI

Dopo aver fornito un quadro generale sulle normative che disciplinano l'inquinamento atmosferico, passiamo a fornire una serie di informazioni essenziali sugli inquinanti presi in considerazione nello studio SAVE.

OSSIDI DI AZOTO (NO_x)

Si generano a causa dei processi di combustione, negli autoveicoli e negli impianti industriali e di riscaldamento, indipendentemente dal tipo di combustibile utilizzato.

Durante le combustioni, l'azoto molecolare (N₂), presente nell'aria che brucia insieme al combustibile, si ossida a monossido di azoto (NO). Nell'ambiente esterno il monossido si ossida a biossido di azoto (NO₂), che è quindi un inquinante secondario, perché non emesso direttamente. Il biossido di azoto è "ubiquitario": si ritrova in atmosfera un po' ovunque, con concentrazioni abbastanza costanti.

Studiandone gli effetti sulla salute umana, si è scoperto che il biossido di azoto causa irritazioni alle vie respiratorie e modeste alterazioni della funzionalità respiratoria, in particolare nei soggetti asmatici. Per lunghe esposizioni a dosi elevate, può causare enfisemi polmonari e diminuzione della resistenza alle infezioni batteriche.

Sull'ambiente invece inquina contribuendo ad originare lo smog fotochimico. Contribuisce anche ad originare nebbie e piogge acide, formando acido nitrico a contatto con l'umidità atmosferica.

BIOSSIDO DI ZOLFO (SO₂)

Deriva dalla combustione di carburanti contenenti zolfo (es. olio combustibile, gasolio, carbone). Sono responsabili delle sue emissioni le centrali termoelettriche, l'industria, gli impianti di riscaldamento domestico, gli autoveicoli (diesel).

L'anidride solforosa è un gas incolore e con odore pungente, che a contatto con l'umidità dell'aria si trasforma in acido solforico. Quando c'è nebbia o pioggia, le concentrazioni in atmosfera, rilevate dagli strumenti di misura, calano bruscamente; nella nebbia però questo inquinante continua a svolgere la sua azione acidificante quando viene inalato. Negli ultimi anni si è osservata una diminuzione delle emissioni grazie alle modifiche nella quantità e qualità dei combustibili utilizzati.

È un irritante delle mucose e dell'apparato respiratorio. Per lunghe esposizioni altera la funzionalità respiratoria. Gli asmatici sono i soggetti più a rischio.

I suoi effetti sull'ambiente si realizzano contribuendo alla formazione delle piogge e delle deposizioni acide, che recano danni alla vegetazione, alla fauna ittica (acidificazione dei laghi) e corrodono edifici e monumenti.

OZONO (O₃)

È un inquinante secondario che si origina per reazioni chimiche, favorite dalla radiazione solare, tra inquinanti primari che vengono immessi direttamente nell'atmosfera, quali gli ossidi di azoto e gli idrocarburi, che svolgono la funzione di precursori.

È un gas di colore azzurro pallido che si comporta come un forte agente ossidante. Nell'atmosfera è presente, in condizioni naturali, in percentuale molto bassa (0,00004%) e si concentra ad un'altezza dal suolo compresa tra i 20 ed i 60 km. Quello presente nei bassi strati dell'atmosfera (ozono troposferico) è un inquinante secondario, non esistendo significative emissioni di ozono da parte dell'uomo. Nelle aree industriali e urbane il fattore limitante della sua presenza è costituito dalle condizioni meteorologiche, in particolare la

radiazione solare. Può essere trasportato anche a centinaia di km dal luogo di emissione. È il principale indicatore della presenza di smog fotochimico.

Esplica i suoi effetti negativi anche a concentrazioni molto basse. Provoca irritazione agli occhi (in concentrazioni attorno ai 200 mg/m³); per valori più elevati si riscontrano sintomi a carico delle vie respiratorie. Valori elevati aumentano l'incidenza degli attacchi asmatici nei soggetti malati.

Produce un rapido deterioramento dei materiali e riduce la produttività delle colture (la pianta del tabacco, ad esempio, è utilizzata come bioindicatore per rilevarne la presenza, risultando molto sensibile all'ozono).

PARTICELLE SOSPESSE (POLVERI)

Si formano nelle combustioni (particelle incombuste); nelle aree urbane sono generate dalle centrali termiche e dagli autoveicoli. Fanno parte di questa categoria anche le polveri prodotte dall'abrasione dei freni, dei pneumatici, del manto stradale.

Le particelle sospese hanno piccole dimensioni (fino a qualche decina di millesimi di millimetro). Le particelle più grandi tendono a depositarsi al suolo, anche se vengono frequentemente riportate in sospensione dal passaggio degli autoveicoli; quelle più piccole rimangono in sospensione più a lungo e quindi vengono più facilmente inalate. La pioggia ha un effetto depurante, mentre con la nebbia, al contrario, si rilevano concentrazioni elevate.

Sono in generale irritanti per l'apparato respiratorio. La loro pericolosità è però soprattutto dovuta alle sostanze nocive che contengono o che su di esse sono assorbite: ad esempio piombo, vanadio, cromo, amianto, Idrocarburi Policiclici Aromatici (IPA). È stato dimostrato che alcune di queste sostanze sono cancerogene (amianto, benzopirene ed altri IPA). Nell'ambiente contribuiscono alla diminuzione della trasparenza dell'aria e all'annerimento e/o corrosione di monumenti, edifici, ecc.⁸

⁸ Cfr. http://space.comune.re.it/cea/scuola/pagine/ipertest/licheni/cap5_inquinamento/inquinam.htm

1.2. LE MALATTIE

1.2.1. L'ASMA

Le malattie dell'apparato respiratorio rappresentano, anche escludendo tubercolosi e tumori ai polmoni, la terza causa di morte in Italia. Rispetto ad altre patologie, i dati epidemiologici disponibili per le malattie respiratorie sono poco esaurienti e meno abbondanti; nonostante questa carenza è comunque possibile registrare un aumento generale di mortalità e morbilità per malattie dell'apparato respiratorio nell'ultimo decennio.

Si sono sostanzialmente modificate sia le storie naturali delle malattie che i gruppi maggiormente esposti al rischio di contrarle: non sono a rischio solo i lavoratori di particolari settori produttivi (industria estrattiva, metallurgica, edilizia, tessile); più a rischio risultano gruppi esposti a danno respiratorio plurimo, da fumo di tabacco, fattori ambientali e lavorativi, suscettibilità individuale. Tutti questi aspetti di novità non sono ancora stati valutati a fondo in tutta la loro complessità. Un sostanziale stimolo in questa direzione è rappresentato dalla giusta preoccupazione, sempre più diffusa, delle conseguenze negative dell'inquinamento quale oggi si riscontra abitualmente, e cioè a basse concentrazioni, nell'aria urbana, negli spazi confinati e in molti posti di lavoro. L'indicazione che ne deriva è quella di andare oltre gli studi clinici ed epidemiologici volti a verificare la semplice associazione esposizione-malattia e di considerare invece, mediante indagini multidisciplinari, anche sperimentali, i vari rischi dal punto di vista quantitativo tendendo, in maniera motivata, alla loro riduzione e controllo⁹.

Le sostanze aerodisperse capaci di rappresentare un rischio per l'insorgenza di malattie respiratorie sono molte; considerando che respiriamo da 10.000 a 20.000 litri di aria al giorno, anche basse concentrazioni di queste sostanze, a

⁹ J. M. Samet, M. J. Utel, *Danni respiratori da fattori ambientali*, JAMA edizione italiana, 1991, 3, pp. 569-79.

seguito di un'esposizione prolungata, possono raggiungere dosi più elevate aumentando così il rischio di contrarre o acutizzare patologie respiratorie¹⁰.

Tra tutte le patologie respiratorie l'**asma** è sicuramente risultata avere con un'associazione maggiore con i livelli di inquinamento atmosferico.

Si definisce asma la malattia infiammatoria delle vie aeree caratterizzata da bronco-ostruzione reversibile spontaneamente o dopo trattamento ed associata ad ipersensibilità bronchiale (BHR = bronchial hyperresponsiveness); clinicamente si manifesta con crisi di dispnea sibilante. Il decorso della malattia può essere influenzato da diverse condizioni: il trattamento, le virosi respiratorie, l'esposizione a fattori scatenanti (fumo di sigaretta, allergeni, inquinamento indoor e outdoor)¹¹.

Come per le altre patologie, uno dei parametri indicatori per lo studio del decorso dell'asma è la mortalità. Negli ultimi decenni i tassi di mortalità per asma sono incrementati: i primi studi sui decessi causati da questa malattia sono stati effettuati negli Stati Uniti dove il viraggio è risultato più rapido nelle donne e nei soggetti di età più avanzata; i tassi di mortalità maggiori e l'incremento più evidente dell'incidenza si avevano tra i soggetti di colore, tra i residenti in aree urbane e tra i soggetti meno abbienti. La medesima situazione è stata osservata in studi simili effettuati in Europa: anche qui i tassi di mortalità, per quella che è stata definita "epidemia asmatica", sono risultati in forte aumento¹². Per spiegare l'incremento dei tassi di mortalità per asma bronchiale e la loro tendenza al continuo aumento, si sono formulate diverse ipotesi causali, la più importante delle quali coincide con l'inquinamento atmosferico. Tale affermazione ha ricevuto notevole importanza per le considerazioni che in merito sono emerse: il materiale corpuscolato presente nell'atmosfera e l'inquinamento del microambiente domestico, in particolare il fumo, hanno effetto sull'insorgenza di malattie respiratorie¹³.

¹⁰ Cfr. E. Buiatti, F. Carnevale, M. Geddes, G. Maciocco, *Trattato di sanità pubblica*, La Nuova Italia Scientifica, 1993, pp. 244-250.

¹¹ Protocollo di ricerca studio SAVE. Studio prospettico in un sottogruppo di pazienti asmatici.

¹² S. Buist, W. M. Voller, *L'epidemia asmatica si diffonde anche in Europa*, JAMA edizione italiana, 1991, 3, pp. 489-90.

¹³ Cfr. E. Buiatti, F. Carnevale, M. Geddes, G. Maciocco, *Trattato di sanità pubblica*, La Nuova Italia Scientifica, 1993, pp. 246-248.

Nel 1995 l'Organizzazione Mondiale della sanità (OMS) e l'Iniziativa Mondiale sull'Asma (GINA) hanno classificato l'asma bronchiale in quattro stadi di gravità, basati sulla frequenza dei sintomi e sul grado di ostruzione del flusso aereo; quest'ultimo viene misurato attraverso il Picco di Flusso Respiratorio (PEF = Peak Expiratory Flow Rate). Di seguito è brevemente spiegato, con brevi caratterizzazioni, ognuno dei 4 stadi di gravità dell'asma.

Stadio I: asma lieve intermittente

E' caratterizzata da sintomi che si presentano due volte alla settimana o meno con attacchi di breve durata (da poche ore a pochi giorni) e di intensità variabile. Il PEF è maggiore o uguale all'80%, e la sua variabilità è inferiore al 20%, variazione che si calcola come:

$$\text{PEF}_{\text{giornaliero}} = \frac{(\text{PEF}_{\text{serale}} - \text{PEF}_{\text{mattutino}})}{(1/2 * \text{PEF}_{\text{serale}} - \text{PEF}_{\text{mattutino}})} * 100$$

Non viene curata con trattamenti continui ma solo con broncodilatatori al momento degli attacchi.

Stadio II : asma persistente lieve

E' caratterizzata da sintomi che si presentano più di due volte alla settimana, ma meno di uno al giorno, con attacchi che possono essere abbastanza gravi da influenzare le attività giornaliere. Il valore di PEF è maggiore o uguale all' 80% e la sua variabilità giornaliera è tra il 20 e il 30%. I farmaci che possono essere usati in questo stadio sono i corticosteroidi per via inalatoria o il Cromalin o il Nedrocomil.

Stadio III : asma persistente moderata

E' caratterizzata da sintomi giornalieri che richiedono l'assunzione di beta2-agonisti a breve azione per via inalatoria; gli attacchi possono presentarsi 2 volte la settimana e possono essere talmente gravi da influenzare l'attività. Il

PEF è compreso tra il 60 e l'80%, e la sua variabilità è maggiore del 30%. I farmaci elettivi sono i corticosteroidi per via inalatoria a medio dosaggio, oppure i corticosteroidi a basso dosaggio associati ai beta 2 agonisti a lunga azione o a Teofillina a rilascio ritardato.

Stadio IV : asma persistente grave

E' caratterizzata da sintomi continui, limitata attività fisica e frequenti attacchi asmatici. Il PEF è uguale o inferiore al 60% e la sua variabilità è maggiore del 30%. I farmaci elettivi sono i corticosteroidi per via inalatoria ad alto dosaggio, associati a broncodilatatori come il beta2-agonisti a lunga durata d'azione, o Teofillina a lento rilascio¹⁴.

1.2.2. LA CARDIOPATIA

La cardiopatia ischemica è una malattia determinata da un ridotto apporto di sangue al cuore causato dall'ostruzione o dal restringimento dei vasi che nutrono il muscolo cardiaco, il miocardio. Questi vasi, chiamati arterie coronarie, sono soggetti, come altre arterie di vari distretti corporei, ad un processo di irrigidimento e di deposizione di grassi sulle pareti, fenomeno comunemente noto con il nome di arteriosclerosi, che si sviluppa abitualmente con il trascorrere degli anni. Esiste una differenza fra le due forme principali di tale malattia: l'angina pectoris e l'infarto del miocardio.

L'angina pectoris è determinata da una "transitoria" riduzione del flusso di sangue arterioso al cuore, cioè da un apporto di sangue insufficiente alle richieste di quel preciso momento: ciò comporta uno stato di scarsa ossigenazione del territorio di miocardio irrorato dalle coronarie, noto come ischemia miocardica. Nella grande maggioranza dei casi tale evenienza si manifesta quando un vaso è parzialmente occluso da lesioni arterosclerotiche; in condizioni di riposo esse possono non ostacolare il normale funzionamento

¹⁴ L. Gallo, *Costruzione di coorti di pazienti asmatici e cardiopatici utilizzando archivi elettronici e sistemi di selezione in automatico per studi di epidemiologia analitica*, Tesi di laurea, A. A. 2002-2003.

cardiaco, ma sotto sforzo o stress impediscono di soddisfare completamente le richieste di ossigeno del muscolo cardiaco.

Nell'infarto miocardico si ha invece la totale chiusura dell'arteria coronarica, quindi un danno irreversibile della porzione di cuore interessata, con morte del tessuto corrispondente. La cardiopatia ischemica è la più comune causa di morte nei paesi industrializzati, ed è per tale motivo che è importante conoscerne le cause per poterla prevenire.

Vi sono dei fattori di rischio che predispongono all'insorgenza di questa malattia: valori di colesterolo superiori alla norma, l'ipertensione arteriosa, il fumo di sigaretta, il diabete, lo stress e la vita sedentaria che sono modificabili da terapie medico-dietetiche e da un più regolare stile di vita. Anche la presenza della malattia nella propria famiglia, il progredire dell'età ed il sesso maschile sono considerati importanti fattori di rischio, ovviamente non suscettibili di modificazioni. Tra i fattori compare anche l'inquinamento atmosferico: un largo numero di studi epidemiologici sostengono che l'aumento di polveri inquinanti, in particolare del PM_{2.5}, e NO₂, è associato ad un incremento dell'incidenza di infarto al miocardio, aritmia cardiaca e mortalità per cause cardiache in popolazioni sensibili¹⁵.

Le malattie cardiovascolari ed in particolare la cardiopatia ischemica hanno assunto in Italia, similmente agli altri paesi industrializzati, un profilo epidemiologico che le mette al primo posto fra le cause di morte e le indica come causa frequente di morbosità ed invalidità precoce. Nei dati sulla mortalità in Italia nell'anno 1988 per le persone con età inferiori a 75 anni, più rilevanti in termini di sanità pubblica, circa 1/3 dei decessi in entrambi i sessi era causato da malattie cardiovascolari e di queste la cardiopatia ischemica era responsabile della metà delle morti nei maschi e di circa 1/3 nelle femmine. Nei maschi la mortalità per cardiopatia ischemica inizia a comparire in modo significativo nella quarta decade di vita e circa 10 anni dopo, nella

¹⁵ L. Gallo, *Costruzione di coorti di pazienti asmatici e cardiopatici utilizzando archivi elettronici e sistemi di selezione in automatico per studi di epidemiologia analitica*, Tesi di laurea, A. A. 2002-2003.

quinta decade, nelle donne, con una successiva, rapida e parallela crescita con l'avanzare dell'età¹⁶.

In Italia i dati di prevalenza ed incidenza delle malattie cardiovascolari non sono disponibili eccetto per le aree di Latina, Friuli e Brianza le quali partecipano allo studio dell'OMS denominato MONICA (Monitoring of trends and determinants of cardiovascular disease): i dati per questo studio, che sono raccolti dal 1984 su soggetti di età tra 25 e 74 anni, sono sottoposti a rigorose verifiche di qualità¹⁷.

1.3. ESEMPI DI STUDI RECENTI

In questo paragrafo vengono presentati due recenti studi europei i quali hanno funto da bibliografia e da background fondamentale per la parte del progetto SAVE1 riguardante gli asmatici: si tratta infatti di studi di associazione tra inquinamento atmosferico e problemi respiratori bronchiali.

PARTICOLATO ULTRAFINE NELL'ARIA URBANA E SALUTE RESPIRATORIA TRA ADULTI ASMATICI¹⁸

Il particolato trasportato dall'aria è associato ad effetti negativi sulla salute contribuendo ad aumentare la mortalità negli studi epidemiologici. Secondo una recente ipotesi, un alto numero di particelle ultrafine (con diametro inferiore a 0.1 µm) nell'ambiente può provocare infiammazioni alveolari e susseguentemente causare esacerbazioni in cardiopatie preesistenti.

Uno degli studi più recenti sull'argomento è stato condotto nel 2001 ad Helsinki in Finlandia dove il livello di inquinamento atmosferico è considerato inferiore alle altre città europee. L'inquinamento dell'aria a Helsinki è

¹⁶ Cfr. E. Buiatti, F. Carnevale, M. Geddes, G. Maciocco, *Trattato di sanità pubblica*, La Nuova Italia Scientifica, 1993, p. 697.

¹⁷ Ibidem, p. 698.

¹⁸ P. Penttinen, K. L. Timonen, P. Tiittanen, A. Mirme, J. Ruuskanen, J. Pekkanen, *Ultrafine particles in urban air and respiratory health among adult asthmatics*, © ERS Journals Ltd 2001.

caratterizzato da un basso livello di ozono (O₃), da occasionali episodi di situazioni di inversione meteorologica con alti livelli di inquinamento atmosferico e da stagionali episodi di polvere stradale sospesa nell'aria. Il fenomeno della polvere stradale si osserva principalmente in primavera quando le strade sono asciutte, la neve ed il ghiaccio sul terreno sono sciolte ed il particolato depositato sulle strade durante l'inverno è sospeso nell'aria.

Sono stati reclutati 78 adulti asmatici con annunci sui giornali, con posta diretta ed attraverso le associazioni locali di "disabili polmonari"; i soggetti erano solo adulti non fumatori malati d'asma e residenti entro 2 km dal sito di monitoraggio della qualità dell'aria. Il requisito per un individuo per essere incluso nell'analisi era quello di partecipare a tutti i 125 giorni di durata dello studio; per la mancata partecipazione all'intero periodo dello studio sono state escluse 21 persone: le analisi pertanto sono state effettuate su 57 soggetti. La salute respiratoria dei soggetti era monitorata giornalmente con la misura del PEF e con un diario su cui annotare sintomi e farmaci assunti. Con cadenza bisettimanale i soggetti si recavano allo studio clinico per eseguire un test funzionale spirometrico ai polmoni. Nel diario, giorno per giorno, ogni individuo registrava due tipi di informazioni: un primo tipo di informazioni riguardava i nomi e i dosaggi dei farmaci respiratori assunti; una seconda tipologia di informazioni si traducevano in stime numeriche del tempo trascorso fuori casa, nei luoghi fumosi e nelle zone fuori dal centro urbano di Helsinki. Una manovra di supervisione è stata effettuata ogni due settimane alle visite cliniche per verificare la corretta effettuazione delle misurazioni. I soggetti erano anche caratterizzati con un test standard con metacolina e con una test epidermico (tramite puntura) con i 13 più comuni allergeni. Gli inquinanti atmosferici erano monitorati da un sito fissato nel centro urbano di Helsinki; veniva misurata anche la variazione giornaliera della concentrazione del numero, di particelle.

Per assicurare l'affidabilità dei dati riportati del PEF, è stata usata la seguente procedura: il più alto di 3 misurazioni consecutive del valore del PEF è stato accettato per l'analisi, solo se era entro il 10% del successivo più alto valore; se la differenza era maggiore del 10%, è stato scelto il valore mediano. I valori del PEF dei primi 4 giorni sono stati omessi per evitare un possibile "effetto di apprendimento" nella manovra.

L'associazione tra la misura giornaliera dello stato di salute dei soggetti e gli indicatori dell'inquinamento atmosferico è stato esaminato attraverso modelli di regressione multivariata.

Le variabili dipendenti per l'analisi sono state le seguenti:

- la deviazione giornaliera della media giornaliera del PEF: per l'analisi del PEF le medie individuali sono state calcolate separatamente per mattina, pomeriggio e sera;
- la prevalenza di sintomi giornalieri: la variabile riguardante i sintomi era di tipo binario o dicotomico (sintomi/no sintomi);
- la media giornaliera di utilizzo di broncodilatatori.

I potenziali confondenti considerati sono stati i seguenti:

- l'attività influenzale, tenuta in considerazione dal momento che nello studio erano inclusi i mesi di gennaio e di febbraio durante i quali c'è il picco di incidenza della malattia; non sono comunque state riportate serie epidemie;
- la febbre, che però non ha avuto incrementi durante il periodo dello studio nei soggetti interessati;
- la presenza di pollini, trascurabile però durante l'intera durata dello studio e quindi non considerata come confondente.

Nella regressione lineare utilizzata nell'analisi preliminare, le variabili indipendenti sono state o il livello individuale di inquinanti oppure variabili meteorologiche con i rispettivi ritardi (in termini di serie temporali) di 3 giorni. La linearità è stata esaminata tramite grafico a dispersione del livello del PEF verso le variabili dipendenti sopra scritte.

Il modello finale di regressione, oltre alle variabili prima elencate, includeva inoltre tutte le covariate associate con la variabilità del PEF.

L'analisi finale è stata fatta utilizzando un modello lineare autoregressivo di primo ordine per modellare ogni variabilità del PEF ed i sintomi con punteggi individuali. Il modello per il PEF includeva variabili continue come la temperatura, l'umidità relativa, il giorno di studio della variabile, il giorno di studio al quadrato ed una variabile dummy di aggiustamento per i fine settimana. La seconda tipologia di modelli, quella utilizzata per stimare la prevalenza di sintomi respiratori e l'utilizzo di broncodilatatori, prevedeva l'utilizzo di una variabile di aggiustamento per il giorno dello studio, la variabile per il giorno dello studio al quadrato, la temperatura minima, la

temperatura minima al quadrato, l'umidità relativa, l'umidità relativa al quadrato ed una variabile per identificare i fine settimana. I modelli sono stati pesati con il numero giornaliero di partecipanti; il grafico dei residui è stato esaminato per verificare la presenza di eventuali outliers e per verificare l'eteroschedasticità.

I risultati ottenuti dicono un'associazione negativa tra la concentrazione di particolato nell'aria e la misura giornaliera del PEF; non è stata osservata nessuna relazione con la massa del particolato (PM₁₀, PM_{2.5-10}, PM_{2.5}, PM₁). Gli effetti più forti sono stati rilevati per le particelle ultrafine (ovvero con diametro nel range inferiore). L'effetto del particolato ultrafine non è comunque nettamente scindibile dagli altri inquinanti prodotti dal traffico quali l'ossido nitrico (NO), il biossido nitrico (NO₂) ed il monossido di carbonio (CO). Nessuna associazione è stata invece osservata tra inquinanti e sintomi e uso dei medicinali.

VARIAZIONI DELL'IPERSENSIBILITÀ ASMATICA BRONCHIALE CON I LIVELLI AMBIENTALI ESTIVI DELL'INQUINAMENTO ATMOSFERICO¹⁹

Nel corso delle due passate decadi, gli studi ambientali hanno giocato un importante ruolo nella caratterizzazione delle risposte di soggetti volontari normali ed asmatici ad una varietà di comuni inquinanti atmosferici. Questi studi sono stati strumenti utili nell'identificazione di un gruppo a rischio, nella determinazione di soglie di effetto e nel chiarimento di meccanismi d'azione. Le condizioni artificiali sotto cui il protocollo di esposizione è stato effettuato, però, potrebbero non adeguatamente aver riflettuto le condizioni sotto cui l'esposizione ha luogo nell'ambiente naturale. In particolare, la durata dell'esposizione è spesso solo breve, la concentrazione di inquinanti rimane costante e, per dimostrare gli effetti nell'ambiente dei diversi livelli di inquinanti, sono stati spesso inclusi nei protocolli degli intensi programmi di esercizi. In realtà l'esposizione all'inquinamento esterno potrebbe essere più

¹⁹ S. C. O. Taggart, A. Custovic, H. C. Francis, E. B. Faragher, C. J. Yates, B. G. Higgins, A. Woodcock, *Asthmatic bronchial hyperresponsiveness varies with ambient levels of summertime air pollution*, © ERS Journals Ltd 1996.

prolungato, i livelli di inquinanti tendono a variare su base giornaliera e le stime dell'esposizione sono rese più complesse dai movimenti all'interno degli edifici ed all'aperto. Malgrado queste discrepanze, le conclusioni degli studi epidemiologici sono in ampio accordo tra loro ma gli effetti hanno teso a far uscire concentrazioni di inquinanti più basse, probabilmente come risultato dell'azione di co-fattori ambientali o dell'interazione tra inquinanti.

È stato precedentemente dimostrato che i livelli relativamente bassi di ozono (O₃) e di biossido di zolfo (SO₂) nell'inquinamento atmosferico in periodo estivo sono associati in maniera indipendente alle misure del picco di flusso espiratorio (PEF), ai sintomi respiratori ed ai farmaci utilizzati dai soggetti con asma e bronchiti croniche. Le prove effettuate in laboratorio sull'esposizione a questi inquinanti suggeriscono che questi effetti sono mediati da una differente meccanismo di azione: l'inalazione di SO₂ produce una transitoria costrizione bronchiale, facilmente inibita dalla somministrazione di un adrenorecettore beta-agonista; l'esposizione a O₃ invece induce infiammazioni alle vie aeree e causa stimoli ai recettori del dolore dovuto al decremento del volume dei polmoni.

Questo studio comincia ad investigare se l'ipersensibilità bronchiale asmatica (BHR = bronchial hyperresponsiveness) e le funzioni polmonari di base (un indicatore delle infiammazioni delle vie respiratorie e della funzionalità polmonare) variano con i livelli ambientali dell'inquinamento atmosferico nel periodo estivo in un'area dove l'inquinamento atmosferico è stato ritenuto, precedentemente, essere un problema.

L'intero studio è stato realizzato a Runcorn e Widnes, due città inglesi urbane industrializzate di media grandezza (popolazione totale di 120.000 abitanti), posizionate a cavallo del fiume Mersey nel nord-est della Gran Bretagna. L'area di studio è caratterizzata da un numero di potenziali fonti locali di inquinamento atmosferico, includendo vari impianti manifatturieri e di trattamento chimici, una rete di strade urbane, un tratto autostradale di 6 km a sud-est, ed una centrale elettrica non desolforizzata a combustione di carbone da 2.000 megawatt (Fiddlers Ferry) ad est.

In ogni città è stato identificato l'ambulatorio di un medico generico dove reclutare i soggetti per lo studio e la cui zona di riferimento era vicina ai siti di

monitoraggio dell'inquinamento. I nominativi di tutti i non fumatori asmatici di età tra i 18 e i 70 anni, che sono stati contattati telefonicamente e che risultavano residenti e con luogo di lavoro entro 4 km dal rispettivo sito di monitoraggio dell'inquinamento, sono stati reperiti dai registri degli asmatici di entrambi i medici. Tutti i soggetti sono precedentemente stati contattati dal proprio medico generico per poterne stabilire la personale storia d'asma; hanno mostrato inoltre un reversibilità ad inalazione di un broncodilatatore superiore al 15% ed almeno una variabilità del 20% della misura giornaliera del picco di flusso espiratorio (variabilità percentuale ottenuta dalla formula: $[\text{PEF massimo} - \text{PEF minimo} / \text{PEF massimo}] \times 100$) per almeno una volta durante un periodo di 2 settimane di misurazioni.

È stato identificato un totale di 205 soggetti potenziali per lo studio: a tutti sono state spedite lettere informative unitamente firmate dal responsabile principale dello studio e dal proprio medico generico. Ai soggetti è stato chiesto di rispedire un tagliando cartaceo nella busta prestampata fornita sul quale dovevano indicare se erano interessati o meno a prendere parte allo studio.

Al termine di queste operazioni si è definito un gruppo di 38 adulti asmatici non fumatori che sono stati sottoposti a ripetute misurazioni dell'ipersensibilità bronchiale con metacolina, usando il metodo di Yan, a differenti livelli di inquinamento atmosferico (O₃, SO₂, NO₂ e fumo) durante l'estate del 1993. Un totale di 109 test valutativi sono stati effettuati: 31 soggetti hanno completato 3 o più test, i restanti 7 ne hanno effettuati 2. I livelli di inquinanti sono rimasti entro le correnti linee guida per la salute previste dall'organizzazione mondiale della salute (WHO = World Health Organization).

PROTOCOLLO DI STUDIO

Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico e di Ricerca sia dell'Halton Borough Council sia dell'ospedale universitario di Manchester sud ed il reclutamento è iniziato il 17 giugno del 1993. Ogni rispondente alla lettera informativa è stato contattato telefonicamente ed il loro stato d'asma è stato valutato dal responsabile principale (con preparazione specifica in medicina pneumologica). Se risultavano clinicamente stabili e non si erano verificate

modifiche nei farmaci asmatici a loro prescritti nei tre mesi precedenti e a condizione che fossero non fumatori o ex fumatori da più di 1 anno e che non assumessero steroidi per via orale in forma regolare (broncodilatatori per via orale o per inalazione ad azione prolungata o *anticholinergics* per inalazione), veniva fissato un appuntamento dal proprio medico generico per effettuare le necessarie analisi. Prima di entrare, ogni soggetto ha ricevuto un spiegazione completa dello studio dando il proprio consenso. Per nascondere ai soggetti l'obiettivo dello studio e, quindi, per minimizzare la distorsione derivante dalla selezione, i partecipanti credevano di essere stati reclutati in uno studio il cui scopo era quello di indagare se l'ipersensibilità bronchiale e le semplici misure delle funzioni polmonari variavano col tempo e quali fattori determinavano la risposta individuale alla metacolina. I dati demografici di base e l'utilizzo dei farmaci sono stati registrati in una scheda a parte; i soggetti sono poi stati sottoposti, tramite test cutaneo, a test agli allergeni più comuni: dermatophagoides pteronyssinus, gatti, alberi ed erba con soluzioni di istamina e salina come controlli. Ogni test cutaneo è stato eseguito dal responsabile principale dello studio ed è stato letto dopo 15 minuti.

È stata misurata l'altezza di tutti i soggetti ed è stata annotata assieme all'età; sono stati poi determinati i valori stimati del flusso massimo espirato in un secondo (forced expiratory volume in one second (FEV₁)). È stata misurata la funzionalità polmonare basilare corretta per temperatura del corpo, pressione atmosferica e saturazione dell'acqua su un soffiato spirometrico; sono stati registrati i valori di FEV₁ e di capacità vitale forzata (forced vital capacity (FVC)) scegliendo il migliore di 3 soffiate entro 150 mL o con una variazione inferiore al 5% dalla misurazione precedente. Prima di effettuare i test era richiesto ai soggetti di non assumere broncodilatatori per inalazione a breve azione per 6 ore. Con un FEV₁ entro il 60% del valore stimato, con il rapporto FEV₁/FVC maggiore di 50% e in assenza di controindicazioni assolute, i soggetti venivano sottoposti a test bronchiale con metacolina usando il metodo di Yan.

TEST BRONCHIALE CON METACOLINA

Dopo la misurazione della spirometria basale, sono state somministrate tre inalazioni di salina normale da un nebulizzatore di vetro De Vilbiss n° 40 e il FEV₁ è stato registrato 1 minuto dopo prendendo il valore migliore di due ulteriori soffiare entro 100 mL l'una dall'altra. Iniziando da 0,05 µmol e si procedeva raddoppiando sequenzialmente le dosi di metacolina inalate da ogni soggetto con il nebulizzatore, fino ad un massimo di 12,5 µmol oppure fino a che il FEV₁ scendeva del 20% o più dal valore base. È stata definita a risposta positiva la dose provocativa cumulativa di metacolina causante una caduta del 20% nel FEV₁ post-salino (PD₂₀FEV₁). Questo è stato stimato utilizzando una interpolazione lineare tra il logaritmo delle dosi. A tutti coloro che hanno risposto positivamente è stato dato un β₂-agonista via inalazione (salbutamol 200 µg) ed è stato permesso loro di tornare a casa una volta che il loro FEV₁ era aumentato fino ad almeno il 90% del valore base.

MONITORAGGIO DELL'INQUINAMENTO

L'Halton Borough Council ha regolarmente monitorato l'SO₂ ed il fumo nell'inquinamento atmosferico nell'area dagli anni '60 e dal 1990 ha acquistato nuove attrezzature che utilizzano diversi spettroscopi assorbenti per fornire una continua analisi della varietà di inquinanti. Lo spettrometro è collegato ad un sistema computerizzato di registrazione che salva continuamente i livelli degli inquinanti. In questo studio sono state usate le concentrazioni medie giornaliere (per periodi di 24 ore) di NO₂, SO₂ e O₃ e sono state monitorate continuamente dal nuovo spettroscopio a fascio di luce. Inoltre la concentrazione giornaliera di particolato è stata raccolta utilizzando il metodo del "fumo nero" (blacksmoke) a livello terra fuori dagli edifici dove era presente lo spettroscopio a distanza di 50 metri dalla strada più vicina. Le particelle erano raccolte in un singolo filtro ogni 24 ore, iniziando alle 9 del mattino ogni giorno. Le variabili di esposizione agli inquinanti erano espresse in µg·m⁻³. Anche la temperatura media giornaliera veniva registrata in °C. Tutte le misure sono state effettuate da una squadra di scienziati ambientali dedicati basati sulle indicazioni del Halton Borough Council.

RACCOLTA DEI POLLINI

I livelli giornalieri di pollini dell'erba e degli alberi sono stati raccolti utilizzando un sistema standard chiamato Burkard a 15 km a sud-ovest della stazione locale di misurazione dei pollini i cui risultati erano espressi in granelli m^{-3} per un periodo di 24 ore con inizio alle ore 9 di ogni giorno.

TEST RIPETUTI DI REATTIVITÀ BRONCHIALE

I soggetti con un $PD_{20}FEV_1$ inferiore a 12,5 μ mol di metacolina ("reattori") sono stati reclutati nello studio per studiare se l'ipersensibilità bronchiale asmatica varia con l'inquinamento atmosferico ed il loro reclutamento è stato portato avanti per includerlo nell'analisi dello studio principale.

Questo ha implicato l'effettuazione di ripetuti test di reattività bronchiali a diversi livelli di inquinamento. Durante le 48 ore precedenti al test era richiesto di non lasciare l'area di studio. Il responsabile principale ha usato le previsioni meteorologiche locali di 4 giorni (fornito dal locale Ufficio Meteorologico) completate grazie ad un accesso privilegiato ai dati dell'inquinamento, per prevedere i cambiamenti nei livelli di inquinamento ed organizzare il reclutamento per i test. Le analisi dei dati dello spettroscopio dalle previsioni estive hanno rilevato una forte relazione tra i livelli di NO_2 e la velocità del vento ($r=0,74$; $p<0,001$) e un'associazione meno forte per SO_2 ($r=0,42$; $p<0,001$); i livelli di O_3 invece sono influenzati principalmente dalla temperatura. In generale, era atteso un aumento nell'inquinamento durante il clima tipico dell'anticiclone ed una caduta nell'inquinamento con fronti di bassa pressione.

I cambiamenti di ogni individuo erano monitorati attraverso lo studio che assicurava la misurazione del loro BHR in due tempi quando la media di 24 ore dei livelli dell'inquinamento totale ($NO_2 + SO_2 + O_3 +$ fumo) differiva da una "portata" pari a 2, valore arbitrariamente definito. I test di ipersensibilità bronchiale, quindi, venivano realizzati in un giorno in cui l'inquinamento era atteso a livelli relativamente alti ed il secondo avveniva in un giorno con inquinamento previsto a livelli relativamente bassi. Tutti i soggetti reclutati secondo il valore del $PD_{20}FEV_1$ hanno effettuato una prima misurazione con livello di inquinamento previsto basso mentre per la seconda misurazione, per

minimizzare gli effetti di “apprendimento”, si è randomizzato il gruppo dividendolo in due sottogruppi: alla prima metà, estratta casualmente, la misurazione del BHR è stata effettuata in una giornata con livello d'inquinamento atteso alto e all'altra metà in una giornata con livello atteso basso. Quei soggetti che hanno avuto due misurazioni in giornate di basso inquinamento sono state testate una terza volta, quando possibile, in giorni con alto livello di inquinamento; chi invece aveva effettuato la prima misurazione in un giorno di basso e la seconda in un giorno di alto inquinamento sono state randomizzate per la terza misurazione da effettuare o in un giorno di alto livello o in un giorno di basso livello di inquinamento atteso. Gli appuntamenti erano dati telefonicamente dal responsabile principale dello studio, che ha nascosto a tutti i soggetti e agli altri operatori i livelli di inquinamento.

ANALISI STATISTICHE

È stata identificata una relazione log-lineare tra tutte le misure di funzionalità polmonare e i livelli di inquinamento, le concentrazioni di pollini e la temperatura. Per ogni test effettuato, è stata calcolata individualmente la media di ogni inquinante (NO₂, SO₂, O₃) e della temperatura per le 24 ore e per le 48 ore precedenti ad ogni test. Per consentire effetti isolati/ritardati, è stata anche calcolata la media di 24 ore che iniziavano 48 ore prima e terminavano 24 ore prima del momento del test (ritardo di 24 ore). Non è stato possibile permettere, per i momenti diversi in cui sono stati effettuati i test, il calcolo delle esposizioni individuali a inquinamento da fumo e da pollini come dati raccolti per un periodo di 24 ore con inizio alle 9 di ogni giorno. La variabile della media di esposizione di 24 ore quindi rappresenta l'esposizione media dalle 9 del giorno prima alle 9 del giorno del test. La media delle 48 ore rappresenta l'esposizione media di un periodo di 2 giorni che iniziano alle 9 di 2 giorni prima del test e terminano alle ore 9 del giorno del test. Le ipotesi che l'ipersensibilità bronchiale asmatica da metacolina o la semplice spirometria (FEV₁ o FVC) varino con i livelli estivi dell'inquinamento atmosferico sono state testate utilizzando l'analisi della varianza univariata annidata (gerarchica). Le analisi sono state limitate ad indagare la variazione entro il gruppo di soggetti

delle variabili dipendenti (BHR, FEV₁ o FVC); il primo passo dell'analisi è consistito pertanto nel rimuovere dalla variabilità totale quelle componenti causate dalle differenze tra soggetti. Le proporzioni di variabilità entro i soggetti per ognuna delle variabili dipendenti sono state considerate per ognuna delle variabili di esposizione che sono state poi stimate ed i risultati sono stati espressi come coefficienti di correlazione di Pearson. Per meglio illustrare la forza della relazione tra BHR ed inquinamento, la percentuale di cambiamento del BHR per un incremento di 10 unità in ogni inquinante sono state stimate con il relativo intervallo di confidenza al 95%: il livello di significatività era stato posto a 5%.

I grafici individuali del BHR verso la media per 24 ore di ognuno dei 4 inquinanti sono stati esaminati per ricercare la presenza di qualche eterogeneità nelle risposte. Veniva definito "rispondente" un soggetto che dimostrava un consistente incremento nel BHR a livelli di inquinamento crescenti, mentre "non rispondente" era chi non mostrava nessun tipo di relazione.

Il pacchetto statistico utilizzato per trattare i dati è stato GLIM 3.77 (Generalized Linear Interactive Model).

RISULTATI

I cambiamenti nell'ipersensibilità bronchiale sono risultati significativamente correlati con i cambiamenti nei livelli di SO₂, NO₂ e fumo di 24 ore, con la media di NO₂ e fumo di 48 ore e a ritardi di 24 ore per l'NO₂. L'effetto comunque è risultato piccolo, considerando un approssimativo 10% della variabilità entro-soggetti nelle visite sul BHR. Con un ritardo di 24 ore, l'inquinante è risultato associato anche con la misura del FVC (forced vital capacity = capacità essenziale sotto sforzo).

In conclusione, nei soggetti con asma, l'ipersensibilità bronchiale alla metacolina varia con i livelli di inquinamento atmosferico estivo. Questo suggerisce che i cambiamenti nelle infiammazioni delle vie respiratorie sono alla base dell'incremento della morbosità respiratoria nota per il suo accompagnare gli episodi di inquinamento.

CAPITOLO 2.

LO STUDIO SAVE1

2.1. INTRODUZIONE

Lo studio epidemiologico “SAVE1 – Traffico veicolare e salute nel comune di Padova” è nato nell’anno 2003 su proposta ed idea dell’ARPAV (Agenzia Regionale per la Prevenzione e Protezione Ambientale del Veneto). Si tratta di un’indagine epidemiologica di durata biennale avente lo scopo di studiare gli effetti a breve termine dell’inquinamento atmosferico in gruppi ad alto rischio. Per epidemiologia si intende, nella sua definizione più semplice, lo studio del come e del perché le malattie e tutti gli eventi legati alla salute sono diversamente distribuiti nelle popolazioni umane. È, in altre parole, la scienza che ha per oggetto il fenomeno dell’insorgenza delle malattie nelle popolazioni di essere umani, con particolare riguardo allo studio delle condizioni e dei fattori che le determinano²⁰. Lo scopo finale di uno studio epidemiologico è la prevenzione: descrivere la distribuzione delle malattie nella popolazione, capirne le cause e la storia sono operazioni rivolte ad ottenere soluzioni di tipo applicativo per il miglioramento dello stato di salute generale.²¹ Allo stesso modo, quindi, lo studio SAVE1 ha come scopo il fornire dati più solidi per

²⁰ P. Vineis, P. Duca, P. Pasquini, *Manuale di metodologia epidemiologica*, La Nuova Italia Scientifica, 1988, p. 7.

²¹ Cfr. E. Buiatti, F. Carnevale, M. Geddes, G. Maciocco, *Trattato di sanità pubblica*, La Nuova Italia Scientifica, 1993, p. 52.

un'inferenza causale tra inquinamento urbano da polveri (PM) e malattie cardiopolmonari, e quindi per la valutazione ed il management del rischio²².

Le principali sostanze inquinanti di cui si vuole studiare l'effetto su pazienti con patologie respiratorie e cardiache sono PM₁₀, PM_{2,5}, NO₂ (biossido di azoto o anidride nitrosa), SO₂ (biossido di zolfo o anidride solforosa) e O₃ (ozono).

L'organizzazione di questo progetto vede il coinvolgimento di tre diversi enti: l'ARPAV, l'Università degli Studi di Padova e l'ULSS n° 16. Il primo degli enti, l'ARPAV, promotore dello studio stesso, fornirà le rilevazioni periodiche degli inquinanti atmosferici PM₁₀, PM_{2,5} ed O₃. All'Università di Padova, partecipante allo studio con il Dipartimento di Medicina Ambientale e Sanità Pubblica, è affidata una molteplicità di compiti da svolgere in fasi diverse. La prima operazione consiste nel mettere a punto i questionari da sottoporre ai soggetti secondo criteri statistici ovvero nella forma più adatta alla successiva analisi (competenze di metodologia e tecnica della ricerca che acquisiscono gli statistici sociali nei loro corsi di studio). Un secondo compito attribuito al medesimo ente è quello di implementare la struttura dati atta ad archiviare i dati raccolti nell'intero corso dello studio SAVE1. La fase finale dello studio, ovvero quella dell'analisi statistica dei dati rilevati, richiede competenze di carattere epidemiologico e statistico: è quindi affidato all'unità statistica che lavora al Dipartimento di Medicina Ambientale e Sanità Pubblica dell'Università patavina il compito di verificare l'esistenza o meno di relazioni significative tra le diverse caratteristiche (variabili) rilevati sulle unità statistiche ed il fattore inquinamento. L'altro ente coinvolto nel progetto SAVE1 è l'ULSS n° 16 di Padova che si occupa di fornire i dati sanitari relativi ai soggetti malati da coinvolgere nello studio, quali le prescrizioni di farmaci, i dati anagrafici e le informazioni relative alle patologie avute, necessarie per un quadro clinico dei pazienti che prenderanno parte allo studio. Sotto la supervisione della dott.ssa Facin, facente parte dell'equipe di lavoro dello studio, il CED (Centro Elaborazione Dati) ha estrapolato dagli archivi i dati necessari alla definizione delle coorti di pazienti su cui il progetto opererà.

Lo stato d'avanzamento dello studio è graduale: è necessario infatti che tutte le persone che collaborano per lo studio SAVE1 abbiano una base conoscitiva

²² Protocollo di ricerca studio SAVE1. Studio prospettico in un sottogruppo di pazienti asmatici.

comune abbastanza ampia, tale da permettere una più facile discussione ed un confronto più proficuo di opinioni, condizione fondamentale per le decisioni da operare nel corso dello studio.

Due sono gli obiettivi in cui lo studio si scinde: il primo va a studiare l'associazione esistente tra inquinamento ed asma; il secondo filone del SAVE1 analizzerà la relazione tra inquinamento e cardiopatia. Da studi precedentemente fatti sull'inquinamento atmosferico, i soggetti più esposti a subire gli effetti negativi delle sostanze inquinanti sono risultati essere i pazienti sofferenti di patologie respiratorie, in particolare gli asmatici, e chi soffre di cardiopatia. Avendo quindi due diversi gruppi di pazienti, sono necessarie competenze cardiologiche e pneumologiche; lo studio sui pazienti asmatici sarà effettuato perciò da un'equipe di medici che lavorano nell'ambulatorio di Fisiopatologia Respiratoria dell'Ospedale di Padova. Per i cardiopatici sarà aperta in maniera più approfondita una collaborazione con un gruppo di cardiologi dell'Ospedale di Padova per la conduzione dello studio SAVE sui cardiopatici.

2.2 DISEGNO DELLO STUDIO

2.2.1. INTRODUZIONE

Prima di intraprendere uno studio epidemiologico occorre esplicitare il problema in esame e porsi chiaramente gli obiettivi, definire il disegno dello studio, identificare la base di popolazione a cui si far riferimento, specificare gli eventi (casi di malattia o altri eventi sanitari) che si intendono studiare, verificare le fonti informative, dimensionare lo studio stesso, considerare i costi anche in rapporto ad altre possibili soluzioni del problema²³. Si tratta quindi di compiere una serie di fasi che permettano di iniziare in maniera sicura lo studio, cercando di prevedere a priori tutte le casistiche ed i problemi che si

²³ E. Buiatti, F. Carnevale, M. Geddes, G. Maciocco, *Trattato di sanità pubblica*, La Nuova Italia Scientifica, 1993, pp. 528-529.

possono verificare in corso d'opera così da avere già a disposizione gli strumenti per affrontarli e risolverli. Questo complesso insieme di procedure prende il nome di *disegno di studio*. Si cercherà nel seguito di esplicitare tutte le fasi sopra esposte al fine di comprendere globalmente la progettazione dello studio.

Lo studio SAVE è uno studio di tipo analitico in quanto mira allo stabilire l'esistenza di un'associazione tra l'inquinamento, ovvero il fattore di esposizione, e gli eventi sanitari considerati cioè asma e cardiopatia. I risultati di questo tipo di studi servono all'inferenza ovvero sono estesi a tutta la popolazione da cui si è estratto il campione studiato²⁴.

Il SAVE1 è uno studio longitudinale in quanto i soggetti sottoposti a misurazioni ripetute per due anni: le misurazioni cliniche su di essi effettuate saranno messe in relazione con le rilevazioni compiute dall'ARPAV della sostanze inquinanti PM₁₀, PM_{2,5} NO₂ (biossido di azoto o anidride nitrosa), SO₂ (biossido di zolfo o anidride solforosa) ed O₃ (ozono).

Va chiarito poi un altro punto: in ambito epidemiologico non si parla di correlazione ma il rapporto causale tra due caratteri prende il nome di *associazione*. L'analisi consiste nello stabilire l'esistenza o meno di una relazione positiva o negativa tra la frequenza di un'esposizione (nel nostro caso l'esposizione agli inquinanti atmosferici) ed il verificarsi degli eventi in studio (riacutizzazioni di asma e cardiopatia). Nel caso in cui i dati raccolti confermino l'associazione tra le due variabili, il fattore di esposizione prende il nome di *determinante* dell'evento studiato²⁵.

Una volta determinata la popolazione di riferimento nei contenuti, nel tempo e nello spazio²⁶, l'epidemiologo deve stabilire, con un certo margine di discrezionalità ma sempre e comunque tenendo conto di quanto il background indica, i criteri ,ovvero le regole, secondo le quali selezionare dalla popolazione gli individui che saranno oggetto di studio. La numerosità ottimale della popolazione oggetto di studio viene stabilita tenendo in considerazione una molteplicità di fattori quali il costo fisso e per osservazione, la presenza di

²⁴ E. Buiatti, F. Carnevale, M. Geddes, G. Maciocco, *Trattato di sanità pubblica*, La Nuova Italia Scientifica, 1993, pp. 540-543.

²⁵ Cfr. E. Buiatti, F. Carnevale, M. Geddes, G. Maciocco, *Trattato di sanità pubblica*, La Nuova Italia Scientifica, 1993, pp. 529-533.

²⁶ L. Fabbris, *L'indagine campionaria. Metodi, disegni e tecniche di campionamento*, La Nuova Italia Scientifica, 1989, 2, p. 18.

molte variabili da rilevare, l'errore campionario che si intende tollerare e la varianza del fenomeno osservato. Ed è proprio da quest'ultimo valore che, con procedure adeguate di calcolo, si determina la cosiddetta "numerosità campionaria"; dal momento però che la variabilità dei fenomeni in studio non è noti a priori, è necessario ricavare questa informazioni o da studi pilota oppure da studi simili – per scopi e per popolazione di riferimento – effettuati precedentemente. Le operazioni compiute per la determinazione del numero di soggetti da sottoporre a studio allo studio verranno specificate nel seguito distintamente per asmatici e cardiopatici.

2.2.2. IL DISEGNO DELLO STUDIO SAVE1

Dopo aver illustrato brevemente in maniera teorica cosa significa pianificare e gestire un'indagine epidemiologica, in questo paragrafo saranno descritte le tappe operative già effettuate e quelle che verranno realizzate per lo studio SAVE1.

Tutte le informazioni necessarie per comprendere l'organizzazione del progetto sono contenute nel *protocollo di ricerca* cioè in quel documento che fornisce tutte le fasi operative di uno studio, descrivendole accuratamente anche a livello tecnico. Per lo studio SAVE1 i protocolli di ricerca sono sostanzialmente tre: un primo generico steso dall'ARPAV ed altri due specifici per i due filoni dello studio. Allo stato attuale sono disponibili il protocollo generale dello studio e quello per lo studio prospettico del sottogruppo (o campione) di pazienti asmatici. Lo scopo del protocollo generale è quello di presentare il disegno generale scientifico dello studio con relativa pianificazione per lo svolgimento e sviluppo della fase esecutiva del progetto e con una valorizzazione di massima dei costi²⁷. Il secondo documento invece entra nello specifico dello studio per quanto riguarda gli effetti dell'inquinamento atmosferico nel gruppo di asmatici. Dopo l'introduzione c'è un paragrafo il background; seguono lo scopo ed il disegno dettagliato dello

²⁷ M. Lotti, M. Vazzoler per l'ente ARPAV, Disegno generale dello studio SAVE1 , 9 giugno 2004, p. 3.

studio con la procedura e metodi di esecuzione delle varie fasi che ora verranno descritte. L'ultima breve parte riguarda l'analisi statistica con breve spiegazione del criterio di campionamento e un approssimativo accenno alle tecniche statistiche che verranno utilizzate per studiare i dati e le relazioni eventualmente esistenti tra essi. .

NUMEROSITÀ DELLE COORTI

I gruppi di soggetti da seguire per i due anni di durata dello studio SAVE saranno due: un primo gruppo di asmatici ed un secondo di soggetti affetti da patologie cardiache. Per la determinazione della numerosità dei due gruppi è prima necessario stabilire i criteri di eleggibilità degli individui: solo se rispondenti a caratteristiche predeterminate, i pazienti potranno essere inseriti nel progetto di studio.

In linea generale, la numerosità di un qualsiasi campione da studiare va determinata secondo formule matematiche che necessitano la conoscenza della variabilità della popolazione di riferimento o perché direttamente calcolata con un'indagine pilota (ovvero una sorta di pre-indagine che simula lo studio stesso al fine di perfezionarlo e di correggerne eventuali errori prima del suo inizio definitivo) oppure perché presa da studi precedenti, sul medesimo tema, trovati in letteratura.

Per la determinazione delle numerosità dei due gruppi, il calcolo è stato effettuato per gli asmatici ed è riportato nel relativo protocollo; per i cardiopatici invece questa fase e quelle ad essa inerenti sono rinviate.

La popolazione da cui, in linea teorica, si sarebbe dovuto estrarre il campione da sottoporre allo studio corrisponde ai soggetti, residenti nel Comune di Padova, di età compresa tra i 15 e i 44 anni che hanno ricevuto almeno 6 prescrizioni l'anno di farmaci broncodilatatori e beta-agonisti nel triennio 1999-2001. Per un approfondimento sulla determinazione di questi criteri di eleggibilità dei soggetti si rimanda alla lettura del capitolo 3, dedicato appunto ad illustrare la costruzione delle due coorti di soggetti. Una volta decisi quindi i criteri di eleggibilità dei soggetti, l'intenzione iniziale dell'equipe di lavoro era quella di selezionare un campione della coorte da sottoporre allo

studio. Poiché, però, dopo la selezione dal relativo archivio, la coorte è risultata essere composta di 131 soggetti, le scelte iniziali hanno dovuto subire delle modifiche che considerassero l'esiguità del numero di soggetti appartenenti alla popolazione di riferimento. Considerando, infatti, che si sarebbe potuta potenzialmente avere un'alta percentuale di rifiuti, si è scelto di estendere lo studio all'intera coorte e non ad un suo campione.

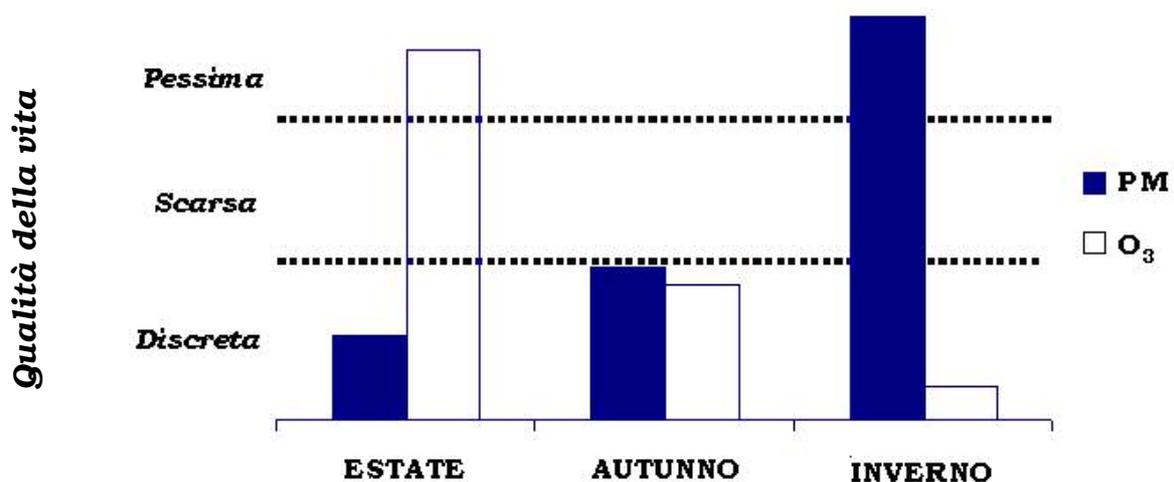
Per confermare questa scelta sono state utili anche altre iniziali considerazioni: dalla letteratura corrente e da alcuni studi ed esperienze di laboratorio del gruppo clinico dell'Università di Padova, è stata assunta come rilevante una differenza di concentrazioni di NO (monossido di azoto) espirato pari ad almeno 15 ppb: una situazione di questo tipo suggerisce una numerosità campionaria di 32 soggetti. Tale valore risulta sufficiente per respingere l'ipotesi nulla (H_0) di non effetto delle sostanze inquinanti sulla salute respiratoria degli asmatici, con una potenza (ovvero la probabilità di rifiutare in maniera corretta chiamata H_0 chiamata β) del 90% ed un livello di significatività (detto α che indica la probabilità di rifiutare l'ipotesi nulla quanto è vera) del 5%. Tenuto conto quindi della bassa numerosità della coorte, della percentuale di rifiuti che ipoteticamente si sarebbero potuti avere, di una proporzione di soggetti che durante gli studi longitudinali si perdono e della potenza desiderata per i test, si è ritenuto indispensabile contattare tutti i soggetti della coorte per arrivare ad una numerosità della popolazione sottoposta allo studio di circa 40 soggetti.

PROCEDURA DELLE VISITE PER GLI ASMATICI

Il protocollo SAVE1 per gli asmatici prevede lo svolgimento di 7 visite mediche da effettuarsi presso l'ambulatorio di Fisiopatologia respiratoria del Dipartimento di Medicina Ambientale e Sanità Pubblica dell'Ospedale Giustiniano di Padova. La prima visita, denominata **visita 0**, si è svolta nel mese di giugno 2004. Il periodo di follow-up dura 2 anni, periodo durante il quale i soggetti verranno sottoposti periodicamente a visite tra loro uguali: i periodi dell'anno individuati per l'effettuazione delle visite sono corrispondenti a livelli diversi di inquinamento atmosferico. Da studi effettuati, si sono rilevati 3 momenti nell'anno in cui i livelli di inquinamento da polveri (PM_{10} e $PM_{2.5}$) e

da ozono (O₃) si comportano in maniera differente: nel periodo invernale di gennaio-febbraio l'aria è caratterizzata da un alto livello di particolato ed uno basso di ozono, in estate, nel bimestre giugno-luglio, avviene il contrario e nel periodo settembre-ottobre abbiamo una situazione intermedia. Nel grafico sotto riportato sono mostrate le situazioni appena spiegate.

Grafico 1. Livelli di ozono e particolato corrispondenti ai periodi delle visite 1, 2, 3, 4, 5 e 6.



Per analizzare quindi gli effetti dell'inquinamento sulla patologia asmatica si è pensato di visitare i pazienti in questi periodi dell'anno, al fine di studiare la differenza presente nei diversi periodi nonché il diverso effetto di polveri ed ozono.

Verranno rilevati sintomi respiratori, funzionalità respiratoria ed alcuni biomarkers (o marcatori) polmonari ottenuti con metodi non invasivi (NO espirato, condensato espiratorio e reattività bronchiale).

Visita 0

Ai soggetti che hanno risposto affermativamente alla fase di reclutamento e sono stati quindi segnalati come partecipanti allo studio, è stato fissato l'appuntamento per la prima delle visite previste dal protocollo SAVE1. Si tratta delle visita 0 cioè di una visita informativa sullo scopo dello studio e

sulle sue fasi di realizzazione. In un secondo momento, la visita prevede la compilazione di un questionario che rileva la seguente serie di informazioni:

- dati anagrafici;
- dati personali: fumo attivo e passivo, abitazione, attività professionale prevalente (lavoro o studio), mezzo di trasporto abitualmente utilizzato, attività sportiva ed hobbies ed infine dati sugli animali domestici. Studi precedenti hanno rilevato l'importanza della conoscenza di informazioni riguardanti le abitudini di vita dei soggetti per poter svolgere analisi più approfondite e complete; nello studio SAVE1 questi dati fungeranno essenzialmente da informazioni utili ai medici per avere un quadro clinico completo dei pazienti;
- storia clinica ovvero informazioni su pregressi problemi ai diversi apparati/sistemi/organi del corpo;
- storia di allergia;
- storia di asma;
- farmaci assunti.

Il tutto si conclude con una classificazione dell'asma nelle sue 4 categorie usuali: lieve intermittente, lieve persistente, moderata persistente, grave persistente.

Nella visita 0 poi, ai pazienti viene consegnato, naturalmente unitamente alle istruzioni d'uso, il misuratore del PEF (picco di flusso espiratorio): si tratta di un piccolo strumento elettronico, chiamato Piko-1[®], su cui espirare per rilevare il livello del PEF. Ai soggetti è richiesto di effettuare due misurazioni al giorno, una il mattino ed una la sera per tre mesi in tutto l'anno: dal 15 giugno al 15 luglio, per 30 giorni a cavallo del bimestre settembre-ottobre e per altri 30 giorni nel periodo gennaio-febbraio. Tali misurazioni devono essere registrate manualmente in un semplice schema su cui ogni soggetto indica data, valore del PEF al mattino e valore del PEF la sera per ognuno dei 30 giorni previsti; poiché l'apparecchio memorizza le misurazioni effettuate, verrà verificata la congruenza dei dati riportati manualmente sullo schema con quelli registrati automaticamente. Sono queste misurazioni a fornire un monitoraggio costante del decorso della malattia²⁸. Ai soggetti partecipanti

²⁸ Cfr. Global initiative for asthma, <http://www.ginasthma.com>.

viene anche consegnato il diario clinico su cui, per gli stessi 30 giorni di misurazione del picco di flusso espiratorio, vanno segnalati i punteggi clinici di alcuni sintomi asmatici, punteggi farmacologici ed altre annotazioni essenziali dei giorni in cui si sono verificate assenze dal lavoro o scuola, spostamenti o ferie, malattie concomitanti e visite mediche. Al termine della visita viene fatto firmare il consenso informato e viene dato l'appuntamento per la successiva visita. Nel caso poi i medici lo ritengano opportuno, per verificare l'effettiva esistenza di asma o per poterla classificare con maggiore certezza in uno dei 4 livelli utilizzati e sopra riportati, è possibile che i soggetti vengano sottoposti a test diagnostici di funzionalità respiratoria.

Visite 1, 2, 3, 4, 5, 6

Come inizialmente spiegato, le 6 visite successive alla visita 0, vengono effettuate nei due anni del periodo di follow-up nei periodi previsti. Tali visite sono più complesse ed articolate della prima in quanto prevedono l'effettuazione di 3 tipi di esami necessari per rilevare i biomarkers polmonari oltre alla compilazione di 3 questionari.

Di seguito vengono illustrate tutte le componenti di queste visite.

Il questionario principale della visita rilevare le seguenti informazioni: farmaci assunti, sintomi provati nel periodo di riferimento e classificazione dell'asma secondo le 4 categorie usuali (utilizzate anche nel questionario della visita 0).

Il secondo semplice e breve questionario si chiama ACT (Asthma Control and Tracking) ed è utilizzato per rilevare i sintomi provati nelle ultime 4 settimane: si tratta di un questionario strutturato con 5 domande e per ogni domanda ci sono 5 modalità di risposta tra cui sceglierne una. Per ogni domanda va segnata solo una risposta; ad ogni modalità sono attribuiti due tipi di punteggio: un primo punteggio da 1 a 5 ed il secondo invece è binario (0 o 1). Al termine della compilazione vengono forniti due punteggi: il primo compreso tra 5 e 25 ed il secondo che va da 0 a 5. Entrambi i punteggi portano alla medesima classificazione per l'asma.

L'ultimo dei 3 questionari previsti per le visite 1,2, 3, 4, 5 e 6 è denominato S. George: si tratta di una serie domande necessarie a rilevare la qualità della

vita e la percezione della salute del paziente. Come per l'ACT, anche questo questionario restituisce dei punteggi (3) che permettono di stabilire appunto come ogni soggetto percepisce il proprio stato di salute.

Vengono poi effettuate le prove di funzionalità respiratoria con metacolina o con broncodilatatore in caso di broncoostruzione. Anzitutto viene eseguita una spirometria di base e volume espiratorio in un secondo (VEMS). La misurazione più alta di tre spirometrie (con al massimo il 5% di differenza tra queste) sarà registrata. Successivamente al paziente verranno fatte inalare dosi crescenti di metacolina; dopo ogni inalazione verrà eseguita una spirometria di controllo. Il test viene considerato positivo quando il VEMS del paziente scende del più del 20% del VEMS di base. La dose alla quale il test viene considerato positivo sarà registrata. Il test di provocazione bronchiale alla metacolina è usato per valutare l'ipersensibilità bronchiale. In caso di una riacutizzazione della malattia asmatica, l'ipersensibilità bronchiale aumenta e una riduzione del 20% del VEMS viene raggiunta dopo l'inalazione di una dose minore di metacolina. I pazienti con un VEMS inferiore al 20% del VEMS teorico non possono eseguire il test di provocazione bronchiale alla metacolina; in questo caso sarà eseguito un test di broncodilatazione dopo somministrazione di due puff di salbutamolo (200µg).

Per la raccolta del condensato viene chiesto ad ogni soggetto di respirare per un tempo di 15 minuti in un "tubo" attraverso un sistema chiamato pHTube™ exhaled breath collection system. Il paziente respira attraverso un kit monouso in cui l'aria viene raffreddata per condensarne l'acqua; il condensato raccolto viene poi diviso in 3 aliquote: una per la misura del pH, una per la misura degli isoprostani ed una di riserva. La prima aliquota viene immediatamente utilizzata per la misurazione del pH grazie ad un pH-metro con elettrodo appropriato. Prima della misurazione il campione verrà degassato con gas inerte (argon) per eliminare l'anidride carbonica e stabilizzare il pH. Il condensato rimanente viene congelato a temperatura -80°C ed una parte di questo viene poi utilizzata per la misura degli isoprostani con metodo immunoenzimatico (o radioimmunologico). Parte dei campioni verrà inviato a Siena per validare le misure di isoprostano con gas cromatografia-spettrometria di massa.

Un'altra misurazione viene effettuata con un singolo respiro attraverso un analizzatore collegato ad un computer (NIOX, Aerocrine): si tratta della misurazione dell'NO (ossido nitrico) per la quale verrà utilizzata la procedura suggerita dall'American Thoracic Society. Per ogni paziente sarà calcolata la media di tre misure della concentrazione di NO espressa in ppb²⁹.

È stato prima detto che nella visita 0 i pazienti ricevono il diario clinico e lo schema per il monitoraggio giornaliero del PEF: tali schede, compilate dai soggetti, in fase di visita 1, 2, 3, 4, 5 e 6 vengono raccolte e quelle nuove vengono consegnate per le informazioni da rilevare nel periodo successivo. Anche l'apparecchio per la misurazione del PEF deve essere portato ai medici per scaricarne i dati memorizzati e viene poi restituito con memoria vuota per le nuove misurazioni.

IL CAMPIONATORE INDIVIDUALE

Un elemento importante di questo studio, rispetto a precedenti studi effettuati sugli effetti dell'inquinamento atmosferico in gruppi di soggetti asmatici, è l'effettuazione di misurazioni individuali dei principali inquinanti. Il giorno prima delle visite 1, 2, 3, 4, 5 e 6, ogni soggetto dovrà presentarsi nella sede prestabilita per ritirare 3 strumenti necessari alla rilevazione del particolato PM₁₀, PM_{2,5} e dell'ozono O₃ presente nell'aria degli ambienti in cui il soggetto vive una giornata tipo. Gli apparecchi per la rilevazione delle polveri sono due pompe dotate di una "scatola" che registra i valori; a questa è attaccato un cavo su cui è posizionato un filtro che raccoglie la quantità di particolato presente nell'aria; l'estremità del cavo va posizionata in prossimità delle vie aeree. Per la misurazione dell'ozono, invece, il campionatore individuale è il "radiello": è un piccolo strumento di plastica da porre anch'esso in prossimità delle vie respiratorie, che rileva la concentrazione di ozono raccogliendolo sul tampone di cui è fornito. Le pompe, poiché in accensione generano del rumore costante, durante la notte possono essere tenute in una stanza diversa dalla camera da letto: è stato dimostrato, infatti, che la concentrazione di polveri all'interno di un'abitazione è abbastanza omogenea

²⁹ Protocollo di ricerca studio SAVE1. Studio prospettico in un sottogruppo di pazienti asmatici.

nei vari spazi ed è pertanto possibile non tenerla nella camera da letto. È consigliato anche ai soggetti di mettere queste due apparecchiature sotto carica elettrica durante la notte per non evitare che le batterie di cui sono dotate si scarichino durante la giornata, impedendo di avere un'informazione completa su un periodo di copertura di 24 ore. Questi strumenti di rilevazioni devono quindi essere tenuti dai soggetti per un'intera giornata e riconsegnati il giorno seguente quando si presentano per la visita.

CAPITOLO 3.

COSTRUZIONE DELLE COORTE

In questo capitolo vengono spiegati i procedimenti adottati per la costruzione della coorte degli asmatici e quanto finora fatto per la costruzione della coorte dei cardiopatici, illustrandone i relativi problemi emersi.

3.1. COSTRUZIONE DELLA COORTE DI ASMATICI

È prima necessario illustrare brevemente la classificazione dei farmaci denominata ATC ovvero la Classificazione Anatomica Terapeutica Chimica. Si tratta di un sistema d'identificazione dei farmaci curato dal Nordic Council on Medicine e dal WHO/OMS Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology di Uppsala (Svezia). Nel sistema ATC i farmaci sono suddivisi in diversi gruppi in rapporto all'organo bersaglio, al meccanismo d'azione e alle caratteristiche chimiche e terapeutiche del principio attivo che essi contengono; ciascun gruppo principale è suddiviso in 5 livelli gerarchici secondo lo schema sotto proposto³⁰.

³⁰ Cfr. <http://www.ianus.cineca.it/venus/monitor/sanita/farmaci/faradc.htm>

LIVELLO	CATEGORIA	contraddistinta da...
I	Gruppo anatomico principale	una lettera dell'alfabeto
II	Gruppo terapeutico principale	un numero di 2 cifre
III	Sottogruppo terapeutico	una lettera dell'alfabeto
IV	Sottogruppo chimico/terapeutico	una lettera dell'alfabeto
V	Sottogruppo chimico	un numero di 2 cifre specifico per ogni singola sostanza chimica

I 14 gruppi anatomici principali sono i seguenti:

- A apparato gastrointestinale e metabolismo
- B sangue ed organi emopoietici
- C sistema cardiovascolare
- D dermatologici
- G sistema genito-urinario ed ormoni sessuali
- H preparati ormonali sistemici, esclusi gli ormoni sessuali
- J antimicrobici generali per uso sistemico
- L farmaci antineoplastici ed immunosoppressori
- M sistema muscolo-scheletrico
- N sistema nervoso centrale
- P farmaci antiparassitari
- R sistema respiratorio
- S organi di senso
- V vari

Dal momento che i soggetti a cui siamo interessati sono malati d'asma, la categoria che andiamo ad esaminare è quella contraddistinta dalla lettera R: si tratta dei medicinali per la cura delle affezioni che colpiscono il sistema respiratorio.

- R01 preparati rinologici
- R02 preparati per il cavo faringeo
- R03 antiasmatici
- R05 preparati per la tosse e malattie da raffreddamento
- R06 antistaminici per uso sistematico
- R07 altri preparati per uso respiratorio

Per selezionare i soggetti da sottoporre allo studio, abbiamo considerato i farmaci per gli asmatici appartenenti quindi al gruppo terapeutico R03. In particolare abbiamo scelto di considerare le prescrizioni di farmaci broncodilatatori ed i beta-agonisti nei sottogruppi terapeutici contraddistinti dall'etichetta R03AC, R03AH e R03AK. Sono infatti questi i farmaci assunti dagli asmatici mentre altri medicinali appartenenti al gruppo R vengono prescritti a persone affette da patologie respiratorie in generale.

Dagli archivi elettronici, contenenti tutte le prescrizioni di farmaci, sono stati selezionate quelli appartenenti ai sottogruppi chimici/terapeutici sopra riportati. Di seguito è stata stesa una lista dei sottogruppi chimici d'interesse per la selezione della coorte degli asmatici per lo studio.

R03AC agonisti selettivi dei recettori beta 2 adrenergici

R03AC02 salbutamolo

R03AC03 terbutalina

R03AC04 fenoterolo

R03AC12 salmeterolo

R03AC13 formoterolo

R03AC14 clenbuterolo

R03AC16 procaterolo

R03AH associazioni di adrenergici

R03AK adrenergici ed altri antiasmatici

R03AK03 fenoterolo e altri antiasmatici

R03AK04 salbutamolo e altri antiasmatici

R03AK06 salmeterolo e altri antiasmatici

R03AK07*

R03AK49*

Tutti i dati su cui si è effettuata la selezione, in base alle prescrizioni di farmaci per asmatici, sono stati forniti dall'ULSS n°16 di Padova, in particolare dal suo C.E.D. (Centro Elaborazione Dati).

* i nomi sono assenti in quanto mancanti anche dal catalogo farmaci 2003

Per ogni anno, dal 1997 al 2002, era a disposizione un database contenente due tipologie di informazioni:

- dati anagrafici degli assistiti: codice sanitario, codice fiscale, sesso, data di nascita, residenza (attuale e precedente se diversa) di ogni soggetto;
- dati delle prescrizioni ricevute: codice della struttura erogante il farmaco (farmacia), codice del medico prescrivente, data di vendita per ogni prescrizione, ATC del farmaco prescritto (codice del farmaco), descrizione del farmaco (ovvero il suo nome completo), numero di confezioni per ogni prescrizione.

Naturalmente non tutte queste informazioni sono risultate utili per le analisi descrittive dei soggetti.

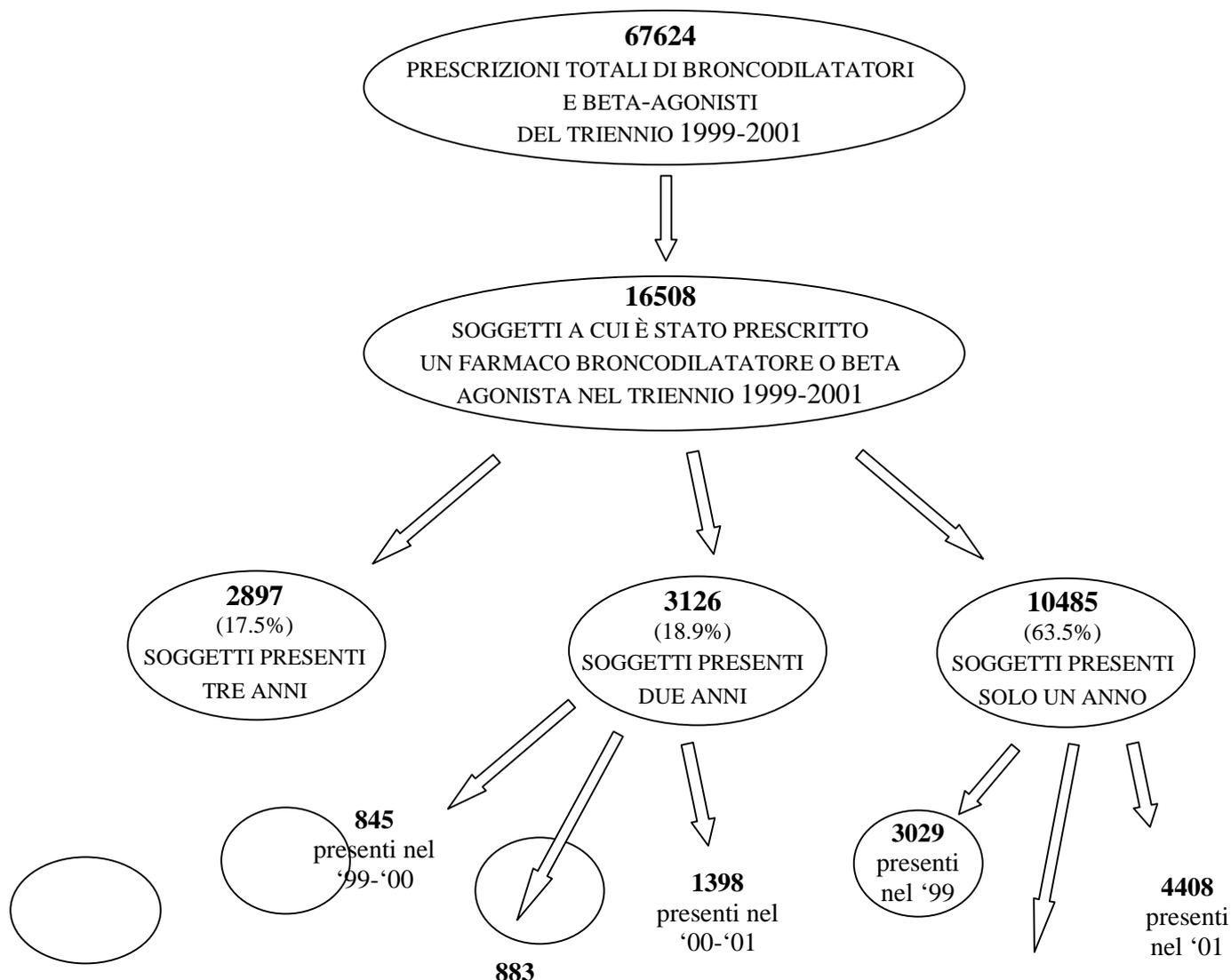
Per costruire la coorte dei soggetti da cui reclutare gli individui da sottoporre allo studio si è partiti dalle prescrizioni di farmaci broncodilatatori e β 2-agonisti.

Successivamente si è trattato di incrociare i dati dei diversi anni tra loro, arrivando a stabilire, attraverso il codice sanitario, dato che identifica univocamente ogni individuo, quali soggetti avevano ricevuto almeno una prescrizione dei farmaci sopra descritti.

Nella pagina seguente il grafico 1 mostra la distribuzione dei soggetti che hanno ricevuto almeno una prescrizione all'anno di farmaci broncodilatatori o beta-agonisti nel periodo 1999-2001.

Grafico 1.

**FLUSSO DEI SOGGETTI A CUI SONO STATI PRESCRITTI
BRONCODILATATORI E/O BETA AGONISTI NEL PERIODO 1999-2001**



Nel dettaglio è riportato nel grafico 3 il flusso per la costruzione della coorte di asmatici partendo dai 2897 soggetti presenti tutti e 3 gli anni, ovvero persone asmatiche a cui sono stati prescritti farmaci della tipologia suddetta almeno una volta l'anno nel periodo 1999-2001. È stato scelto questo triennio per la selezione della coorte perché era quello per cui erano disponibili un maggior numero di informazioni e soprattutto perché questi dati erano migliori (ovvero con meno errori) e più completi.

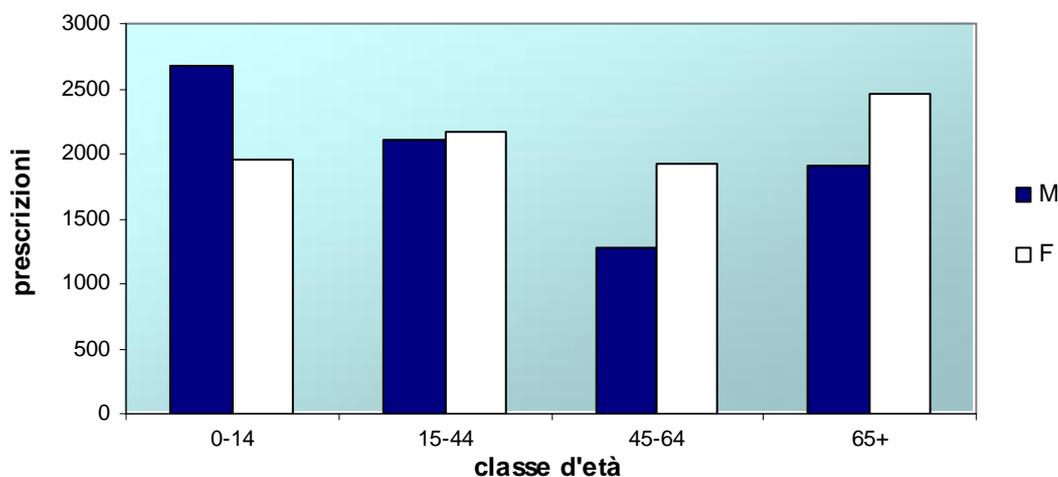
Per selezionare gli individui della coorte è stato necessario restringere la scelta anche secondo l'età. La tabella sotto riportata mostra la distribuzione

per classi d'età dei soggetti presenti nel triennio considerato. L'età è stata calcolata come differenza tra la data della prima prescrizione, ovvero la prima data in cui ogni soggetto compare nel database, e la data di nascita.

Tabella 1. Distribuzione per sesso ed età dei soggetti asmatici a cui è stato prescritto almeno un broncodilatatore o beta-agonista tra il 1999 e il 2001

sesso	classi d'età				Tot.	%
	0 - 14	15 - 44	45 - 64	65 +		
M	2.680	2.108	1.284	1.914	7.986	48,38%
F	1.961	2.171	1.924	2.466	8.522	51,62%
Tot.	4.641	4.279	3.208	4.380	16.508	
%	28,11%	25,92%	19,43%	26,53%		

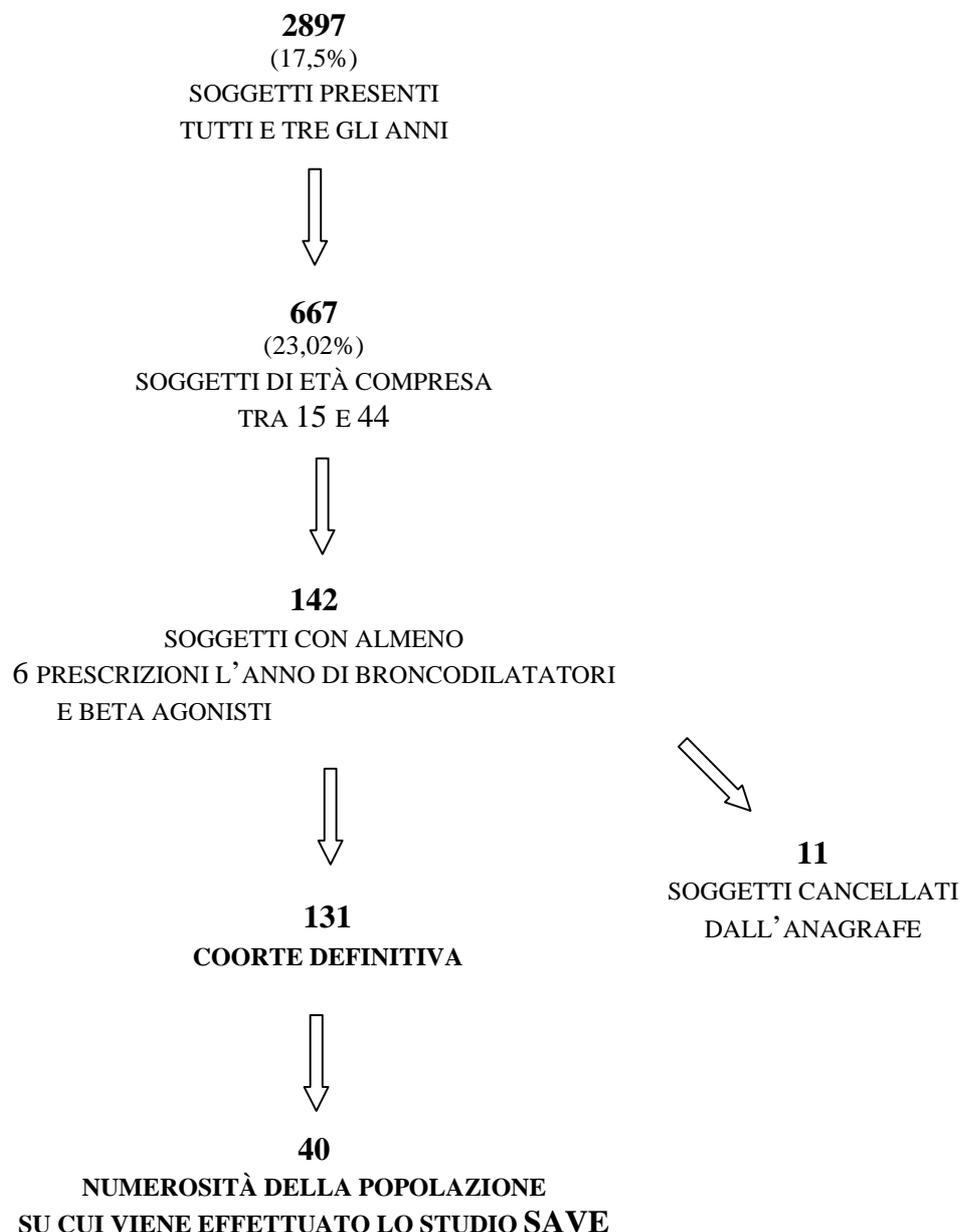
Grafico 2. Istogramma della distribuzione per sesso ed età dei soggetti asmatici a cui è stato prescritto almeno un broncodilatatore o beta-agonista tra il 1999 e il 2001



La classe d'età da cui verranno scelti i soggetti facenti parte della coorte è quella che va dai 15 ai 44 anni: si tratta infatti della classe in cui la numerosità di casi è piuttosto elevata e molto simile per i due sessi. Inoltre effettuare lo studio su età pediatrica oppure adulta avanzata non rientra nello scopo dello studio: la classe d'età 15-44 risulta quella centrale della popolazione, con alte frequenze e con un numero equilibrato di casi tra i due sessi.

Grafico 3.

FLUSSO DI COSTRUZIONE DELLA COORTE DI ASMATICI



La coorte definitiva quindi è formata da 131 soggetti asmatici residenti nel Comune di Padova ai quali sono stati prescritti almeno 6 farmaci broncodilatatori o beta-agonisti per ogni anno del triennio 1999-2001.

Questi soggetti, come verrà descritto nel capitolo 5, saranno sottoposti alla fase di reclutamento al fine di selezionare un campione di circa 35 persone da sottoporre ad osservazione per i due anni di durata dello studio SAVE.

3.2. COSTRUZIONE DELLA COORTE DI CARDIOPATICI

Questo breve paragrafo tratterà delle fasi finora realizzate per la costruzione della coorte di cardiopatici su cui verrà effettuato lo studio SAVE1. La parte dello studio riguardante i cardiopatici partirà in un periodo successivo rispetto allo studio sugli asmatici dal momento che la definizione della coorte di soggetti da cui estrarre il campione per lo studio è ancora in sospeso.

L'idea di base è, anche in questo caso, quella di partire dalle prescrizioni di farmaci e da qui individuare un gruppo di soggetti che, per il medesimo triennio considerato per gli asmatici (anni 1999, 2000 e 2001), abbia ricevuto per ogni anno almeno una prescrizione di medicinali per cardiopatici.

I farmaci presi in considerazione per i malati di patologie cardiache appartengono al gruppo anatomico principale contraddistinto dalla lettera C (farmaci per sistema cardiovascolare). I gruppi terapeutici principali appartenenti a questa categoria sono i seguenti:

- C01 terapia cardiaca
- C02 antipertensivi
- C03 diuretici
- C04 vasodilatatori periferici
- C05 vasoprotettori
- C07 betabloccanti
- C08 calcioagonisti
- C09 sostanze ad azione sul sistema renina-angiotensina

Volendo studiare l'effetto dell'inquinamento atmosferico in particolare nei cardiopatici ischemici, i medicinali su cui fare la selezione sono i nitroderivati di codice C01DA. Tra tutti gli appartenenti a questa categoria si è preso in considerazione il sottogruppo chimico/terapeutico dei vasodilatatori e, tra questi, il sottogruppo chimico dei nitrati organici.

C01D vasodilatatori usati nelle malattie cardiache

C01DA	nitrati organici
C01DA02	nitroglicerina
C01DA05	pentaeritritile tetranitrato
C01DA08	isosorbide dinitrato
C01DA13	eritritile tetranitrato
C01DA14	isosorbide mononitrato
C01DA38	tenitramina

Una volta stabilito che la selezione dei soggetti dagli archivi elettronici con tutte le prescrizioni rispondesse alla condizione di estrarre soggetti con prescrizioni di nitroderivati (ovvero farmaci inclusi nel sottogruppo chimico/terapeutico C01DA), si sono riscontrate delle anomalie nelle frequenze delle prescrizioni passando da un anno all'altro. Una prima proposta avanzata dai cardiologi che collaborano allo studio SAVE, e che si occuperanno della stesura del protocollo del progetto per quanto riguarda lo studio dei cardiopatici, suggeriva di considerare come farmaco per la selezione dei soggetti il Carvasin 50 in compresse sublinguali da 5 mg.

Come mostra la tabella 2 sotto proposta, passando dal 2000 al 2001, le prescrizioni di nitroderivati hanno subito un incremento generalizzato dovuto però essenzialmente ad un aumento di 5 volte dei farmaci classificati come isosorbide dinitrato di codice C01DA08.

Tabella 2. Frequenza delle prescrizioni di nitrati organici nel Comune di Padova negli anni dal 1999 al 2002.

	1999	2000	2001	2002
C01DA02	18.656	19.376	21.043	21.611
C01DA05	5	10	16	3
C01DA08	305	297	1.635	1.301
C01DA13	13	1	0	0
C01DA14	10.457	9.919	10.024	9.230
Tot.	29.436	29.603	32.718	32.145

Va specificato che l'ultimo sottogruppo chimico non è stato preso in considerazione dal momento che la frequenza delle prescrizioni per i farmaci con ACT corrispondente a C01DA38 era irrisoria e quindi trascurabile.

Osservando la tabella 3 abbiamo la conferma del fenomeno sopra rilevato: la numerosità dei farmaci inseriti nella categoria considerata, mantenuti stabili dal 1999 al 2000, nell'anno 2001, per il sottogruppo C01DA08, sono più che raddoppiati. Questo fatto potrebbe essere letto come un'avvenuta immissione nel mercato farmaceutico di nuovi medicinali di codice ATC pari a C01DA08.

Tabella 3. Frequenza dei nomi dei farmaci appartenenti ai 5 sottogruppi chimici dei nitrati organici.

	1999	2000	2001
C01DA02	848	838	964
C01DA05	9	8	15
C01DA08	331	340	770
C01DA13	19	5	0
C01DA14	753	757	820
Tot.	1.960	1.948	2.569

La tabella 4 focalizza l'attenzione sul farmaco Carvasin sublinguale, riportandone il numero di prescrizioni e di soggetti a cui il farmaco è stato prescritto per ognuno degli anni considerati.

Tabella 4. Frequenza delle prescrizioni e dei soggetti a cui è stato prescritto il farmaco Carvasin 50 in compresse sublinguali da 5 mg.

	1999	2000	2001
prescrizioni	154	167	1504
soggetti	105	112	1211

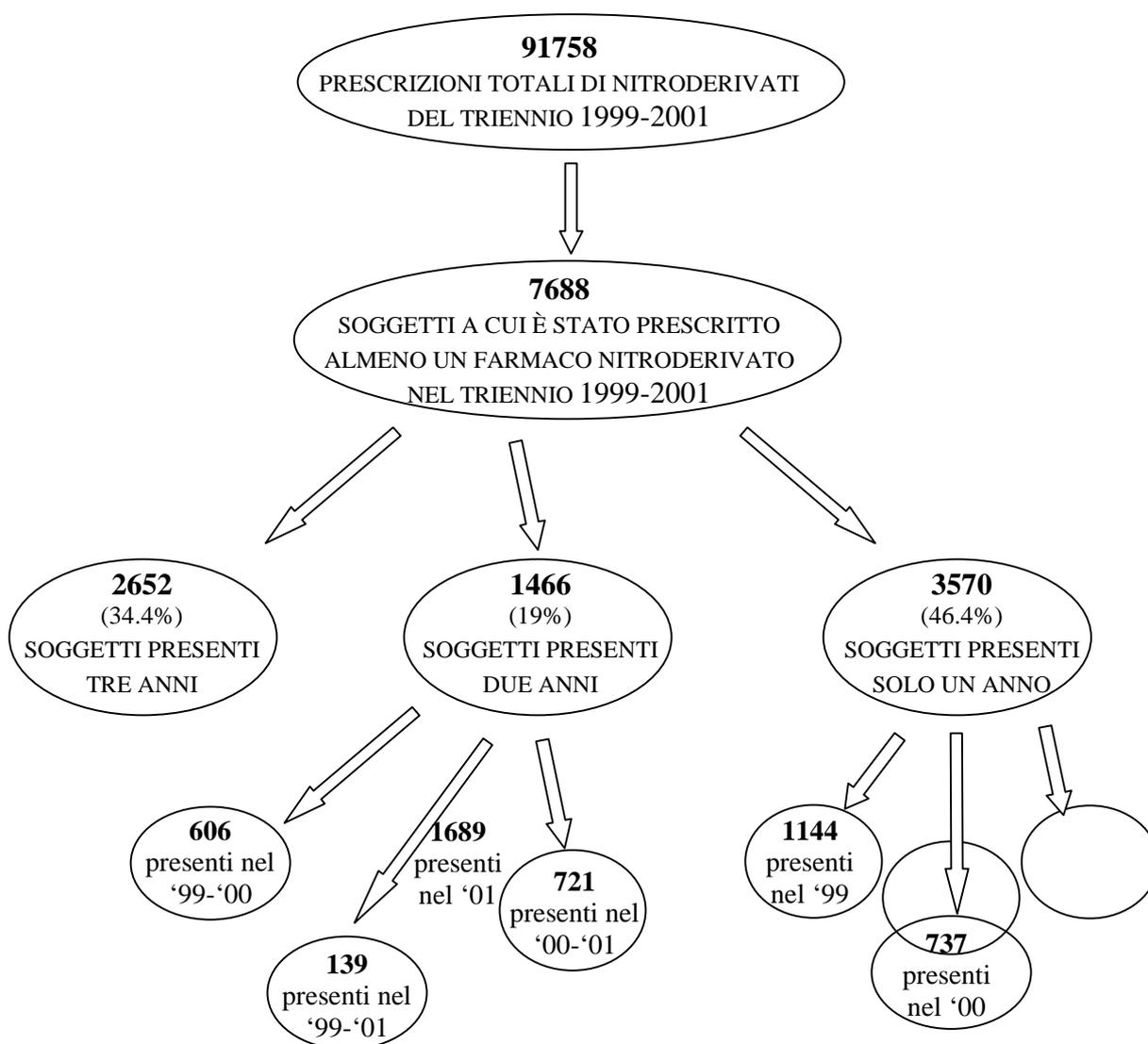
Ancora una volta la grande differenza di valori passando dal 2000 al 2001 è evidente in termini di soggetti cardiopatici riceventi prescrizioni di Carvasin e, quindi, anche in termini di prescrizioni stesse.

L'ipotesi che si era fatta di considerare i soggetti che avessero prescrizioni solamente per questo farmaco è stata scartata: in particolare per i primi 2 anni del triennio considerato, data anche la bassa numerosità, i soggetti rispondenti a questa caratteristica risultavano praticamente inesistenti. È stata pertanto fatta una selezione (utilizzando lo strumento query dell'applicativo Microsoft Access®) dei pazienti che hanno ricevuto almeno una

prescrizione di Carvasin negli anni considerati ed i risultati sono quelli mostrati nella tabella 4. Resta quindi inspiegato questo aumento improvviso di prescrizioni: su questo si sta ora lavorando per cercare di dare una spiegazione e per trovare quindi dei nuovi criteri di eleggibilità al fine di poter costruire la coorte di cardiopatici che servirà per far partire lo studio essi riguardante.

Grafico 4.

FLUSSO DEI SOGGETTI A CUI SONO STATI PRESCRITTI NITRODERIVATI NEL PERIODO 1999-2001



I risultati delle prime selezioni, che hanno portato a considerare cardiopatici con almeno una prescrizione di farmaci nitroderivati nel triennio 1999-2001 e

che rimangono fissati, sono stati riassunti nello schema sopra riportato, proprio come è stato proposto per gli asmatici nel precedente paragrafo.

Una volta definiti i farmaci prescritti per la selezione dei soggetti e l'eventuale valore discriminante (6 prescrizioni, nel caso degli asmatici), sarà necessario decidere la/le classe/i d'età da considerare. Verranno svolte le opportune interrogazioni al database creando tabelle ad hoc che descrivono la popolazione di riferimento in modo poi da scegliere quale sarà effettivamente la coorte da cui partire per selezionare il campione su cui sarà realizzato lo studio SAVE1.

Una volta verificata accuratamente l'anomalia negli archivi del CED da parte degli operatori che lavorano presso questo ufficio, una possibilità per risolvere il problema potrebbe essere quella di considerare un triennio diverso da quello degli asmatici. Se, ad esempio, nel 2003 i dati delle prescrizioni di nitroderivati mantengono l'andamento dei due anni precedenti, si potrebbe pensare di considerare per l'estrazione della coorte il triennio 2001-2003.

CAPITOLO 4.

L'ARCHIVIO ELETTRONICO

4.1. INTRODUZIONE

Come anche il titolo di questo trattato dice, per archiviare i dati di questa indagine epidemiologica si stanno utilizzando e si utilizzeranno archivi elettronici altrimenti detti **database**. Il programma applicativo che è stato utilizzato per creare la struttura in cui salvare tutti i dati raccolti è Microsoft Access®.

Per spiegare come è strutturato il database saranno riportate le immagini delle maschere, ovvero delle interfacce grafiche che l'utente utilizza per imputare i dati. Sono riportate anche tutte le tabelle associate alle maschere con i nomi assegnati nel database ai vari dati, una loro descrizione e la tipologia di dati da inserire, ovvero quello che tecnicamente è chiamato *dominio* del dato.

Si rende qui necessaria una premessa: le tabelle e le relative maschere sotto riportate potranno subire modifiche nel corso dello studio per eventuali adattamenti alle esigenze che potrebbero emergere.

4.2. RECLUTAMENTO

Per la fase del reclutamento, il database prevede una sola tabella associata ad una maschera. Di seguito sono riportati entrambi gli oggetti.

campo	descrizione	tipo dato
num	numero casuale associato al paziente	numerico, intero
csan	codice sanitario del paziente	numerico, precisione doppia
nome	nome del paziente	testo, 50 caratteri
cognome	cognome del paziente	testo, 50 caratteri
partecipa	partecipazione del paziente allo studio <i>valori:</i> sì / no / non trovato	casella combinata
fumatore	indica se il paziente è fumatore attivo o meno	sì / no
num_sigarette	numero di sigarette fumate al giorno (attivo solo se il paziente è fumatore)	numerico, intero
esclusione	motivo per cui il paziente non partecipa (attivo solo se il paziente non partecipa) <i>valori:</i> attività lavorativa / fumatore / altre malattie / non compliance / rifiuta / altro	testo, 25 caratteri
specificata	specifica il motivo di esclusione nei casi previsti (attivo solo se il motivo di esclusione è pari a attività lavorativa, altre malattie, altro)	testo, 50 caratteri
data_app	data dell'appuntamento per la visita 0 (attivo solo se il paziente partecipa)	data/ora
ora_app	ora dell'appuntamento per la visita 0 (attivo solo se il paziente partecipa)	data/ora
note	annotazioni varie	testo, 250 caratteri

La maschera sotto riportata è quella proposta di default: impostando infatti sull'opzione "sì" la risposta alla partecipazione allo studio, i campi riguardanti i motivi di esclusione si disattivano e rimangono attivi i campi per la data e l'ora dell'appuntamento dove annotare appunto il giorno in cui il soggetto effettuerà la visita 0. Nel caso in cui il soggetto decida di non partecipare allo studio, sono i campi riguardanti l'appuntamento a disattivarsi e diventano attivi il motivo di esclusione e la specificazione (quando necessario). L'opzione "non

trovato” comprende i casi di errato numero telefonico e di non risposta al telefono: in questi casi resta attivo solamente il campo annotazioni.

The screenshot shows a software window titled "Reclutamento" with a patient number field set to "0". The form contains the following fields and options:

- Codice sanitario**: text input field.
- Nome**: text input field.
- Cognome**: text input field.
- Partecipazione allo studio**: radio buttons for "si" (selected), "no", and "non trovato".
- Fumatore**: checkbox.
- numero di sigarette fumate al giorno**: text input field.
- Motivo di esclusione**: dropdown menu and a larger text area labeled "specificare".
- Data appuntamento**: text input field.
- Ora appuntamento**: text input field.
- Note**: large text area.

At the bottom, there is a record navigation bar showing "Record: 1 di 1" with navigation icons.

4.3. VISITA 0

Per la visita 0, l'archivio dedicato risulta più complesso prevedendo 5 tabelle e 15 maschere. Pur trattandosi di registrare informazioni presenti tutte nel medesimo questionario, si è preferito scindere questi dati in più tabelle al fine di una gestione più agevole delle tabelle.

Potendo suddividere il questionario in 5 aree, sono state create appunto 5 tabelle corrispondenti.

Riportiamo schematicamente l'associazione tra le parti del questionario, il nome della relativa tabella e della maschere utilizzate nel database.

Sezione del questionario	Tabella	Maschere associate
Dati anagrafici	Visita0_tab_anagrafe	vis0_anagrafe
Dati personali	Visita0_tab_datiPersonali	vis0_fumo fumoPassivo_casa fumoPassivo_lavoro vis0_casa vis0_professione lavoro scuola vis0_trasporto+hobbies+animali
Storia clinica	Visita0_tab_storiaClinica	vis0_storia_clinica
Storia di allergia	Visita0_tab_storiaAllergia	vis0_storia_allergia
Storia di asma	Visita0_tab_storiaAsma	vis0_asma_generale vis0_asma_sintomi vis0_asma_farmaci

La quindicesima maschera, non inserita nello schema sovrastante, funziona da "introduzione" per l'inserimento dati. Per capire più facilmente il funzionamento di questo oggetto, ne riportiamo sotto un'immagine esemplificatrice.



Di seguito vengono mostrate le tabelle con le maschere Access associate secondo lo schema sopra riportato.

Visita0_tab_anagrafe

Come dice il nome stesso, tabella e maschera servono ad inserire informazioni anagrafiche dei soggetti facenti parte del campione.

campo	descrizione	tipo dato
csan	codice sanitario del paziente	numerico, precisione doppia
nome	nome del paziente	testo, 50 caratteri
cognome	cognome del paziente	testo, 50 caratteri
sex	sex del paziente	testo, 1 carattere (M, F)
dnasc	data di nascita del paziente	data/ora
eta	età del paziente	numerico, intero
razza	etnia del paziente <i>valori:</i> caucasica / nera / orientale / indiana/asiatica	casella combinata
indirizzo1	primo indirizzo del paziente	testo, 200 caratteri
indirizzo2	secondo eventuale recapito del paziente	testo, 200 caratteri
telefono	numero telefonico del paziente	testo, 50 caratteri

The screenshot shows a window titled "Anagrafe" with a standard Windows-style title bar. The main content area is titled "DATI ANAGRAFICI" and contains a form with the following fields and controls:

- Codice sanitario:** A single-line text input field.
- Nome:** A single-line text input field.
- Cognome:** A single-line text input field.
- Sex:** Two radio buttons labeled "M" and "F".
- Data di nascita:** A date input field.
- Età:** A single-line text input field.
- Razza:** A dropdown menu.
- Indirizzo abitazione:** A large multi-line text input area.
- Indirizzo lavoro/scuola:** A large multi-line text input area.
- Telefono:** A single-line text input field.

At the bottom of the window, there is a record navigation bar with the text "Record: 1 di 1" and several navigation icons (back, forward, search, etc.). A small icon with a plus sign is located in the bottom right corner of the form area.

Visita0_tab_datiPersonali

campo	descrizione	tipo dato
csan	codice sanitario del paziente	numerico, precisione doppia
fumo	paziente non fumatore o ex-fumatore	testo, 15 caratteri
ex_da_x_anni	da quanti anni il paziente non fuma più	numerico, intero
ex_sigarette_giorno	sigarette fumate al giorno	numerico, intero
ex_fumatore_per_x_anni	per quanti anni è stato fumatore	numerico, intero
sigarette_giorno	sigarette fumate al giorno	numerico, intero
fumatore_da_x_anni	da quanti anni è fumatore	numerico, intero
fumoPassivo_casa	indica se il paziente ha vissuto con fumatori	sì / no
fp_casa_da1	età da cui il paziente è stato esposto a fumo passivo in casa	numerico, intero
fp_casa_a1	età fino a cui il paziente è stato esposto a fumo passivo in casa	numerico, intero
fp_casa_week1	ore di esposizione a fumo passivo in casa durante la settimana	numerico, intero
fp_casa_weekend1	ore di esposizione a fumo passivo in casa durante il fine settimana	numerico, intero
<i>i precedenti 4 campi sono ripetuti per 4 volte per rilevare periodi diversi e non consecutivi di esposizione: l'identificazione avviene con la cifra ultimo carattere del nome del campo</i>		
fumoPassivo_lavoro	indica se il paziente ha vissuto con fumatori	sì / no
fp_lavoro_da1	età da cui il paziente è stato esposto a fumo passivo al lavoro	numerico, intero
fp_lavoro_a1	età fino a cui il paziente è stato esposto a fumo passivo al lavoro	numerico, intero
fp_lavoro_ore1	ore di esposizione a fumo passivo al lavoro	numerico, intero
fp_lavoro_ambiente1	descrizione dell'ambiente lavorativo valori: 1 = molto fumoso / 2 = mediamente fumoso / 3 = poco fumoso	numerico, byte
<i>i precedenti 4 campi sono ripetuti per 4 volte per rilevare periodi diversi e non consecutivi di esposizione: l'identificazione avviene con la cifra ultimo carattere del nome del campo</i>		
casa	descrizione del tipo di abitazione valori: appartamento / casa	testo, 15 caratteri
giardino	presenza o meno del giardino	sì / no
residenti	numero di residenti nell'abitazione	numerico, intero

stanze_letto	numero di stanza da letto dell'abitazione	numerico, intero
finestre	numero di finestre dell'abitazione	numerico, intero lungo
tipo_finestre	tipo di finestre	testo, 50 caratteri
stanza_più_abitata	stanza più abitata della casa	testo, 30 caratteri
tipo_riscaldamento	tipo di riscaldamento	testo, 50 caratteri
ricambio_aria	indica se c'è o meno il ricambio naturale d'aria	sì / no
n_ricambi_aria_giorno	numero di ricambi d'aria effettuati al giorno (attivo se c'è ricambio naturale d'aria)	numerico, intero
quando_ricambio_aria	momento della giornata in cui avviene il ricambio d'aria (attivo se c'è ricambio naturale d'aria) <i>valori: mattina / pomeriggio / sera</i>	casella combinata
freq_pulizie	frequenza con cui si effettuano le pulizie	testo, 50 caratteri
condizionatore	presenza del condizionatore	sì / no
ventilatore	presenza del ventilatore	sì / no
professione	indica se il paziente lavora o studia	testo, 15 caratteri
lavoro1	tipo di professione esercitata	testo, 50 caratteri
lavoro_da1	quando il paziente ha iniziato a svolgere la professione sopra indicata	testo, 30 caratteri
lavoro_a1	quando il paziente ha terminato di svolgere la professione sopra indicata	testo, 30 caratteri
note_lavoro1	note relative all'ambiente lavorativo della professione sopra indicata	testo, 200 caratteri
<i>i precedenti 4 campi sono ripetuti per 4 volte per rilevare cambi di lavoro significativamente diversi: l'identificazione avviene con la cifra ultimo carattere del nome del campo</i>		
scuola	tipo di scuola frequentata dal paziente	testo, 50 caratteri
specificazione_scuola	specificazione della scuola con tipologia non prevista (attivo solo se il tipo di scuola indicata è altro)	testo, 100 caratteri
alunni_aula	numero di studenti per classe	numerico, intero
esposizione_aula	tipo di esposizione dell'aula <i>valori: si affaccia ad un giardino / si affaccia ad una strada esposta a traffico veicolare / altro</i>	casella combinata
specificazione_aula	specificazione il tipo di esposizione se diversa da quelle proposte (attivo solo se l'esposizione indicata è altro)	testo, 100 caratteri

mezzo_trasporto	mezzo di trasporto utilizzato abitualmente per spostarsi dall'abitazione	testo, 50 caratteri
hobby_tipo1	tipo di hobby o attività sportiva praticati dal paziente	testo, 50 caratteri
hobby_luogo1	luogo in cui il paziente pratica l'hobby o l'attività sportiva	testo, 50 caratteri
hobby_freq1	frequenza con cui il paziente pratica l'hobby o l'attività sportiva	testo, 50 caratteri
<i>i precedenti 3 campi sono ripetuti per 3 volte per rilevare diversi hobbies o attività sportive praticate dal paziente: l'identificazione avviene con la cifra ultimo carattere del nome del campo</i>		
animale_tipo1	tipo di animale che vive con il paziente	testo, 50 caratteri
animale_num1	numero di animali del tipo sopra specificato	numerico, intero
animale_in_casa1	indica se gli animali entrano o meno in casa	sì / no
<i>i precedenti 3 campi sono ripetuti per 3 volte per rilevare gli animali in possesso del paziente: l'identificazione avviene con la cifra ultimo carattere del nome del campo</i>		

FUMO
_ □ ×

FUMO

Codice sanitario

non fumatore
 ex fumatore
 fumatore

Ex-fumatore ha smesso di fumare anni fa
fumava sigarette al giorno
è stato fumatore per anni

Fumatore fuma sigarette al giorno
è fumatore da anni

FUMO PASSIVO IN CASA

Ha mai vissuto con un fumatore che fumava in sua presenza?

specifica periodo e ore di esposizione a fumo passivo in casa

FUMO PASSIVO AL LAVORO

Ha mai lavorato in un ambiente chiuso dove altre persone fumavano?

specifica periodo e ore di esposizione a fumo passivo al lavoro

Record: di 1

In questa prima maschera vanno inseriti i dati relativi al fumo attivo, per i soggetti ex-fumatori, e quelli relativi al fumo passivo. Premendo i due pulsanti con il disegno degli occhiali, si aprono due finestre necessarie a specificare l'esposizione al fumo passivo in casa ed al lavoro. Le figure che seguono riguardano appunto queste due maschere.

Fumo passivo in casa

Periodo di esposizione a fumo passivo in casa		Ore di esposizione a fumo passivo in casa	
da (età)	a (età)	nella settimana	nel fine settimana
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Record: 1 di 1

Fumo passivo al lavoro

Periodo di esposizione a fumo passivo al lavoro		Ore di esposizione a fumo passivo al lavoro	Descrizione ambiente lavorativo
da (età)	a (età)		1 = molto fumoso 2 = mediamente fumoso 3 = poco fumoso
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Record: 1 di 1

Andando avanti con l'apposito bottone, si apre la finestra relativa alle informazioni sull'abitazione.

Da studi precedenti queste informazioni sono risultate essere utili per stabilire il livello di inquinamento indoor a cui sono sottoposti i soggetti. Si tratta di dati il cui scopo è quello di fornire un quadro clinico e descrittivo della situazione del paziente il più completo possibile; non verranno utilizzati nell'analisi dell'esistenza di associazione con il livello di inquinamento atmosferico.

The screenshot shows a software window titled "Abitazione" (Residence) with a standard Windows-style title bar. The main content area is titled "ABITAZIONE" and contains the following fields and controls:

- Tipo di abitazione:** Radio buttons for "appartamento" (selected) and "casa".
- Giardino:** A checked checkbox.
- N° di residenti:** A text input field.
- N° di stanze da letto:** A text input field.
- N° di finestre:** A text input field.
- Tipo di finestre:** A wide text input field.
- Stanza più abitata dalla famiglia:** A text input field.
- Tipo di riscaldamento:** A text input field.
- Ricambio d'aria naturale:** A checked checkbox.
- N° di ricambi d'aria al giorno:** A text input field.
- Momento della giornata:** A dropdown menu.
- Frequenza pulizie domestiche:** A text input field.
- Condizionatore:** A checked checkbox.
- Ventilatore:** A checked checkbox.

At the bottom right of the form area are two arrow buttons (left and right). At the bottom of the window is a record navigation bar with the text "Record: 1 di 1" and standard navigation icons (back, forward, search, etc.).

I dati personali successivamente richiesti riguardano l'attività professionale del soggetto: l'utente è chiamato a segnare se l'attività prevalente del soggetto è quella lavorativa o di studente.



Una volta stabilito se il soggetto lavora o studia, l'utilizzatore del database preme il relativo pulsante per specificare alcune informazioni riguardanti le diverse attività lavorative svolte o, nel caso di studenti, il tipo di scuola e l'esposizione delle aule in cui segue le lezioni.



Nel caso in cui il paziente sia lavoratore, la maschera presenta una sorta di tabella in cui inserire le ultime esperienze lavorative, significativamente differenti, che il soggetto ha vissuto.

Attività professionale : scuola

Tipo di scuola

scuola media superiore

università

master o corsi post-laurea

altro

specificare

N° studenti per classe

Esposizione dell'aula

specificare

Record: di 1

L'ultima maschera raccoglie informazioni di tipo diverso che, per evitare sprechi di memoria, sono state aggregate in un'unica finestra.

Si tratta di informazioni riguardanti il mezzo di trasporto abitualmente utilizzato, le attività sportive o gli hobbies coltivati dai soggetti e la presenza di animali domestici in casa. Riguardo a questi ultimi, studi precedenti mostrano un effetto negativo della presenza di animali domestici che entrano in casa sulle manifestazioni di patologie respiratorie: in particolare infatti questo fatto influisce sugli allergeni.

Altri dati personali

ALTRI DATI PERSONALI

MEZZO DI TRASPORTO ABITUALE

Mezzo di trasporto utilizzato abitualmente per spostarsi dall'abitazione

ATTIVITA' SPORTIVA E/O HOBBIES

tipo	luogo	frequenza
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

ANIMALI DOMESTICI

tipo	n°	entra/entrano in casa
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>

Record: 1 di 1

Visita0_tab_storiaClinica

Come scritto nello schema iniziale, per la sezione del questionario della visita 0 sulla storia clinica è stata costruita un'unica maschera dove inserire tutti i dati della tabella associata e sotto riportata.

campo	descrizione	tipo dato
csan	codice sanitario del paziente	numerico, precisione doppia
cutaneo	il paziente ha avuto problemi alla cute	sì / no
cut_eczema	il paziente ha avuto eczemi	sì / no
cut_dermatite	il paziente ha avuto dermatiti	sì / no

cut_orticaria	il paziente ha avuto orticarie	sì / no
cut_note	altri problemi cutanei del paziente	testo, 100 caratteri
respiratorio	il paziente ha avuto problemi all'apparato respiratorio	sì / no
resp_otite	il paziente ha avuto otiti	sì / no
resp_poliposi	il paziente ha avuto poliposi	sì / no
resp_note	altri problemi respiratori del paziente	testo, 100 caratteri
oculare	il paziente ha avuto problemi visivi	sì / no
ocul_congiuntivite	il paziente ha avuto congiuntiviti	sì / no
ocul_note	altri problemi oculari del paziente	testo, 100 caratteri
cardiovascolare	il paziente ha avuto problemi al sistema cardiovascolare	sì / no
cardio_note	problemi cardiovascolari del paziente	testo, 100 caratteri
gastrointestinale	il paziente ha avuto problemi all'apparato gastrointestinale	sì / no
gastro_note	problemi gastrointestinali del paziente	testo, 100 caratteri
muscoloscheletrico	il paziente ha avuto problemi all'apparato muscoloscheletrico	sì / no
muscol_note	problemi muscoloscheletrici del paziente	testo, 100 caratteri
endocrino	il paziente ha avuto problemi al sistema endocrino	sì / no
endo_note	problemi al sistema endocrino del paziente	testo, 100 caratteri
nervoso	il paziente ha avuto problemi al sistema nervoso	sì / no
nerv_note	problemi al sistema nervoso del paziente	testo, 100 caratteri
epatico	il paziente ha avuto problemi al sistema epatico	sì / no
epat_note	problemi al sistema epatico del paziente	testo, 100 caratteri
immunologico	il paziente ha avuto problemi al sistema immunologico	sì / no
immuno_note	problemi al sistema immunologico del paziente	testo, 100 caratteri
renale	il paziente ha avuto problemi al sistema renale	sì / no
renale_note	problemi al sistema renale del paziente	testo, 100 caratteri
psichiatrico	il paziente ha avuto problemi psichiatrici	sì / no
psico_note	problemi di tipo psichiatrico del paziente	testo, 100 caratteri

Storia clinica

STORIA CLINICA

Codice sanitario

Ha mai rilevato problemi per i seguenti apparati / sistemi / organi?

Cutaneo <input type="checkbox"/>	Cardiovascolare <input type="checkbox"/>	Gastrointestinale <input type="checkbox"/>
eczema <input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
dermatite allerg. <input type="checkbox"/>		
orticaria <input type="checkbox"/>	Muscoloscheletrico <input type="checkbox"/>	Endocrino <input type="checkbox"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Respiratorio <input type="checkbox"/>	Nervoso <input type="checkbox"/>	Epatico <input type="checkbox"/>
rinite allerg. <input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
otite <input type="checkbox"/>		
poliposi nasale <input type="checkbox"/>	Immunologico <input type="checkbox"/>	Renale <input type="checkbox"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Oculare <input type="checkbox"/>	Psichiatrico <input type="checkbox"/>	
congiuntivite allerg. <input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	
<input type="text"/>		

Record: 1 di 1

Visita0_tab_storiaAllergia

Come per la storia clinica, anche per memorizzare i dati relativi alla storia di allergia è stata predisposta un'unica tabella ed una sola maschera.

campo	descrizione	tipo dato
csan	codice sanitario del paziente	numerico, precisione doppia
allergico	paziente con allergie valori: sì / no / non so	testo, 10 caratteri
fam_allergie	paziente con familiarità per allergie valori: sì / no / non so	testo, 10 caratteri
all_padre	paziente con padre con allergie valori: sì / no / non so	testo, 10 caratteri
all_madre	paziente con madre con allergie valori: sì / no / non so	testo, 10 caratteri
all_fratelli	paziente con fratelli con allergie valori: sì / no / non so	testo, 10 caratteri

all_nonni	paziente con nonni con allergie <i>valori:</i> sì / no / non so	testo, 10 caratteri
cibo	paziente con allergie a cibo <i>valori:</i> sì / no / non so	testo, 10 caratteri
farmaci	paziente con allergie a farmaci <i>valori:</i> sì / no / non so	testo, 10 caratteri
pr_graminacee	prova cutanea di allergia alle graminacee	sì / no
pr_artemisia	prova cutanea di allergia all'artemisia	sì / no
pr_parietaria	prova cutanea di allergia alla parietaria	sì / no
pr_betulla	prova cutanea di allergia alla betulla	sì / no
pr_cane	prova cutanea di allergia al cane	sì / no
pr_gatto	prova cutanea di allergia al gatto	sì / no
pr_alternaria	prova cutanea di allergia all'alternaria	sì / no
pr_aspergillus	prova cutanea di allergia all'aspergillus	sì / no
pr_dermatophagoides_pt	prova cutanea di allergia al dermatophagoides pt.	sì / no
pr_dermatophagoides_f	prova cutanea di allergia al dermatophagoides f.	sì / no
altri_test	annotazioni di altri test cutanei effettuati	testo, 200 caratteri

Storia di allergia

STORIA DI ALLERGIA

Codice sanitario

Paziente con allergie sì no non so

Familiarità per allergie sì no non so

padre sì no non so

madre sì no non so

fratelli sì no non so

nonni sì no non so

Allergie ad alimenti sì no non so

Allergie a farmaci sì no non so

Altri test allergologici

Prove cutanee

graminacee	<input type="checkbox"/>	artemisia	<input type="checkbox"/>
parietaria	<input type="checkbox"/>	betulla	<input type="checkbox"/>
cane	<input type="checkbox"/>	gatto	<input type="checkbox"/>
alternaria	<input type="checkbox"/>	aspergillus	<input type="checkbox"/>
dermatophagoides pt.	<input type="checkbox"/>	dermatophagoides f.	<input type="checkbox"/>

Record: 1 di 1

Visita0_tab_storiaAsma

Per salvare i dati relativi alla storia d'asma del soggetto è stata creata una sola tabella associata però a tre maschere: è stata adottata tale soluzione perché la quantità di informazioni per questa sezione del questionario è notevole ed un'unica finestra non sarebbe stata sufficientemente grande per contenere tutti i campi.

campo	descrizione	tipo dato
csan	codice sanitario del paziente	numerico, precisione doppia
fam_asma	paziente con familiarità per asma <i>valori:</i> sì / no / non so	testo, 10 caratteri
asma_padre	paziente con padre asmatico <i>valori:</i> sì / no / non so	testo, 10 caratteri
asma_madre	paziente con madre asmatica <i>valori:</i> sì / no / non so	testo, 10 caratteri
asma_fratelli	paziente con fratelli asmatici <i>valori:</i> sì / no / non so	testo, 10 caratteri
asma_nonni	paziente con nonni asmatici <i>valori:</i> sì / no / non so	testo, 10 caratteri
eta_prima_crisi	età a cui il paziente ha avuto la prima crisi asmatica	numerico, intero
anni_asma	da quanti anni il paziente soffre d'asma	numerico, intero
eta_inizio_terapia	età di inizio della terapia regolare	numerico, intero
fat_allergeni	la presenza di allergeni scatena l'asma	sì / no
fat_aspirina	l'assunzione di aspirina scatena l'asma	sì / no
fat_sforzo	lo sforzo fisico scatena l'asma	sì / no
fat_interruz_terapia	l'interruzione della terapia scatena l'asma	sì / no
fat_infezioni_resp	le infezioni respiratorie scatenano l'asma	sì / no
fat_stress	lo stress scatena l'asma	sì / no
fat_rinite	la rinite scatena l'asma	sì / no
fat_premestruale	il periodo premenstruale scatena l'asma	sì / no
fat_sinusite	la sinusite scatena l'asma	sì / no
fat_beta2	l'assunzione di beta2-bloccanti scatena l'asma	sì / no

fat_lavoro	lo svolgere attività lavorativa scatena l'asma	sì / no
fat_ace_inibitori	l'assunzione di ACE inibitori scatena l'asma	sì / no
perenne	il paziente ha sintomi asmatici perenni	sì / no
stagionale	il paziente ha sintomi asmatici stagionali	sì / no
st_primavera	i sintomi asmatici stagionali sono in primavera	sì / no
st_estate	i sintomi asmatici stagionali sono in estate	sì / no
st_autunno	i sintomi asmatici stagionali sono in autunno	sì / no
st_inverno	i sintomi asmatici stagionali sono in inverno	sì / no
perenne_esacerbaz_stag	il paziente ha sintomi asmatici perenni con esacerbazioni stagionali	sì / no
sintomi_note	annotazioni sui sintomi asmatici	testo, 200 caratteri
bronchite_cronica	il paziente ha sintomi di bronchite cronica	sì / no
rinite_anno	anno di insorgenza della rinite	numerico, intero lungo
tipo_rinite	tipologia di rinite di cui soffre il paziente <i>valori:</i> intermittente / persistente	testo, 20 caratteri
sev_sonno_dist	il paziente ha il sonno disturbato	sì / no
sev_imp_attivita	la rinite impedisce le attività quotidiane	sì / no
sev_dist_scuola/lavoro	la rinite disturba l'attività scolastica o lavorativa	sì / no
sev_fastidio	la rinite procura sintomi fastidiosi	sì / no
sev	grado di severità rinitica <i>valori:</i> lieve / moderata	casella combinata
farmaco_nome1	nome del farmaco assunto	testo, 50 caratteri
farmaco_dose1	dose assunta del farmaco	testo, 50 caratteri
farmaco_ultima_somm1	momento dell'ultima somministrazione	testo, 50 caratteri
<i>i precedenti 3 campi sono ripetuti per 4 volte per rilevare i farmaci assunti da ogni paziente: l'identificazione avviene con la cifra ultimo carattere del nome del campo</i>		
classificaz_asma	classificazione finale dello stadio asmatico dalla visita effettuata <i>valori:</i> lieve intermittente / lieve persistente / moderata persistente / grave persistente	casella combinata

La prima maschera raccoglie le informazioni generali sull'asma quali la familiarità per asma, dati relativi al decorso della malattia ed informazioni sui fattori scatenanti.

Storia di asma

STORIA DI ASMA

Codice sanitario

Familiarità per asma sì no non so

padre sì no non so fratelli sì no non so

madre sì no non so nonni sì no non so

A che età ha avuto la prima crisi d'asma? Da quanti anni soffre d'asma?

A che età ha iniziato terapia regolare? A che età ha avuto bisogno di terapia cortisonica per via sistemica?

Quali sono i principali fattori che scatenano in lei l'asma?

<input type="checkbox"/> esposizione ad allergeni	<input type="checkbox"/> aspirina	<input type="checkbox"/> sforzo fisico
<input type="checkbox"/> interruzione terapia	<input type="checkbox"/> infezioni respiratorie	<input type="checkbox"/> stress
<input type="checkbox"/> rinite	<input type="checkbox"/> periodo premenstruale	<input type="checkbox"/> sinusite
<input type="checkbox"/> beta2-bloccanti	<input type="checkbox"/> attività lavorativa	<input type="checkbox"/> ACE inibitori



Record: 1 di 1

Procedendo con l'apposito pulsante, vanno inseriti i dati relativi ai sintomi asmatici del soggetto: si tratta di sintomi che non cambiano nel corso del tempo e che quindi vengono rilevati una volta per tutte alla visita 0.

Sintomi asmatici

SINTOMI ASMATICI

perenne

stagionale primavera autunno estate inverno

perenni con esacerbazioni stagionali

Note

Sintomi di bronchite cronica

STORIA DI RINITE

Anno di insorgenza

Rinite intermittente sonno disturbato

persistente impedimento attività quotidiana

disturbo scuola/lavoro

sintomi fastidiosi

Grado di severità lieve

moderata

Record: 1 di 1

Nell'ultima delle maschere associata alla tabella Visita0_tab_storiaAsma, l'utente deve inserire quali farmaci il paziente ha assunto e in quale quantità, indicando anche il momento dell'ultima somministrazione avvenuta. Inoltre è presente la domanda conclusiva del questionario che chiede al medico di classificare l'asma nei 4 stadi usuali ovvero scegliendo tra lieve intermittente, lieve persistente, moderata persistente oppure grave persistente.

The screenshot shows a window titled "Farmaci" with a table for data entry. The table has three columns: "nome", "dose", and "ultima somministrazione". There are four rows of empty text boxes for data entry. Below the table is a dropdown menu labeled "Classificazione finale asma dalla visita effettuata". At the bottom of the window, there are navigation icons (back, forward, search) and a record counter showing "Record: 1 di 1".

4.4. VISITA 1

Per memorizzare i dati relativi alle visite 1, 2, 3, 4, 5 e 6 sono stati preparati 6 database tra loro uguali. L'utilizzo di file diversi per memorizzare i dati delle diverse visite è stata la soluzione più semplice e comoda per la gestione di una gran mole di dati. Va considerato inoltre che questi database saranno utilizzati da medici che abitualmente non hanno familiarità nel trattare i dati ed anche per questo è stato preferibile predisporre una struttura di utilizzo immediato e semplice.

Per illustrare la struttura del database è stata utilizzata la visita 1: come precedentemente detto, le altre visite rispecchiano il medesimo schema. È importante sottolineare che le variabili il cui valore sarà monitorato nel tempo e messo in relazione con il livello di inquinamento è contraddistinto nelle diverse visite da un prefisso del tipo vis1_, vis2_, ... vis6_: tale operazione rende quindi immediatamente identificabili i dati una volta che questi confluiranno in un unico grande database su cui verranno effettuate le relative analisi.

La tabella sotto riportata associa per ogni parte della visita 1 la relativa tabella e la/le tabella/e corrispondente/i.

Fase della visita	Tabella	Maschere associate
Questionario della visita	Visita1_tab	visita123_1 visita123_2 visita123_3
Questionario ACT	tab_ACT	ACT
Prove di funzionalità respiratoria	tab_funzResp	FUNZ_RESP funzResp_basali funzResp_FEV1
Scheda di raccolta del condensato	tab_raccoltaCondensato	CONDENSATO cond_raccolto cond_aliquote
Scheda NO	tab_schedaNO	SCHEDA_NO
Campionamento individuale	campionamIndividuale	campionamIndividuale

Come per la visita 0, anche per le visite successive alla prima è stata creata una maschera introduttiva per facilitare l'inserimento dei dati: la figura sottostante mostra appunto l'interfaccia del database che si presenta all'utente.



Di seguito riportiamo le tabelle predisposte per la memorizzazione dei dati con le relative maschere.

Visita1_tab

La tabella e le maschere sotto riportate corrispondono al questionario principale compilato alle visite 1, 2, 3, 4, 5 e 6.

campo	descrizione	tipo dato
vis1	numero della visita = 1 (impostato il valore predefinito pari a 1)	numerico, byte
data	data di effettuazione della visita1	data/ora, data in cifre
csan	codice sanitario del paziente	numerico, precisione doppia
nome	nome del paziente	testo, 50 caratteri
cognome	cognome del paziente	testo, 50 caratteri
farmaco_nome1	nome del farmaco assunto	testo, 50 caratteri
farmaco_dose1	dose assunta del farmaco	testo, 50 caratteri
farmaco_ultima_somm1	momento dell'ultima somministrazione	testo, 50 caratteri
<i>i precedenti 3 campi sono ripetuti per 4 volte per rilevare i farmaci assunti da ogni paziente: l'identificazione avviene con la cifra ultimo carattere del nome del campo</i>		
mese	mese (periodo di 30 giorni) di riferimento per la rilevazione dei sintomi asmatici	testo, 20 caratteri
dispnea	paziente affetto da dispnea	sì / no

d_quando	quando la dispnea compare nel paziente <i>valori:</i> a riposo / a passo lento / a passo rapido / con l'esercizio importante	casella combinata
fischi_respiratori	paziente affetto da dispnea	sì / no
fischi_freq	frequenza con cui si manifestano i fischi respiratori <i>valori:</i> meno di una volta al mese / una volta al mese / diverse volte alla settimana / una volta al giorno / diverse volte al giorno	casella combinata
fischi_intensita	intensità dei fischi respiratori <i>valori:</i> lieve / moderata / grave	casella combinata
fischi_momento	momento in cui si manifestano i fischi respiratori <i>valori:</i> sia durante il giorno che la notte / solo durante il giorno / solo durante la notte / soprattutto al mattino	casella combinata
tosse	paziente affetto da dispnea	sì / no
t_tipo	tipo di tosse da cui è affetto il paziente <i>valori:</i> secca / produttiva con escreato	testo, 15 caratteri
t_pr_es_bianco	escreato prodotto di colore biancastro	sì / no
t_pr_es_giallo	escreato prodotto di colore giallastro	sì / no
tosse_freq	frequenza con cui si manifesta la tosse <i>valori:</i> meno di una volta al mese / una volta al mese / diverse volte alla settimana / una volta al giorno / diverse volte al giorno	casella combinata
tosse_intensita	intensità della tosse <i>valori:</i> lieve / moderata / grave	casella combinata
tosse_momento	momento in cui si manifesta la tosse <i>valori:</i> sia durante il giorno che la notte / solo durante il giorno / solo durante la notte / soprattutto al mattino	casella combinata
costriz_torace	paziente affetto da senso di costrizione toracica	sì / no
cost_tor_freq	frequenza con cui si manifesta il senso di costrizione toracica <i>valori:</i> meno di una volta al mese / una volta al mese / diverse volte alla settimana / una volta al giorno / diverse volte al giorno	casella combinata
cost_tor_intensita	intensità del senso di costrizione toracica <i>valori:</i> lieve / moderata / grave	casella combinata

cost_tor_momento	momento in cui si manifesta la costrizione toracica <i>valori:</i> sia durante il giorno che la notte / solo durante il giorno / solo durante la notte / soprattutto al mattino	casella combinata
n_esacerbazioni	numero totale di esacerbazioni con ospedalizzazione avute nell'ultimo anno	numerico, intero
es_degenza	il paziente ha avuto esacerbazioni con ricovero in reparto degenza nell'ultimo anno	sì / no
es_degenza_n	numero totale di esacerbazioni con ricovero in reparto degenza avute nell'ultimo anno	numerico, intero
es_unita_intensiva	il paziente ha avuto esacerbazioni con ricovero in unità intensiva nell'ultimo anno	sì / no
es_unita_intensiva_n	numero totale di esacerbazioni con ricovero in unità intensiva avute nell'ultimo anno	numerico, intero
es_ventilaz	il paziente ha avuto esacerbazioni con necessità di ventilazione assistita nell'ultimo anno	sì / no
es_ventilaz_n	numero totale di esacerbazioni con necessità di ventilazione assistita avute nell'ultimo anno	numerico, intero
sev_sonno_dist	il paziente ha il sonno disturbato	sì / no
sev_imp_attivita	la rinite impedisce le attività quotidiane	sì / no
sev_dist_scuola/lavoro	la rinite disturba l'attività scolastica o lavorativa	sì / no
sev_fastidio	la rinite procura sintomi fastidiosi	sì / no
sev	grado di severità rinitica <i>valori:</i> lieve / moderata	casella combinata
classificaz_asma	classificazione finale dello stadio asmatico dalla visita effettuata <i>valori:</i> lieve intermittente / lieve persistente / moderata persistente / grave persistente	casella combinata

Per facilitare l'inserimento dei dati del questionario della visita, sono state realizzate 3 maschere: la prima raccoglie informazioni sui farmaci assunti dal paziente e le due successive raccolgono le informazioni sui sintomi asmatici sentiti dal paziente e richiede l'indicazione del grado di asma secondo le 4 canoniche categorie (lieve intermittente, lieve persistente, moderata persistente, grave persistente).

Questionario visita

Visita n° Data visita

Codice sanitario

Nome Cognome

FARMACI

nome	dose	ultima somministrazione
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Record: di 1

Questionario visita : sintomi e riacutizzazioni

SINTOMI E RIACUTIZZAZIONI Mese di riferimento

DISPNEA

FISCHI RESPIRATORI

frequenza

intensità

momento di insorgenza

TOSSE

secca

produttiva con escreato biancastro giallastro

frequenza

intensità

momento di insorgenza

Record: di 1

Questionario visita : sintomi e riacutizzazioni

SINTOMI E RIACUTIZZAZIONI

SENSO DI COSTRIZIONE TORACICA

frequenza

intensità

momento di insorgenza

ESACERBAZIONI CON OSPEDALIZZAZIONE

N° totale nell'ultimo anno

con ricovero in reparto degenza n°

con ricovero in unità intensiva n°

con necessità di ventilazione assistita n°

SEVERITA' RINITICA

sonno disturbato

impedimento attività quotidiane

disturbo scuola/lavoro

sintomi fastidiosi

Grado di severità

lieve

moderata

Classificazione finale asma dalla visita effettuata

Record: 1 di 1

tab_ACT

Data la semplicità e la brevità del questionario, tutti i dati da registrare sono memorizzati in un'unica tabella associata ad un'unica maschera.

campo	descrizione	tipo dato
vis1	numero della visita = 1 (impostato il valore predefinito pari a 1)	numerico, byte
csan	codice sanitario del paziente	numerico, precisione doppia
Q3	risposta alla prima domanda del questionario ACT identificata con codice Q3	casella combinata

Q3_punti	primo punteggio della risposta al quesito Q3	numerico, byte
Q3_punti2	secondo punteggio della risposta al quesito Q3	numerico, byte
Q6	risposta alla prima domanda del questionario ACT identificata con codice Q6	casella combinata
Q6_punti	primo punteggio della risposta al quesito Q6	numerico, byte
Q6_punti2	secondo punteggio della risposta al quesito Q6	numerico, byte
Q8c	risposta alla prima domanda del questionario ACT identificata con codice Q8c	casella combinata
Q8c_punti	primo punteggio della risposta al quesito Q8c	numerico, byte
Q8c_punti2	secondo punteggio della risposta al quesito Q8c	numerico, byte
Q9	risposta alla prima domanda del questionario ACT identificata con codice Q9	casella combinata
Q9_punti	primo punteggio della risposta al quesito Q9	numerico, byte
Q9_punti2	secondo punteggio della risposta al quesito Q9	numerico, byte
Q16	risposta alla prima domanda del questionario ACT identificata con codice Q16	casella combinata
Q16_punti	primo punteggio della risposta al quesito Q16	numerico, byte
Q16_punti2	secondo punteggio della risposta al quesito Q16	numerico, byte
vis1_score	primo punteggio finale	numerico, intero
vis1_score1	secondo punteggio finale	numerico, intero

tab_funzResp

La tabella per le prove di funzionalità respiratoria raccoglie i dati relativi alle prove con dosi crescenti di metacolina ed i dati della spirometria di base.

campo	descrizione	tipo dato
vis1	numero della visita = 1 (impostato il valore predefinito pari a 1)	numerico, byte
data	data di effettuazione delle prove di funzionalità respiratoria	data/ora, data in cifre
ora	ora di effettuazione delle prove di funzionalità respiratoria	data/ora, ora breve 24 ore
csan	codice sanitario del paziente	numerico, precisione doppia
eta	età del paziente	numerico, intero
altezza	altezza del paziente (in cm)	numerico, intero lungo
peso	peso del paziente (in kg)	numerico, intero lungo
vis1_fvc_oss	FVC osservato	numerico, intero lungo
vis1_fvc_pred	FVC predetto	numerico, intero lungo
vis1_fvc_%	FVC percentuale	numerico, intero lungo
vis1_fev1_oss	FEV ₁ osservato	numerico, intero lungo
vis1_fev1_pred	FEV ₁ predetto	numerico, intero lungo
vis1_fev1_%	FEV ₁ percentuale	numerico, intero lungo
vis1_fev1fvc_oss	FEV ₁ /FVC osservato	numerico, intero lungo
vis1_fev1fvc_pred	FEV ₁ /FVC predetto	numerico, intero lungo
vis1_fev1fvc_%	FEV ₁ /FVC percentuale	numerico, intero lungo
pbs_fev1	PBS FEV ₁	numerico, intero lungo
pbs_fev1_%	PBS FEV ₁ percentuale	numerico, intero lungo
22,5_fev1	FEV ₁ con dosi di metacolina pari a 22,5 mcg	numerico, intero lungo
22,5_fev1_%	FEV ₁ percentuale con 22,5 mcg di metacolina	numerico, intero lungo
45_fev1	FEV ₁ con dosi di metacolina pari a 45 mcg	numerico, intero lungo
45_fev1%	FEV ₁ percentuale con 45 mcg di metacolina	numerico, intero lungo
90_fev1	FEV ₁ con dosi di metacolina pari a 90 mcg	numerico, intero lungo

90_fev1_%	FEV ₁ percentuale con 90 mcg di metacolina	numerico, intero lungo
180_fev1	FEV ₁ con dose di metacolina pari a 180 mcg	numerico, intero lungo
180_fev1_%	FEV ₁ percentuale con 180 mcg di metacolina	numerico, intero lungo
360_fev1	FEV ₁ con dose di metacolina pari a 360 mcg	numerico, intero lungo
360_fev1_%	FEV ₁ percentuale con 360 mcg di metacolina	numerico, intero lungo
720_fev1	FEV ₁ con dose di metacolina pari a 720 mcg	numerico, intero lungo
720_fev1_%	FEV ₁ percentuale con 720 mcg di metacolina	numerico, intero lungo
1440_fev1	FEV ₁ con dose di metacolina pari a 1440 mcg	numerico, intero lungo
1440_fev1_%	FEV ₁ percentuale con 1440 mcg di metacolina	numerico, intero lungo
2880_fev1	FEV ₁ con dose di metacolina pari a 2880 mcg	numerico, intero lungo
2880_fev1_%	FEV ₁ percentuale con 2880 mcg di metacolina	numerico, intero lungo
vis1_pd20_fev1	dose provocativa di metacolina che causa una caduta del 20% nel FEV ₁ post-salino	numerico, intero lungo

Per rendere più agevole l'inserimento dei dati di prove di funzionalità diverse, sono state create due sotto-maschere collegate alla maschera principale a cui si accede con gli appositi pulsanti identificati dal disegno di un paio di occhiali.

Prove di funzionalità respiratoria

PROVE DI FUNZIONALITA' RESPIRATORIA

Visita n° Codice sanitario

Data Ora

Età Altezza cm Peso Kg

specifica per i 3 basali valore osservato, predetto e O/P %

specifica il FEV1 per dosi crescenti di metacolina

Record: 1 di 1

Premendo il primo pulsante con il disegno degli occhiali, si apre la finestra per inserire i risultati della spirometria di base.

BASALE	osservato	predetto	O/P %
FVC	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
FEV	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
FEV /FVC	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Record: 1 di 1

Il secondo pulsante apre la finestra per l'inserimento dei risultati del FEV₁ a dosi crescenti di metacolina.

	FEV1	%
PBS FEV1	<input type="text"/>	<input type="text"/>
DOSE		
22,5 mcg	<input type="text"/>	<input type="text"/>
45 mcg	<input type="text"/>	<input type="text"/>
90 mcg	<input type="text"/>	<input type="text"/>
180 mcg	<input type="text"/>	<input type="text"/>
360 mcg	<input type="text"/>	<input type="text"/>
720 mcg	<input type="text"/>	<input type="text"/>
1440 mcg	<input type="text"/>	<input type="text"/>
2880 mcg	<input type="text"/>	<input type="text"/>
PBS FEV1	<input type="text"/>	

Record: 1 di 1

tab_raccoltaCondensato

I dati relativi alla scheda di raccolta del condensato vanno inseriti nella tabella *tab_raccoltaCondensato* tramite l'utilizzo di 3 maschere.

campo	descrizione	tipo dato
vis1	numero della visita = 1 (impostato il valore predefinito pari a 1)	numerico, byte
csan	codice sanitario del paziente	numerico, precisione doppia
digiuno	paziente digiuno da almeno 1 ora da acqua e cibo	sì / no
tempo	tempo totale di raccolta (in minuti)	numerico, intero
quantita	quantitativo raccolto (in ml)	numerico, intero lungo
volume1	volume totale di condensato raccolto (in l)	numerico, intero lungo
tempo_esp1	tempo di espirazione (in min)	numerico, intero lungo
freq_esp1	frequenza espiratoria (atti/min)	numerico, intero lungo
<i>i precedenti 3 campi sono ripetuti per 3 volte: l'identificazione avviene con la cifra ultimo carattere del nome del campo</i>		
vis1_ph	misura del pH	numerico, intero lungo
al_cod1	codice del campione della prima aliquota	testo, 50 caratteri
al_contenitore1	codice del contenitore della prima aliquota	testo, 50 caratteri
al_volume1	volume della prima aliquota	testo, 50 caratteri
<i>i precedenti 3 campi sono ripetuti per 4 volte per rilevare i dati relativi alle aliquote in cui viene suddiviso il condensato raccolto: l'identificazione avviene con la cifra ultimo carattere del nome del campo</i>		
vis1_isoprostani	misura degli isoprostani (in pg/ml)	numerico, intero lungo

La prima maschera raccoglie informazioni generiche sull'espirazione di cui si raccoglie il condensato.

Scheda raccolta del condensato

SCHEDA RACCOLTA DEL CONDENSATO

Visita n° Codice sanitario

Digiuno da almeno 1 ora da acqua e cibo

Tempo totale di raccolta minuti specifica condensato raccolto

Quantitativo raccolto ml

pH

Isoprostani pg/ml specifica aliquote del condensato raccolto

Record: di 1

Per specificare in dettaglio volume, tempo di espirazione e frequenza espiratoria è necessario premere sul primo dei due pulsanti con il disegno degli occhiali.

Raccolta condensato : dati

Volume totale (L)	Tempo espirazione (min)	Frequenza espiratoria (atti/min)
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Record: di 1

Premendo sull'altro bottone con il disegno del paio di occhiali, si apre un'altra finestra su cui inserire i dati relativi alle 3 diverse aliquote di condensato raccolte.

Raccolta condensato : aliquote

ALIQUOTE

Codice campione	Contenitore	Volume
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Record: di 1

tab_schedaNO

La semplicità della scheda NO ha consentito di preparare, per archiviare i suoi dati, una sola tabella ed un'unica maschera.

campo	descrizione	tipo dato
vis1	numero della visita = 1 (impostato il valore predefinito pari a 1)	numerico, byte
csan	codice sanitario del paziente	numerico, precisione doppia
vis1_NO_1	prima misura dell'NO espirato	numerico, intero lungo
vis1_NO_2	seconda misura dell'NO espirato	numerico, intero lungo
vis1_NO_3	terza misura dell'NO espirato	numerico, intero lungo
vis1_NO_medio	misura media dell'NO espirato	numerico, intero lungo

campionamIndividuale

I dati del campionamento individuale degli inquinanti PM₁₀, PM_{2,5} e O₃ vanno inseriti nella tabella campionamIndividuale associata alla relativa maschera che è proposta nell'immagine sottostante.

campo	descrizione	tipo dato
vis1	numero della visita = 1 (impostato il valore predefinito pari a 1)	numerico, byte
csan	codice sanitario del paziente	numerico, precisione doppia
vis1_data	data del campionamento individuale degli inquinanti	data/ora
vis1_PM10	misura individuale di PM ₁₀	numerico, intero lungo
vis1_PM2,5_1	misura individuale di PM _{2,5}	numerico, intero lungo
vis1_O3_1	misura individuale di O ₃	numerico, intero lungo

The screenshot shows a software window titled "Campionamento individuale". The main area contains a form with the following fields:

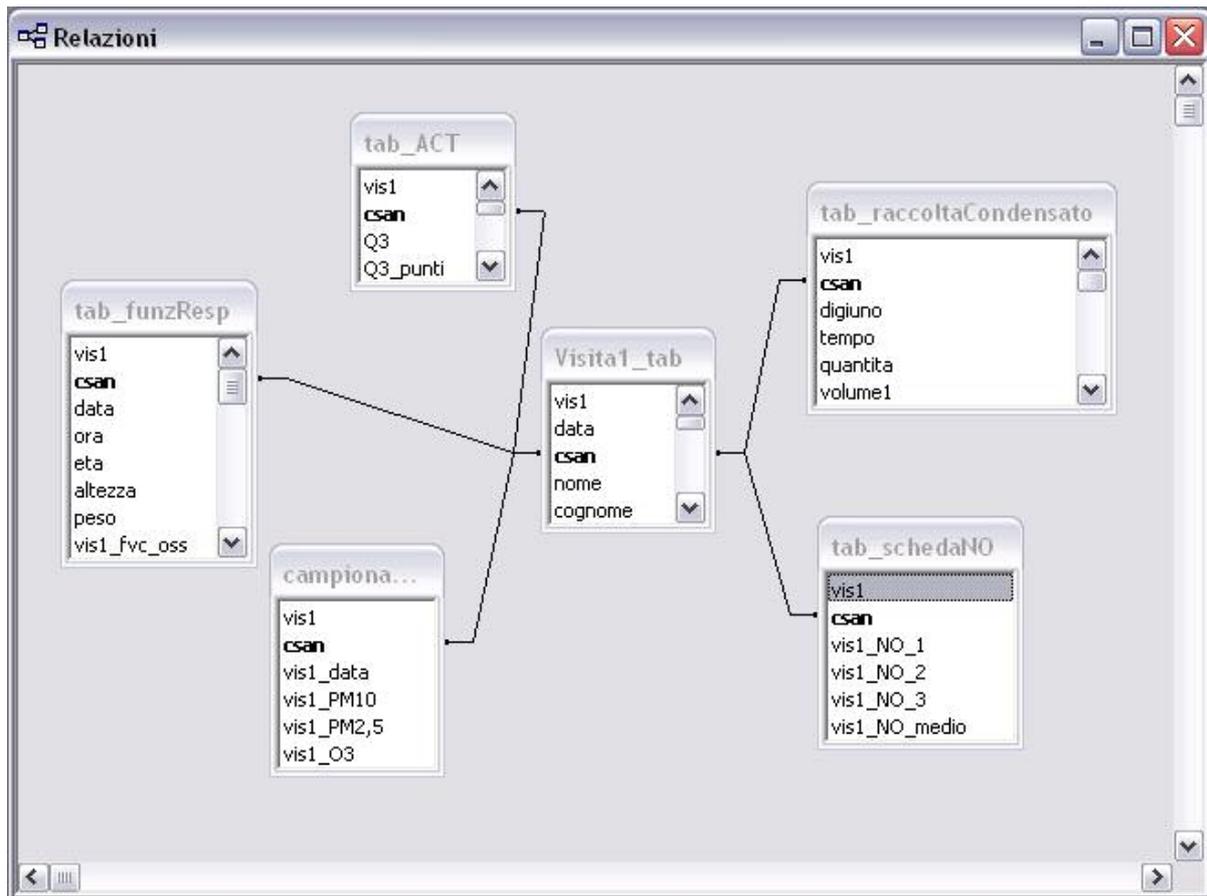
- Visita n°**: A small box containing the number "1".
- Codice sanitario**: An empty rectangular input box.
- Data**: An empty rectangular input box.
- PM 10**: An empty rectangular input box followed by the unit "mcg/m3".
- PM 2,5**: An empty rectangular input box followed by the unit "mcg/m3".
- ozono**: An empty rectangular input box followed by the unit "mcg/m3".

At the bottom of the window, there is a record navigation bar with the text "Record: 1 di 1" and several navigation icons (back, forward, search, etc.).

4.5. IL DATABASE

La struttura del database può essere meglio compresa mostrando le relazioni che legano tra loro le tabelle. Definita infatti per ogni tabella il campo *csan* (codice sanitario) come chiave primaria (cioè come campo che univocamente identifica un record), le tabelle sono tra loro collegate attraverso questa chiave ed è quindi possibile “agganciare” le informazioni delle diverse tabelle incrociandole grazie a queste relazioni.

Le immagini di seguito proposte mostrano appunto lo schema relazionale del database per la visita 1. La chiave primaria di ogni tabella è facilmente identificabile perché scritta in carattere grassetto. Inutile dire che lo stesso schema si ripete per tutte le 6 visite, permettendo quindi, in fase di elaborazione finale dei dati, di gestire facilmente l’agganciamento tra visite in base al codice sanitario che identifica univocamente ogni soggetto.



CAPITOLO 5.

RISULTATI DELLA FASE DI RECLUTAMENTO

5.1. PROCEDURA

Come si è detto nel capitolo 2, la prima delle fasi operative dello studio SAVE1 per gli asmatici è stato il **reclutamento**.

Per effettuare tale operazione si è reso necessario procedere con la casualizzazione (o randomizzazione) della lista dei soggetti della coorte secondo la procedura seguente:

- ordinamento della coorte dei 131 individui secondo il numero di codice sanitario;
- creazione di una lista casuale di 131 numeri interi dall'1 al 131 con l'utilizzo del comando *sample(n)* del programma R dove *n* è la numerosità di valori casuali interi che si vogliono ottenere;
- associazione dei numeri casuali alla lista ordinata dei soggetti della coorte.

Prima però di procedere con l'estrazione effettiva delle unità dalla coorte, l'equipe che segue lo studio ha deciso di pubblicizzare il progetto attraverso una pluralità di mezzi: anzitutto è stata effettuata una conferenza stampa a cui erano invitate le principali televisioni ed i quotidiani locali. In seconda battuta si sono voluti sensibilizzare anche i medici di base operanti nel Comune di Padova, i cui pazienti potevano appartenere alla coorte di asmatici

di 131 individui. L'operazione fondamentale, però, è stata quella di spedire agli indirizzi dei soggetti della coorte (forniti dagli archivi dell'ULSS n°16) una lettera il cui contenuto illustrava il progetto SAVE1 ed invitava alla partecipazione, motivandone l'importanza per la ricerca in merito all'incidenza dell'inquinamento atmosferico sulle condizioni di salute respiratoria individuali.

Una volta pubblicizzato adeguatamente lo studio, è passato ai medici dell'ambulatorio di Fisiopatologia Respiratoria dell'Ospedale di Padova il compito di selezionare effettivamente i soggetti per il campione. Si tratta appunto della fase di reclutamento: i soggetti della coorte, secondo l'ordinamento della lista casualizzata dei soggetti, venivano contattati telefonicamente per registrarne la volontà di partecipare o meno allo studio. In linea teorica, il procedimento si sarebbe dovuto fermare una volta raggiunta la numerosità campionaria prestabilita pari a 40 unità. Si sono però verificati alcuni problemi in corso d'opera: in fase decisionale era stato stabilito di non escludere soggetti esposti per lavoro ad inquinamento (quale un vigile urbano), soggetti che lavorano fuori dal Comune di Padova, individui malati di altre patologie interferenti con l'asma ed i fumatori. La motivazione che aveva spinto ad operare in questa direzione era stata quella di eliminare ogni fattore confondente che potesse distorcere i risultati, soprattutto per quanto riguarda il fattore fumo. La numerosità campionaria è già di per sé molto bassa: introducendo in aggiunta variabili confondenti, nel depurare i risultati dai loro effetti, la probabilità di avere risultati statisticamente significativi, anche a parità di varianza, sarebbe inferiore. Il problema sembrava dovesse essere marginale: secondo i medici, infatti, con un livello d'asma tale da ricevere più di 6 prescrizioni l'anno di farmaci broncodilatatori e beta-agonisti, non si sarebbe dovuti trovare fumatori o al massimo si sarebbe trattato di fumatori lievi. Telefonando ai soggetti e chiedendo loro se erano fumatori, si sono avute non poche risposte positive (25 fumatori, pari a circa il 19% del totale, contro 106 attualmente non fumatori), alcune delle quali hanno rilevato anche un elevato numero di sigarette fumate al giorno, contrariamente a quanto si era ipotizzato. Eccettuati coloro che hanno rifiutato di partecipare allo studio, alcuni fumatori e lievi e pesanti, sono stati segnalati come partecipanti ed è stato fissato loro l'appuntamento per la visita 0. La soluzione adottata, quindi,

è stata quella di contattare tutti i 131 soggetti della coorte e di fissare l'appuntamento a tutti coloro che accettavano di partecipare allo studio. In tal modo, al primo contatto, il reclutamento ha raggiunto una numerosità di individui pari a 66. L'intenzione è quindi quella di sottoporre alla visita 0 tutti questi soggetti e, solo dopo averli visitati tutti, se si sarà raggiunta la numerosità desiderata di 40 soggetti tutti non fumatori, i fumatori reclutati saranno esclusi. Nel caso in cui, invece, le 40 unità non rispondano tutte al requisito di essere non fumatori, entreranno nello studio anche i soggetti fumatori, iniziando da coloro che fumano meno.

5.2. RISULTATI

Le prime ed uniche analisi effettuabili in questo momento dello studio, sono di tipo descrittivo sui dati raccolti nella fase di reclutamento. Sarà quindi data una breve descrizione della coorte e delle motivazioni che hanno portato alla non partecipazione allo studio.

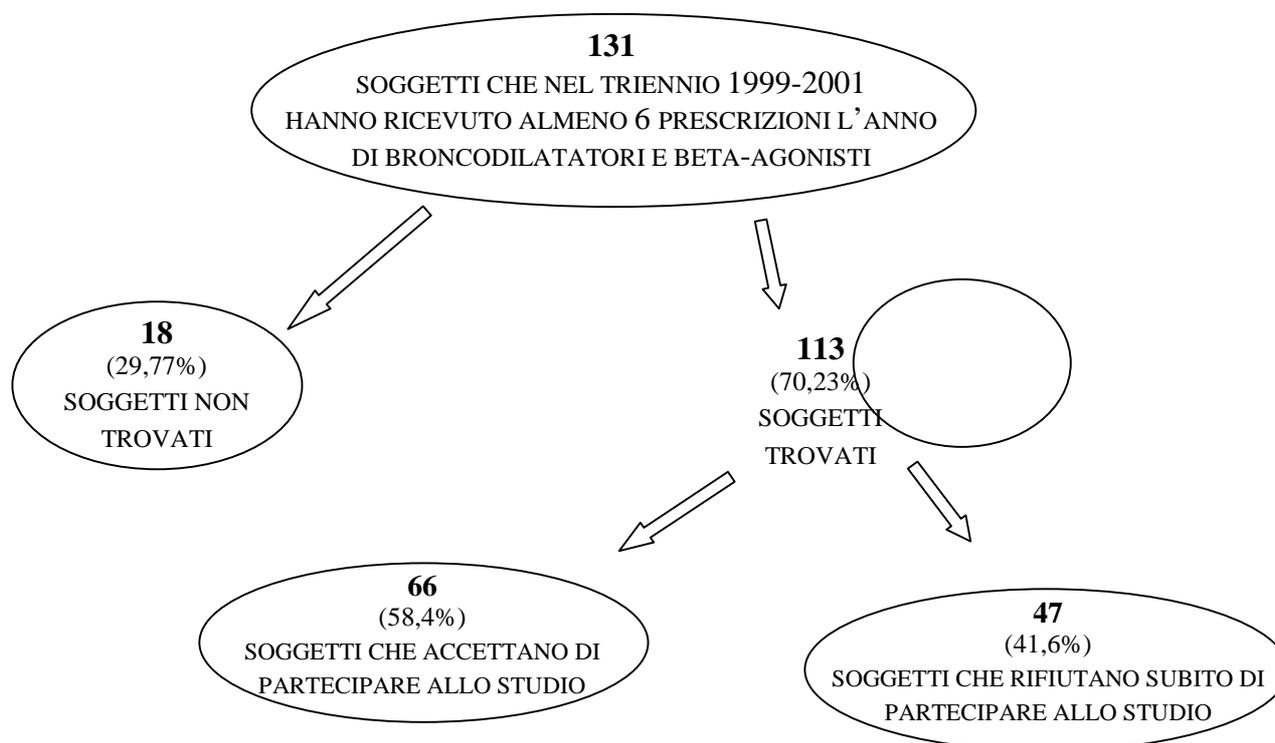
Prima di tutto è indispensabile chiarire il “problema” delle età dei soggetti della coorte. Nella scelta dei criteri di selezione della coorte era stata individuata come adatta allo studio la classe d'età 15-49. È stato anche detto che l'età dei soggetti è stata calcolata come differenza tra la data della prima prescrizione e la data di nascita: in altre parole l'età che è stata considerata per la selezione dei soggetti della coorte era quella che avevano all'anno 1999. Essendo stati scelti i soggetti presenti nel database delle prescrizioni ricevute in ognuno dei tre anni considerati (1999, 2000, 2001) in numero maggiore o uguale a 6, la prima data di vendita è appunto dell'anno 1999. Sono quindi passati 5 anni ed ora il ricalcolo delle età ha stabilito che i soggetti della coorte appartengono ad una popolazione d'età che va dai 20 ai 50.

5.2.1. FLUSSI DEI SOGGETTI DELLA COORTE

Anzitutto mostriamo, con il grafico 1, come, dopo il primo contatto telefonico, la popolazione della coorte ha risposto in merito alla volontà di partecipare allo studio.

Grafico 1.

FLUSSO DEI RISULTATI DEL PRIMO CONTATTO PER IL RECLUTAMENTO

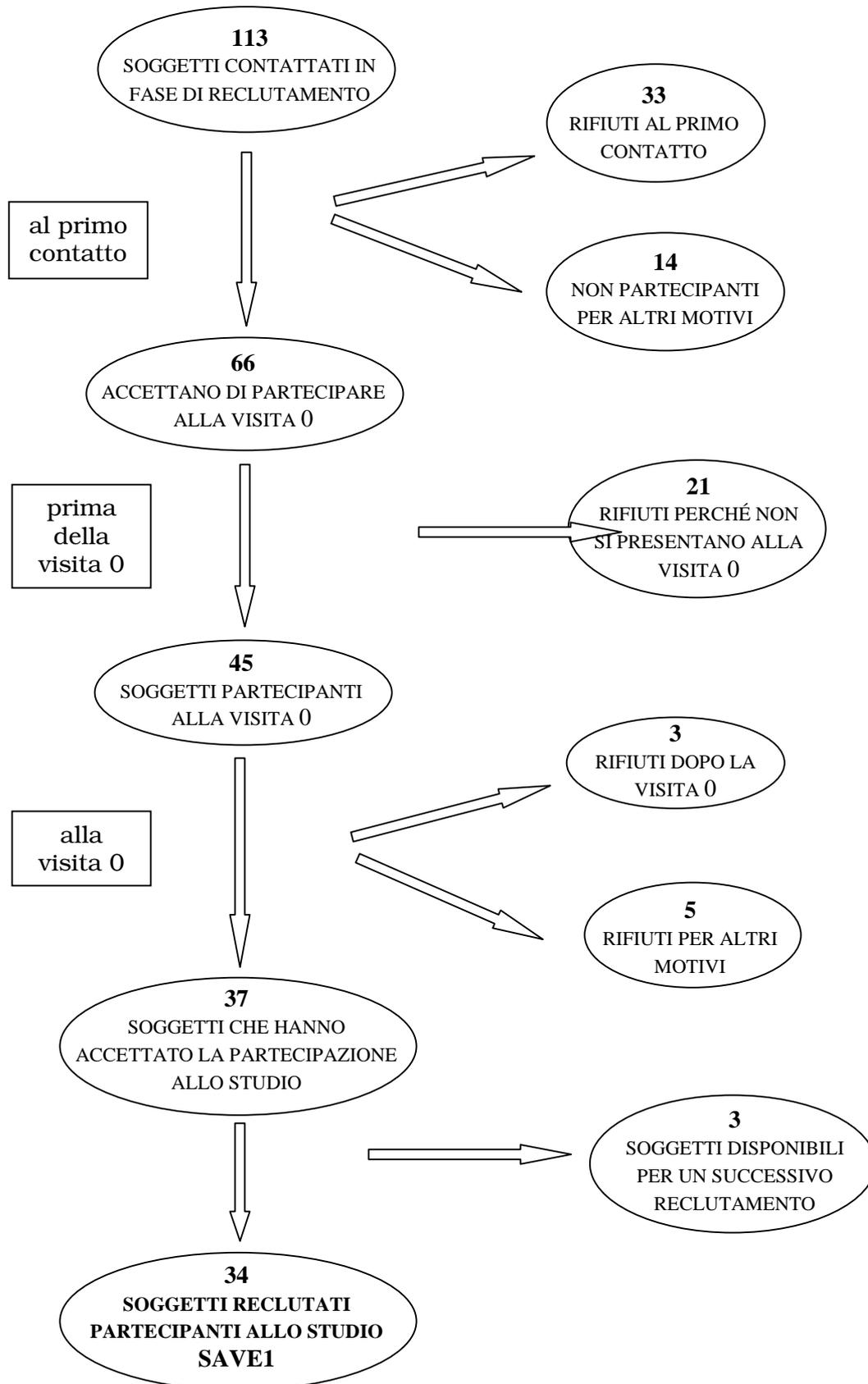


I 18 soggetti non trovati corrispondono a situazioni di numeri inesistenti (5 casi), di numeri sbagliati (6 casi) e di un numero telefonico non trovato. Nei rimanenti 6 casi i contatti telefonici non hanno avuto esito, ovvero i soggetti non erano in casa e quindi le telefonate non hanno ricevuta risposta.

Diversamente da quanto ipotizzato in linea teorica, non tutti i 66 soggetti che telefonicamente hanno deciso di prendere parte allo studio ed hanno fissato l'appuntamento per la visita 0, si sono poi presentati all'ambulatorio di Fisiopatologia respiratoria appunto per effettuare la visita. Inoltre alcuni soggetti si sono presentanti alla visita ma hanno poi deciso di rifiutare la partecipazione allo studio.

Grafico 2.

FLUSSO DI DETERMINAZIONE DEI SOGGETTI RECLUTATI PER LO STUDIO SAVE1



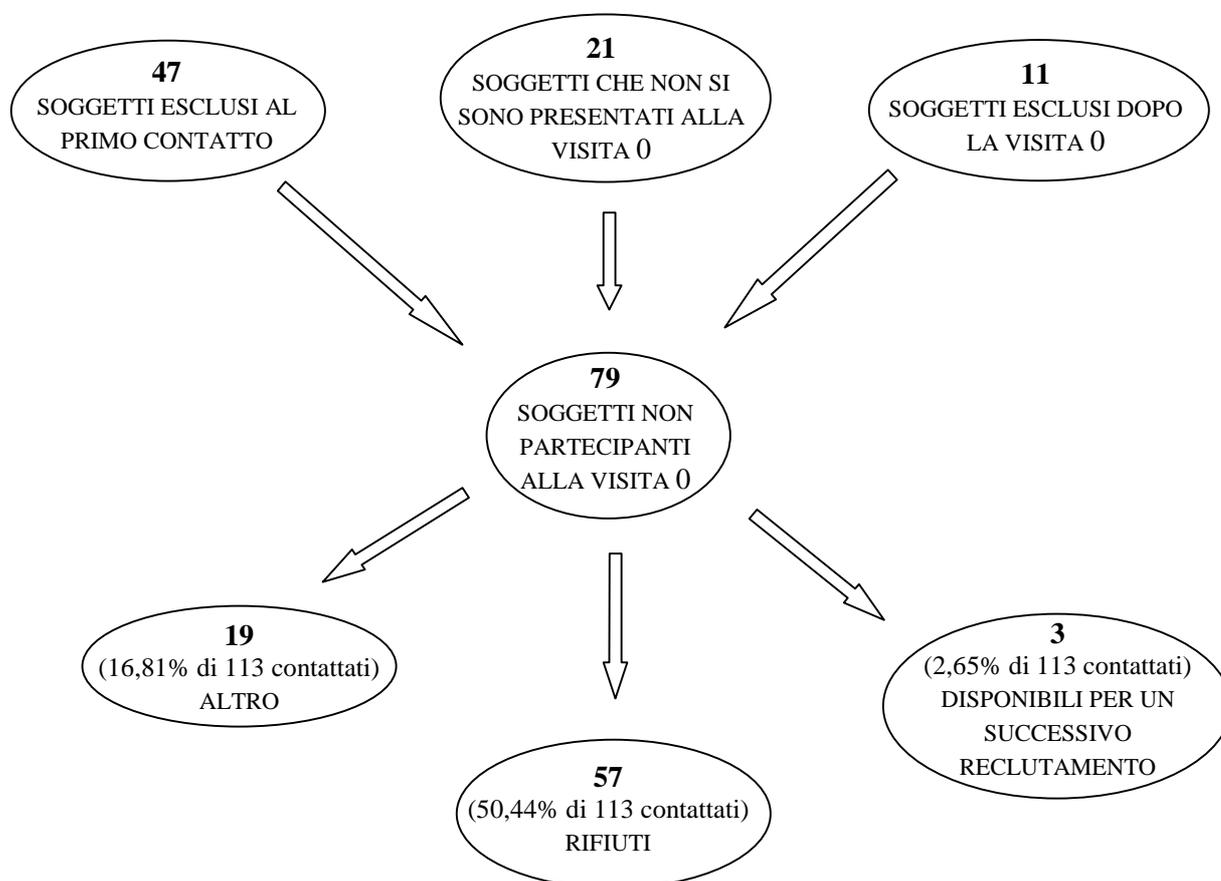
Il flusso riportato al grafico 2 mostra il flusso temporale di reclutamento dei soggetti partecipanti allo studio. Partendo dai 113 soggetti che hanno risposto alla prima telefonata (dati dai 131 individui totali della coorte meno i 18 contatti non avvenuti), vengono persi immediatamente 47 soggetti; 33 di questi sono esclusi per decisione personale di non partecipare allo studio. Per i restanti 14 si rilevano diverse motivazioni di esclusione: 2 soggetti sono esclusi perché affetti da altre malattie (un invalido ed un non udente), 2 soggetti sono guariti dall'asma, altri 2 individui si sono dichiarati non asmatici, 6 pazienti lavorano fuori Padova ed i rimanenti 2 si trasferiranno entro breve. Si giunge quindi ad avere una numerosità di 66 soggetti che dovrebbero partecipare alla visita 0 avendone fissato telefonicamente l'appuntamento. Alla visita 0, però, ben 21 degli individui che avevano accettato di partecipare allo studio al primo contatto, non si sono presentati e, dopo essere stati ricontattati, hanno rifiutato la partecipazione. Sono pertanto 45 i soggetti che si sono presentati alla visita 0 presso l'ambulatorio di Fisiopatologia respiratoria. Non tutti questi però hanno accettato la definitiva partecipazione allo studio, rifiutando quindi anche di firmare il consenso informato: 8 persone hanno rifiutato di prendere parte allo studio al momento della visita 0 (alcuni dopo la presentazione delle fasi del progetto, altri al momento della compilazione del questionario con il medico specializzato). Questo piccolo gruppo di individui comprende 2 soggetti risultati non compliance, ovvero non in grado di effettuare tutte le prove previste dal protocollo di studio, 3 individui la cui motivazione per il rifiuto riguarda problemi lavorativi ed altri 3 soggetti che hanno rifiutato senza motivazioni specifiche. Sono 37 quindi coloro che hanno realmente effettuato la visita 0 accettando la partecipazione allo studio: 3 però di essi non sono disponibili per lo svolgimento dello studio in questo periodo ma hanno dato la loro disponibilità per un successivo eventuale reclutamento.

Concludendo, i soggetti asmatici reclutati partecipanti allo studio SAVE1 sono 34, pari al 25,95% del totale della coorte (formata da 131 individui).

Prima di analizzare il gruppo di soggetti reclutati, viene mostrato il flusso dei soggetti non partecipanti allo studio SAVE1.

Grafico 3.

FLUSSO DEI SOGGETTI APPARTENENTI ALLA COORTE CHE NON PARTECIPANO ALLO STUDIO SAVE1



Il gruppo di soggetti non partecipanti allo studio SAVE1 è costituito da 79 soggetti, numero ricavato dalla somma degli esclusi al primo contatto telefonico (47), dei soggetti che non si sono presentati alla visita 0 (21), ed infine dagli 11 pazienti che non partecipano allo studio per varie motivazioni (3 rifiuti e 5 non disponibili dopo la visita 0 aggiunti ai 3 soggetti disposti ad effettuare lo studio in futuro). Del gruppo di 79 soggetti fanno parte 57 effettivi rifiuti, pari al 50,44% del totale dei contattati e da 19 soggetti esclusi dallo studio per varie motivazioni (naturalmente diverse dal rifiuto). I restanti 3 soggetti sono quelli disponibili per un secondo reclutamento: data l'esigua numerosità dei soggetti reclutati, è molto probabile che vengano inclusi in un secondo momento nello studio così da avere una numerosità totale di soggetti reclutati vicina a quella desiderata di 40 unità.

5.2.2. ANALISI DESCRITTIVE DEI SOGGETTI RECLUTATI

Nella fase di reclutamento le informazioni da inserire a cura dell'utente del database riguardano la scelta del paziente di aderire o meno allo studio, il fatto di essere fumatore o non fumatore, il motivo di esclusione dallo studio ed i dati relativi all'appuntamento per la visita 0. Al fine di effettuare qualche semplice analisi descrittiva, dei dati raccolti in sede di reclutamento solo l'informazione relativa al fumo attivo risulta interessante (se il soggetto è fumatore o meno e l'eventuale numero di sigarette fumate al giorno). Altre variabili che permettono di descrivere la popolazione reclutata sono state estratte dagli archivi delle prescrizioni utilizzati per determinare la coorte: si tratta del sesso e dell'età attuale dei soggetti (calcolata avendo nota la data di nascita).

Di seguito sono riportate le tabelle di frequenza date in output dal pacchetto statistico SAS® della variabile dicotomica del fumo, della variabile del numero di sigarette e la tabella della distribuzione delle età.

FUMO	frequenza	percentuale
no	24	70,59%
sì	10	29,41%

I 34 soggetti reclutati si suddividono in 24 non fumatori, pari al 70,59% del totale, ed in 10 soggetti fumatori attivi.

Numero di sigarette	frequenza	percentuale
2	1	11,11%
5	1	11,11%
8	1	11,11%
12	1	11,11%
15	5	55,56%

Frequenza dei valori mancanti = 25

La tabella di frequenza del numero di sigarette fumate al giorno riporta i dati di 9 soggetti anziché dei 10 soggetti fumatori trovati prima: per un soggetto

quindi la variabile non è stata rilevata. La media di questa variabile, calcolata dal programma, corrisponde a 11,33 sigarette al giorno; il valore minimo corrisponde a 2 ed il massimo a 15, valore che, però, presenta la più alta frequenza. Tali dati smentiscono quanto ipotizzato dai medici: persone che risultano avere un grado d'asma abbastanza elevato, tale da prevedere la prescrizione di 6 o più farmaci broncodilatatori e beta-agonisti per anno, sono comunque fumatrici.

L'ultima variabile che analizziamo in tabella univariata è quella corrispondente all'età.

ETA'	frequenza	percentuale
23	1	2,94%
29	2	5,88%
30	1	2,94%
31	1	2,94%
32	1	2,94%
35	1	2,94%
36	1	2,94%
38	1	2,94%
39	2	5,88%
40	1	2,94%
41	1	2,94%
42	1	2,94%
43	4	11,76%
44	1	2,94%
45	3	8,82%
46	4	11,76%
47	5	14,71%
48	1	2,94%
50	2	5,88%

La tabella sopra riportata non risulta essere molto significativa e non permette una facile interpretazione dei dati. I calcoli del programma sulle misure di base di posizione e sui quantili indicano che l'età media del gruppo

di soggetti è pari a 41,23 anni; l'età massima è pari a 50 anni e l'età minima è di 23.

Quantile	Stima
100% max	50
99%	50
95%	50
90%	47
75% Q3	46
50% mediana	43
25% Q1	38
10%	30
5%	29
1%	23
0% min	23

Per poter utilizzare la variabile relativa all'età in analisi multivariate, si è pensato di creare 3 classi d'età secondo i quantili della distribuzione. La prima classe, quindi, va dall'età minima di 23 all'età corrispondente al secondo quantile Q2, ovvero alla mediana, cioè a 43; la seconda classe quindi parte dal valore 44 ed arriva ai 50 anni. La nuova variabile bivariata chiamata *classe* risulta avere la seguente distribuzione.

classe	frequenza	percentuale
1	18	52,94%
2	16	47,06%

Di seguito sono proposte le analisi bivariate tra le variabili considerate.

È da premettere che tutti i calcoli delle statistiche test utilizzate per analizzare le tabelle che saranno sotto riportate (si tratta di test che verificano l'esistenza di dipendenza tra le due variabili analizzate), non risultano significativi per la bassa numerosità di soggetti nelle diverse celle. Per lo stesso motivo le tabelle trivariate (calcolate anch'esse come tabelle bivariate ma al netto del valore della terza variabile) non saranno riportate.

Osservando la tabella 1 si potrebbe affermare che si hanno più fumatori nella classe più giovane (33,33% contro il 25% della seconda classe d'età).

Tabella 1. Tabella bivariata di classe per FUMO

classe	FUMO		Totale
	no	sì	
1	66,67% (12)	33,33% (6)	52,94% (18)
2	75% (12)	25% (4)	47,06% (16)
Totale	70,59% (24)	29,41% (10)	100% (34)

Studiando la relazione tra sesso e classe d'età, è immediato vedere dalla tabella 2 sotto riportata come maschi e femmine si distribuiscano in maniera molto simile nelle due classi: le percentuali, infatti, sono tutte molto vicine al 50%.

Tabella 2. Tabella bivariata di SESSO per classe

SESSO	classe		Totale
	1	2	
M	53,33% (8)	46,67% (7)	44,12% (15)
F	52,63% (10)	47,37% (9)	55,88% (19)
Totale	52,94% (18)	47,06% (16)	100% (34)

L'ultima tabella, la numero 3, riporta la distribuzione congiunta delle variabili che rilevano il sesso ed il fatto di essere o meno fumatori attivi dei soggetti reclutati. Da una veloce lettura si deduce che lo scarto maggiore tra fumatori e non si ha tra gli uomini: questo significa quindi che le donne

reclutate sono più fumatrici degli uomini anche se di una percentuale inferiore al 5%.

Tabella 3. Tabella bivariata di SESSO per FUMO

SESSO	FUMO		Totale
	no	sì	
M	73,33% (11)	26,67% (4)	44,12% (15)
F	68,42% (13)	31,58% (6)	55,88% (19)
Totale	70,59% (24)	29,41% (10)	100% (34)

CONCLUSIONI

Lo studio SAVE1 sugli effetti dell'inquinamento atmosferico in gruppi ad alto rischio quali sono gli asmatici ed i cardiopatici, è partito nel comune di Padova lo scorso maggio con la prima delle fasi, quella del reclutamento. In merito ai risultati di questa prima fase del progetto che ho potuto vedere realizzato e i cui dati ho brevemente analizzato, si è rivelato molto importante seguire lo studio da vicino, passo passo nel suo avanzamento. Un vantaggio è rappresentato dall'aver a disposizione un'equipe interdisciplinare di professionisti con competenze specifiche diverse. In particolare, riferendomi ai problemi emersi in fase di reclutamento dei soggetti asmatici, lo scambio continuo di informazioni tra Università ed Ospedale ha permesso di modificare le scelte iniziali proposte nel protocollo di ricerca adattandole alla situazione che si era configurata.

In secondo luogo questo studio ha evidenziato, e certamente evidenzierà al suo termine, la possibilità di gestire grandi quantitativi di informazioni per selezionare popolazioni mirate. Anche in questa fase preliminare, una volta conosciuta la numerosità della coorte, i cui soggetti rispondevano ai criteri designati dagli esperti per l'eleggibilità dei pazienti asmatici, vista la sua bassa numerosità (131 individui), è stato di fondamentale importanza modificare le scelte iniziali. Non essendo più possibile effettuare un campionamento, soprattutto in considerazione del fatto che la rispondenza usualmente riscontrata per la partecipazione a studi pluriennali è bassa, è stato scelto di effettuare lo studio su tutta la coorte, facendolo quindi diventare uno studio sull'intera popolazione. Anche dopo la modifica del disegno iniziale dello

studio, si sono dovuti attuare cambiamenti successivi, adattando le scelte discrezionali inizialmente compiute alla popolazione studiata.

È quindi importante avere un certo margine di discrezionalità che rende il protocollo di studio flessibile così da poter adeguare le scelte compiute in fase di progettazione alla risoluzione delle problematiche che emergono in fase realizzativa.

Va evidenziato come sia stato efficiente il metodo utilizzato per la selezione dei soggetti dai database delle prescrizioni forniti dall'ULSS. Partendo da una grande mole di dati, si è riusciti ad arrivare, per gradi successivi, tramite appropriati algoritmi, ad individuare una specifica popolazione quale quella degli asmatici che hanno ricevuto almeno 6 prescrizioni di farmaci broncodilatatore e beta-agonisti nel triennio 1999-2001. Queste metodologie sono già state utilizzate in parte e saranno ulteriormente adottate per estrarre la coorte dei cardiopatici. Tale efficienza è dimostrata dal fatto che il 97% dei soggetti che sono stati contattati per il reclutamento, sono risultati essere asmatici stabili. È possibile quindi concludere che un così elevato grado di precisione conferisce alta affidabilità agli algoritmi utilizzati. Partire dai database contenenti tutte le prescrizioni per estrarre le popolazioni d'interesse è una scelta non utilizzata negli studi precedenti che hanno fatto da background per il SAVE1: questa tecnica innovativa ha rivelato buona validità e sarà sicuramente riproposta per futuri studi su popolazioni mirate.

Parlando ancora di archivi di dati, la scelta di registrare tutte le informazioni in un database elettronico, quale quello che è stato costruito con Access, risulta essere appropriata. L'utilizzo delle maschere consentirà un'agevole inserimento dei dati rilevati; inoltre il formato con cui le informazioni introdotte saranno memorizzate, permetterà una facile importazione con i principali pacchetti statistici (quali SAS), al fine di studiare le eventuali associazioni esistenti tra le variabili.

Dopo la partenza dello studio per gli asmatici, seguirà a settembre il reclutamento dei soggetti cardiopatici: è auspicabile l'instaurarsi di uno stesso tipo di rapporto proficuo tra l'ARPAV, il Dipartimento di Medicina Ambientale e Sanità Pubblica dell'Università di Padova, l'ULSS n°16 ed il gruppo di

cardiologi che curerà lo studio per i cardiopatici in tutte le sue fasi (dalla stesura del protocollo all'effettuazione delle prove cliniche necessarie a rilevare gli eventuali effetti dell'inquinamento atmosferico).

Per quanto riguarda i dati raccolti ed analizzati sul reclutamento non è possibile dire molto: si tratta infatti di sintesi statistiche su poche variabili con una numerosità di soggetti molto ridotta (34 sono infatti i pazienti reclutati per lo studio). Tale numerosità, però, potrà essere considerata sufficiente al termine dello studio: i soggetti partecipanti, infatti, saranno sottoposti a misurazioni ripetute dello stesso tipo in periodi diversi e sarà quindi possibile avere una base di dati ampia su cui svolgere le specifiche analisi di associazione con i dati dell'inquinamento.

BIBLIOGRAFIA

E. Buiatti, F. Carnevale, M. Geddes, G. Maciocco, *Trattato di sanità pubblica*, La Nuova Italia Scientifica, 1993

J. M. Samet, M. J. Utel, *Danni respiratori da fattori ambientali*, JAMA edizione italiana, 1991.

Protocollo di ricerca studio SAVE. Studio prospettico in un sottogruppo di pazienti asmatici.

S. Buist, W. M. Voller, *L'“epidemia“ asmatica si diffonde anche in Europa*, JAMA edizione italiana, 1991

L. Gallo, *Costruzione di coorti di pazienti asmatici e cardiopatici utilizzando archivi elettronici e sistemi di selezione in automatico per studi di epidemiologia analitica*, Tesi di laurea, A. A. 2002-2003.

P. Penttinen, K. L. Timonen, P. Tiittanen, A. Mirme, J. Ruuskanen, J. Pekkanen, *Ultrafine particles in urban air and respiratory health among adult asthmatics*, © ERS Journals Ltd 2001.

S. C. O. Taggart, A. Custovic, H. C. Francis, E. B. Faragher, C. J. Yates, B. G. Higgins, A. Woodcock, *Asthmatic bronchial hyperresponsiveness varies with ambient levels of summertime air pollution*, © ERS Journals Ltd 1996.

P. Vineis, P. Duca, P. Pasquini, *Manuale di metodologia epidemiologica*, La Nuova Italia Scientifica, 1988

L. Fabbris, *L'indagine campionaria. Metodi, disegni e tecniche di campionamento*, La Nuova Italia Scientifica, 1989

M. Lotti, M. Vazzoler per l'ente ARPAV, Disegno generale dello studio SAVE1 , 9 giugno 2004

http://space.comune.re.it/cea/scuola/pagine/ipertest/licheni/cap5_inquinamento/inquinam.htm

http://www.valcamonicambiente.it/monitoraggio/aria/inquinamento_legge.asp

<http://www.ginasthma.com> , global initiative for asthma

<http://www.ianus.cineca.it/venus/monitor/sanita/farmaci/faratc.htm>

APPENDICI

Appendice A

Protocollo di ricerca del progetto “SAVE1 – Traffico veicolare e salute nel Comune di Padova”. Studio prospettico di un sottogruppo di pazienti asmatici

Appendice B

Scheda per il reclutamento

Appendice C

Questionario della visita 0

Appendice D

Questionari della visita 1

Progetto "SAVE1 - Traffico veicolare e salute nel comune di Padova"

3. Studio prospettico in un sottogruppo di pazienti asmatici

Protocollo di ricerca

Introduzione

Lo Studio prospettico di un sottogruppo di pazienti asmatici, per il quale si richiede l'approvazione da parte del Comitato Etico dell'Azienda Ospedaliera di Padova, fa parte del progetto di ricerca "SAVE1 - Traffico veicolare e salute nel Comune di Padova", oggetto di una convenzione tra il Dipartimento di Medicina Ambientale e Sanità Pubblica dell'Università di Padova e l'ARPA Veneto. Questo progetto si propone di fornire dati più solidi per un'inferenza causale tra inquinamento urbano da polveri (PM) e malattie cardiopolmonari, e quindi per la valutazione ed il management del rischio.

Il progetto analizzerà i dati relativi ad indicatori generali di salute ed ai livelli di inquinamento urbano già organizzati in una specifica banca dati da uno studio propedeutico realizzato da ARPAV (Altoè, 2002) dai quali ricavare delle associazioni tra PM ed effetti a breve termine sulla salute.

Si prevede l'aggiornamento, la gestione e l'implementazione delle banche dati.

Al fine di garantire i necessari percorsi per la qualità dei dati immessi, si partirà dalla redazione di specifiche procedure informatiche per l'acquisizione in automatico dei dati procedendo in *progresso* alla validazione degli indicatori generali da raggiungere sacrificando il potere dei grandi numeri per studi più diretti (studio prospettico di coorte) ed individualizzati (studio prospettico clinico).

Background

L'asma è una malattia infiammatoria delle vie aeree caratterizzata da bronco-ostruzione reversibile spontaneamente o dopo trattamento ed associata ad ipersensibilità bronchiale. Diverse condizioni possono influenzare il decorso della malattia quali il trattamento [1], le virosi respiratorie [2], l'esposizione a fattori scatenanti (fumo di sigaretta [3], allergeni [4] o l'inquinamento indoor e outdoor [5]). Oltre al parametro mortalità, gli indicatori del decorso dell'asma sono la frequenza e gravità dei sintomi respiratori, il numero di riacutizzazioni, il grado di compromissione della funzione respiratoria (broncoostruzione, variabilità circadiana del tono broncomotore, iperreattività bronchiale) e l'impatto sulla qualità della vita o sulla percezione della salute.

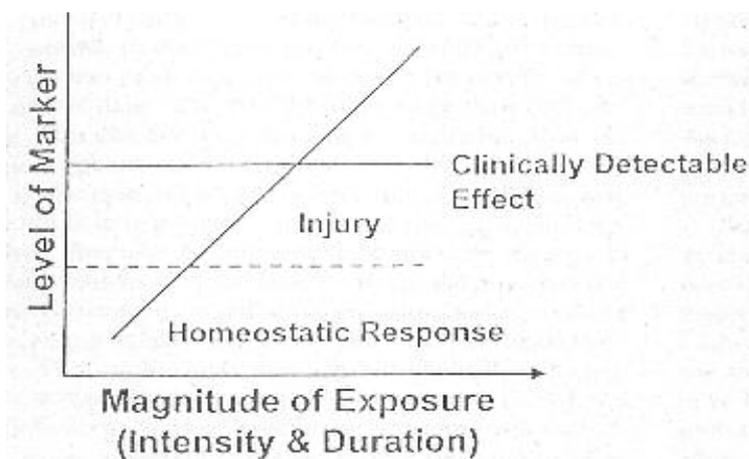
Gli effetti acuti dei componenti principali dell'inquinamento urbano sono state studiati sperimentalmente in pazienti sani e asmatici: particolato (PM10), biossido d'azoto (NO₂), biossido di zolfo (SO₂) e ozono (O₃). Nella maggior parte degli studi sperimentali i pazienti asmatici si sono dimostrati più sensibili dei pazienti sani agli inquinanti. L'NO₂ induce un aumento di iperreattività bronchiale maggiore nei pazienti asmatici che nei pazienti sani. Concentrazioni di SO₂ pari a 5 ppm provocano bronco-ostruzione in pazienti sani, mentre concentrazioni dieci volte minori erano sufficienti in pazienti asmatici. Un maggiore aumento di iperreattività bronchiale è stato riscontrato in pazienti asmatici dopo esposizione alle PM10, ma non era presente nessuna differenza fra pazienti sani e asmatici per quanto riguarda la bronco-ostruzione provocata da esposizione alle PM10. O₃ induce bronco-ostruzione ed aumento di ipersensibilità bronchiale in pazienti sani ed asmatici [6].

E' stato dimostrato da una serie di studi epidemiologici storici che l'esposizione ad inquinanti urbani in soggetti asmatici si associa ad aumento di mortalità, ospedalizzazione e sintomi respiratori. Più recentemente è stato dimostrato che l'esposizione a PM10 e in minor misura ad ozono nell'aria urbana erano in relazione con la frequenza delle riacutizzazioni di asma e con la variabilità circadiana del picco di flusso espiratorio [7,8].

In tossicologia ambientale, i biomarcatori sono stati usati in animali e in studi clinici [9] soprattutto per la loro capacità di evidenziare danni tessutali subclinici. Il loro maggiore interesse risiede nella possibilità di valutare gli stadi intermedi fra l'inizio del danno e la malattia (Figura 1), oltre che fornire delle informazioni sul meccanismo del processo patologico. Lo sviluppo di marcatori biologici degli effetti dell'inquinamento urbano in soggetti particolarmente suscettibili come i pazienti affetti da asma permetterebbe di misurare i cambiamenti che precedono e predicono gli eventi che portano alle manifestazioni cliniche di malattia.

I pre-requisiti di un biomarker dell'effetto dell'inquinamento sull'apparato respiratorio sono che il campione dovrebbe preferibilmente provenire dall'organo bersaglio e che le procedure per ottenerlo siano relativamente semplici e non invasive. Due metodi sono stati sviluppati di recente che offrono questi requisiti: l'analisi dei gas nell'aria espirata [10] e la raccolta del condensato espiratorio (CE) [11]. In particolare, le concentrazioni dell'ossido nitrico (NO) nella aria espirata sono ben correlate con la percentuale di eosinofili delle vie aeree, che rappresentano la principale caratteristica dell'infiammazione nell'asma. Inoltre, le concentrazioni di NO aumentano nelle esacerbazioni di asma e si riducono precocemente in seguito a trattamento con steroidi, quindi riflettono l'andamento clinico della malattia. Numerosi composti sono stati misurati nel condensato espiratorio, ma il pH e i markers di perossidazione lipidica appaiono quelli più indicati nella valutazione degli effetti dell'inquinamento urbano. Il pH del CE si riduce nelle riacutizzazioni di asma, è misurabile senza alterare o consumare il campione raccolto e l'analisi è rapida e relativamente semplice [12]. Vi sono evidenze che lo stress ossidativo, e in particolare la perossidazione lipidica, contribuisca alla patogenesi dell'asma [13]. Infatti le cellule coinvolte nel processo infiammatorio delle vie aeree producono specie reattive dell'ossigeno. Inoltre, alcuni dei più importanti inquinanti urbani sono ossidanti e possono contribuire ad amplificare lo stress ossidativo nelle vie aeree. Gli isoprostani sono il prodotto della perossidazione dell'acido arachidonico nelle membrane cellulari per effetto di radicali liberi, indipendentemente dall'azione delle cicloossigenasi. Sono composti bioattivi simili alle prostaglandine (8-iso PGF_{2α}) che sperimentalmente inducono contrazione del muscolo liscio, iperreattività bronchiale ed essudazione plasmatica. Essi sono strutturalmente stabili, sono prodotti in vivo in concentrazioni relativamente elevate. Maggiori concentrazioni di 8-iso PGF_{2α} sono state rilevate nell'asma, e in particolare durante le esacerbazioni o dopo test di provocazione bronchiale con allergene. Essi sono misurabili nel condensato espiratorio con metodi immunoenzimatici, radioimmunologici o con gas cromatografia-spettrometria di massa [11].

Figura da [9]



Scopo dello studio

Ci proponiamo di valutare l'effetto a breve termine delle principali sostanze inquinanti atmosferiche (PM10, PM2.5, NO₂, SO₂, O₃) sul decorso dell'asma in pazienti asmatici abitanti a Padova. Cercheremo di evidenziare quali effetti avversi siano attribuibili agli inquinanti urbani in diversi periodi dell'anno. Verranno presi in considerazione i sintomi respiratori, la funzione respiratoria e biomarkers polmonari ottenuti con metodi non invasivi. Il peso relativo della esposizione ad inquinanti urbani sulla patologia asmatica verrà valutato tenendo conto degli altri fattori interferenti, come la terapia antiasmatica, le infezioni respiratorie, l'esposizione ad allergeni, l'inquinamento indoor (domestico e lavorativo) e il fumo di sigaretta. Gli aspetti innovativi di questo progetto sono la lunghezza del periodo di monitoraggio (due anni), la misura individuale degli inquinanti ambientali (campionamento personale) e l'utilizzo di biomarkers non invasivi per valutare l'infiammazione delle vie aeree (NO espirato, pH nel condensato espirato e indicatori di stress ossidativo).

Disegno dello studio

Quaranta pazienti asmatici dai 10 ai 40 anni verranno inclusi nello studio. Questo gruppo di pazienti rappresenterà un campione della coorte di asmatici ottenuta analizzando il consumo di farmaci antiasmatici (R03A) negli anni 1999-2001. Verranno considerati coloro che risultano consumatori abituali di farmaci antiasmatici, cioè che abbiano almeno una prescrizione R03A/anno nei tre anni analizzati (asmatici persistenti). Il totale degli individui classificati come asmatici persistenti sarà suddiviso in quartili sulla base del consumo medio annuale di farmaci R03A. Il campione da includere nello studio verrà estratto tra coloro che appartengono al quartile con consumo di farmaci maggiore (>6 prescrizioni/anno).

Numerosità del campione è stata calcolata in base alla variazione attesa dei parametri primari (NO espirato e pH del condensato espiratorio).

La durata dello studio di follow up sarà di due anni. I pazienti verranno esaminati presso il Servizio di Fisiopatologia respiratoria del Dipartimento di Medicina Ambientale e Sanità Pubblica dell'Università di Padova, tre volte all'anno in corrispondenza dei picchi di inquinamento invernale (particolato) (gennaio-febbraio), estivo (ozono)(giugno-luglio) e in stagione intermedia (settembre-ottobre). Il periodo esatto in cui esaminare i pazienti nelle tre occasioni sarà determinato dalle valutazioni e predizioni sull'inquinamento urbano da parte dell'ARPAV.

Valutazione esposizione ambientale:

Verrà valutata dai dati delle centraline fisse di rilevamento degli inquinanti nel Comune di Padova più prossime al domicilio e al posto di lavoro dei pazienti e con campionamento personale delle polveri (PM10 e PM2.5) e dell'ozono effettuato il giorno precedente alle visite 1-3.

Valutazione del decorso dell'asma:

- Sintomi respiratori e riacutizzazioni (diario e questionario)
- Test di funzionalità respiratoria (Spirometria, picco di flusso espiratorio (PEF), test con metacolina)
- Qualità della vita (Questionari AQLQ, ACQ e SF-36)
- Biomarkers (NO espirato, condensato espiratorio)

Controllo dei fattori interferenti

- Farmaci (diario, questionario)
- Virosi respiratorie (diario, questionario)
- Esposizione ad allergeni (conte polliniche, diario, questionario)
- Inquinamento indoor (diario, questionario, campionamenti personali)
- Fumo di sigaretta (questionario)

Procedura

Reclutamento dei pazienti

Il reclutamento dei soggetti verrà preceduto da sensibilizzazione alla popolazione a mezzo di conferenza stampa/comunicato stampa e informazioni ai Medici di base. Verranno spedite lettere informative ai soggetti selezionati in numero almeno doppio rispetto alla numerosità del campione voluto. Successivamente i soggetti verranno contattati telefonicamente per avere l'adesione preliminare allo studio e per prendere l'appuntamento per la visita 0.

Visita 0

I pazienti verranno informati dello svolgimento della ricerca e firmeranno il consenso informato.

I pazienti che aderiscono allo studio verranno caratterizzati con:

- Questionario (storia clinica, abitudini di vita, attività lavorativa, allergie)
- Prove di funzionalità respiratoria per confermare e classificare la gravità dell'asma.

Saranno considerati criteri di esclusione: non compliance, lavoro fuori comune di Padova, malattie concomitanti che interferiscano con lo svolgimento dello studio.

Ai pazienti inclusi nello studio verranno:

- impartite istruzioni sull'uso del misuratore del picco di flusso espiratorio (PEF) e consegnato lo strumento di misura;
- consegnati il diario clinico e le relative istruzioni di compilazione.

Visita 1 (gennaio-febbraio)

Il giorno prima della visita verrà effettuato il campionamento personale delle polveri e dell'ozono e compilato un diario delle attività giornaliere.

Il giorno della visita verrà effettuata la seguente procedura:

- Riconsegna campionatori personali e diario attività oraria;
- Questionario sull'asma: sintomi, consumo di farmaci, riacutizzazioni;
- Ritiro diario clinico e riconsegna di uno nuovo;
- Ritiro grafici del PEF;
- Misura dell'ossido nitrico (NO) espirato;
- Raccolta del condensato nella aria espirata;
- Spirometria di base;
- Test con metacolina (o test con broncodilatatore in caso di broncoostruzione);
- Somministrazione dei questionari sulla percezione della salute: AQLQ, ACQ e SF36.

Visita 2 (giugno-luglio)

Come visita 1

Visita 3 (settembre-ottobre)

Come visita 1

Metodi

Valutazione esposizione ambientale

La valutazione all'esposizione ambientale verrà fatta:

- utilizzando i dati delle centraline fisse e mobili di rilevamento dell'inquinamento ambientale del Comune di Padova, individuate in base all'ubicazione dell'abitazione e del posto di lavoro e al soggiorno all'esterno dei singoli pazienti. Verranno calcolate le medie giornaliere di PM10, NO_x, SO₂ e O₃. Per l'ozono verrà considerato anche il max picco orario giornaliero).
- Con campionamento individuale delle polveri (PM10, PM 2.5) e dell'ozono un giorno prima della visita.

Questionario

Verrà allestito un questionario ad hoc.

Qualità della vita e percezione della salute

Due questionari (Asthma Quality of Life Questionnaire, Asthma Control Questionnaire e SF36) permetteranno ad ogni visita di valutare la qualità della vita e la percezione della salute del paziente [14-16].

Misura NO espirato

La misura dell'NO espirato verrà eseguita in singolo respiro attraverso un analizzatore collegato ad un computer (NIOX, Aerocrine). Verrà utilizzata la procedura suggerita dall'American Thoracic Society. Per ogni paziente sarà calcolata la media di tre misure della concentrazione di monossido d'azoto (NO) espressa in ppb [10].

Raccolta condensato

La raccolta sarà eseguita grazie al sistema pHTube™ exhaled breath collection systems (Respiratory Research, Inc. USA). Il paziente respira attraverso un kit monouso in cui l'aria viene raffreddata per condensarne l'acqua. Il condensato è poi raccolto ed il kit cestinato [11]. Il condensato verrà suddiviso in 3 aliquote: 1 per la misura del pH, una per la misura dell'isoprostano, e una di riserva. La misura del pH verrà eseguita immediatamente; le altre aliquote verranno congelate a -80°C.

Spirometria

Verrà eseguita una spirometria di base (capacità vitale (CV) e volume espiratorio massimo in un secondo (VEMS). La misurazione più alta di tre spirometrie (con al massimo il 5% di differenza fra queste) sarà registrata.

Test con metacolina

Il paziente inalerà dosi crescenti di metacolina. Dopo ogni inalazione, sarà eseguita una spirometria di controllo. Il test viene considerato positivo quando il VEMS del paziente scende del più del venti per cento del VEMS di base. La dose alla quale il test viene considerato positivo sarà registrata. Il test di provocazione bronchiale alla metacolina è usato per valutare l'ipersensibilità bronchiale. In caso di riaccutizzazione della malattia asmatica, l'ipersensibilità bronchiale aumenta e una riduzione del 20% del VEMS viene raggiunta dopo l'inalazione di una dose minore di metacolina.

I pazienti con un VEMS inferiore al 20% del VEMS teorico non possono eseguire il test di provocazione bronchiale alla metacolina. In questo caso, sarà eseguito un test di broncodilatazione dopo somministrazione di due puff di salbutamolo (200 µg).

Diario clinico per il paziente

Verrà allestito ad hoc.

PEF e FEV1

Verrà consegnato a ciascuno un apparecchio Piko-1[®]. Il metodo della misurazione del PEF sarà insegnato al paziente alla prima visita. Con questo metodo si può facilmente monitorare l'andamento dell'asma [1].

Si eseguiranno due misurazioni (mattina e sera) al giorno nei seguenti periodi: giugno-luglio, settembre-ottobre, gennaio-febbraio. Il paziente riporterà i valori su un grafico fornitogli durante la visita precedente. Analizzeremo i valori assoluti e variabilità giornaliera del PEF.

Misura pH condensato

La misura del pH del condensato verrà eseguita subito dopo la raccolta di quest'ultimo grazie ad un pH-metro con elettrodo appropriato. Prima della misura il campione verrà degassato con gas inerte (argon) per eliminare l'anidride carbonica e stabilizzare il pH.

Misura isoprostani nel condensato

Il condensato rimanente sarà conservato a temperatura di -80°C. La misura di isoprostani verrà fatta con metodo immunoenzimatico (o radioimmunologico, P. Montuschi, Roma). Parte dei campioni verrà inviato a Siena (Prof M. Comporti) per validare le misure di isotrostano con gas cromatografia-spettrometria di massa.

Analisi statistica

Dimensioni del campione

Assumendo come rilevante una differenza di concentrazioni di NO espirato di 15 ppb e considerando la variabilità delle misure dedotta da dati della letteratura e del nostro laboratorio un numero di 32 pazienti risulta sufficiente per respingere l'ipotesi nulla con una potenza del 90% e livello di significatività del 5%. Poichè si prevede di perdere durante il follow-up circa il 20% della casistica, verranno reclutati per lo studio 40 soggetti.

Campionamento

Il campione da includere nello studio verrà estratto tra coloro che appartengono al quartile con consumo di farmaci maggiore (>6 prescrizioni/anno) nell'ambito della coorte di individui classificati come asmatici persistenti sulla base del consumo di farmaci R03A (antiasmatici). I soggetti verranno campionati attraverso una procedura di stratificazione implicita. Le unità verranno ordinate dentro gli strati selezionati (sesso ed età) secondo il valore assunto e si selezionerà il campione con criterio sistematico.

Analisi dei dati

L'ipotesi che gli indici di funzionalità respiratoria o i biomarkers di infiammazione polmonare varino con i livelli esposizione individuale a polveri e ozono verrà testata con un modello di analisi della varianza secondo Taggart et al. [17]. La relazione delle misure giornaliere del picco di flusso espiratorio e dei sintomi ricavati dai diari con i livelli degli inquinanti ambientali verrà testata con un modello di regressione lineare secondo Penttinen et al. [7].

Bibliografia

1. Global initiative for asthma, www.ginasthma.com.
2. David B Jacoby, Virus-induced asthma attacks. *JAMA*, 2002; 287:755-61.
3. RP Stankus, PK Menon, RJ Rando, H Glindmeyer, JE Salvaggio, SB Lehrer, Cigarette smoke-sensitive asthma: challenge studies. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82:331-8.
4. M Wickman, M Swartengren. Allergen exposure and asthma. *Lancet*, 2001; 357:1042
5. RJ Delfino, RS Zeiger, JM Seltzer, DH Street, CE McLaren, Association of Asthma Symptoms with Peak Particulate Air Pollution and Effect Modification by Anti-inflammatory Medication Use. *Environ Health Perspect*, Oct 2002, 110:A607-17.
6. Sandstrom T, Helleday R, Blomberg A. Air pollution and asthma. Experimental studies. *Eur Respir Monograph* 2002; Vol 7, Monograph 21: 52-65.
7. Penttinen P, Timonen KL, Tiittanen P, Mirme A, Ruuskanen J, Pekkanen, Ultrafine particles in urban air and respiratory health among adult asthmatics. *Eur Respir J* 2001, 17 428-35.
8. Desqueyroux H, Pujet JC, Prosper M, Squinazi F, Mormas I, Short-term effects of low-level air pollution on respiratory health of adults suffering from moderate to severe asthma. *Environ Res* 2002, 89:29-37.
9. American Thoracic Society. What constitutes an adverse health effect of air pollution ? *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 161: 665-73.
10. Kharitonov S, Alving K, Barnes PJ : Exhaled and nasal nitric oxide measurements: recommendations. *Eur Respir J* 1997; 10: 1683-93.
11. Montuschi, P., Barnes, P.J. Analysis of exhaled breath condensate for monitoring airway inflammation, *Trends in Pharmacological Sciences*, May 2002, Vol 23 Issue 5, 232-237.
12. JF Hunt, K Fang, R Malik, A Snyder, N Malhotra, TA Platts-Mills, B Gaston, Endogenous airway acidification. Implications for asthma pathophysiology. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:694-9.
13. Wood LG, Gibson PG, Garg ML. Biomarkers of peroxydation, airways inflammation and asthma. *Eur Respir J* 2003. 21 177-86.
14. Juniper EF, Norman GR, Cox FM, Roberts JN. Comparison of the standerd gamble, rating scale, AQLQ and SF-36 for measuring quality of life in asthma. *Eur Respir J* 2001;18:38-44.
15. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). *Med Care* 1992;30:474-483.

16. FMV Boueri, BL Bucher-Bartelson, KA Glenn, BJ Make. Quality of life measured with a generic instrument (Short Form-36) improves following pulmonary rehabilitation in patients with COPD. CHEST 2001;119:77-84.

17. Taggart SCO, Custovic A, Francis HC, Faragher EB, Yates CJ, Higgins BG, Woodcock A. Asthmatic bronchial hyperresponsiveness varies with ambient levels of summertime air pollution. Eyr Respi J 1996; 9: 1146-54.

RECLUTAMENTO

Paziente n°

Codice identificativo

Nome

Cognome

Partecipazione allo studio

Sì

No

Fumatore

Sì

No

(se sì)

Fumatore di n° |___| sigarette al giorno

(se no)

Motivo di esclusione

Attività lavorativa che espone a

Altre malattie
(specificare)

Non compliance

Rifiuta

Altro
(specificare)

(se sì)

Data appuntamento |___|_|___|_|___|

Ora appuntamento |___| : |___|

Annotazioni

.....
.....
.....
.....

VISITA 0

(se sì)

Periodi di esposizione a fumo passivo		Ore al giorno di esposizione a fumo passivo	
da (età)	a (età)	nella settimana	nel fine settimana

Ha mai lavorato in un ambiente chiuso dove altre persone fumavano?

Sì

No

(se sì)

Periodi di esposizione a fumo passivo al lavoro		Ore al giorno di esposizione a fumo passivo	Descrizione ambiente lavorativo
da (età)	a (età)		1 = molto fumoso 2 = mediamente fumoso 3 = poco fumoso
			__
			__
			__

ABITAZIONE

Tipo di abitazione:

Appartamento

Casa

Giardino

Sì

No

Numero residenti

|__|

Numero di stanze da letto

|__|

N° di finestre

|__|

Tipo di finestre

Stanza più abitata dalla famiglia

Tipo di riscaldamento

Ricambio d'aria naturale

Sì

No

N° di volte al giorno

|__|

Momento della giornata

mattino

pomeriggio

sera

Frequenza pulizie domestiche

Condizionatore

Sì

No

Ventilatore

Sì

No

ATTIVITÀ PROFESSIONALE

Lavoro

Studio

(se lavora)

ATTIVITÀ LAVORATIVA

Professione	da	a	Dati relativi all'ambiente lavorativo
.....
.....
.....

(se studia)

AMBIENTE SCOLASTICO

Tipo di scuola

scuola media superiore

università

master o corsi post-laurea

altro

(specificare)

(se scuola media superiore)

N° di studenti per classe |____|

Esposizione dell'aula

l'aula si affaccia ad un giardino

l'aula si affaccia ad una strada esposta a traffico veicolare

altro

(specificare)

TRASPORTO

Mezzo di trasporto utilizzato abitualmente per spostarsi dall'abitazione

.....

VISITA 0

ATTIVITÀ SPORTIVA E/O HOBBIES

Tipo	Luogo	Frequenza
.....
.....
.....

ANIMALI DOMESTICI

Tipo di animale	N°	entra/entrano in casa	
.....	__	Sì	No
.....	__	Sì	No
.....	__	Sì	No

STORIA CLINICA

Ha mai rilevato problemi per i seguenti apparati / sistemi / organi?

APPARATO / SISTEMA / ORGANO	Sì	No	Se sì specificare	in atto	non in atto
cutaneo			eczema		
			dermatite allergica		
			orticaria		
respiratorio			rinite allergica		
			otite		
			poliposi nasale		
oculare			congiuntivite allergica		
cardiovascolare					
gastrointestinale					
muscoloscheletrico					
endocrino					
nervoso					
epatico					
immunologico					
renale					
psichiatrico					

STORIA DI ALLERGIA

Paziente con allergie	Sì	No	Non so
Ha familiarità per allergie?	Sì	No	Non so
padre	Sì	No	Non so
madre	Sì	No	Non so
fratelli	Sì	No	Non so
nonni	Sì	No	Non so
Ha allergie ad alimenti?	Sì	No	Non so
Ha allergie a farmaci?	Sì	No	Non so

PROVE CUTANEE

Graminacee	Sì	No
Artemisia	Sì	No
Parietaria	Sì	No
Betulla	Sì	No
Cane	Sì	No
Gatto	Sì	No
Alternaria	Sì	No
Aspergillus	Sì	No
Dermatophagoides pt.	Sì	No
Dermatophagoides f.	Sì	No

ALTRI TEST ALLERGOLOGICI

.....

.....

.....

.....

STORIA DI ASMA

Ha familiarità per asma?	Sì	No	Non so
padre	Sì	No	Non so
madre	Sì	No	Non so
fratelli	Sì	No	Non so
nonni	Sì	No	Non so

A che età ha avuto la prima crisi d'asma?

Da quanti anni soffre d'asma?

A che età ha iniziato terapia regolare?

A che età ha avuto bisogno di terapia cortisonica per via sistemica?

Quali sono i principali fattori che scatenano in lei l'asma?

esposizione ad allergeni	aspirina
sforzo fisico	interruzione terapia
infezioni respiratorie	stress
rinite	periodo premenstruale
sinusite	β_2 -bloccanti
attività lavorativa	ACE inibitori

SINTOMI ASMATICI

perenni
 solo stagionali
 primavera estate
 autunno inverno
 perenni con esacerbazioni stagionali

SINTOMI DI BRONCHITE CRONICA Sì No
 (per più di 3 mesi in almeno 2 anni)

STORIA DI RINITE

Anno di insorgenza

intermittente (< 4 giorni a settimana per < 4 settimane)
 persistente (> 4 giorni a settimana per < 4 settimane)

VISITA 0

SEVERITÀ RINITICA

sonno disturbato	Sì	No
impedimento attività quotidiane	Sì	No
disturbo scuola/lavoro	Sì	No
sintomi fastidiosi	Sì	No

lieve
moderata

FARMACI

Nome	Dose	Ultima somministrazione
.....
.....
.....
.....

Classificazione finale asma dalla visita effettuata

lieve intermittente

lieve persistente

moderata persistente

grave persistente

VISITA N° 1

Codice identificativo

Nome

Cognome

- 1. Questionario Visita
- 2. Questionario ACT
- 3. Prove di funzionalità respiratoria
 - 3.1 Metacolina
 - 3.2 Broncodilatatore
- 4. Scheda di raccolta del condensato
- 5. Scheda di raccolta NO
- 6. Questionario S. George
- 7. Schema di raccolta misure PEF
- 8. Diario clinico

VISITA 1

Data | | | |

Codice identificativo

Nome Cognome

FARMACI

Nome	Dose	Ultima somministrazione
.....
.....
.....
.....

SINTOMI E RIACUTIZZAZIONI

Mese / periodo di riferimento

DISPNEA

Sì

No

a riposo

a passo lento

a passo rapido

con l'esercizio importante

VISITA 1

FISCHI RESPIRATORI

Sì

No

Frequenza

- meno di una volta al mese
- una volta al mese
- diverse volte alla settimana
- una volta al giorno
- diverse volte al giorno

Intensità

- lieve
- moderata
- grave

Momento di insorgenza

- sia durante il giorno che la notte
- solo durante il giorno
- solo durante la notte
- soprattutto al mattino

TOSSE

Sì

No

- secca
- produttiva con escreato
 - biancastro
 - giallastro

Frequenza

- meno di una volta al mese
- una volta al mese
- diverse volte alla settimana
- una volta al giorno
- diverse volte al giorno

Intensità

- lieve
- moderata
- grave

VISITA 1

Momento di insorgenza

- sia durante il giorno che la notte
- solo durante il giorno
- solo durante la notte
- soprattutto al mattino

SENSO DI COSTRIZIONE TORACICA

Sì

No

Frequenza

- meno di una volta al mese
- una volta al mese
- diverse volte alla settimana
- una volta al giorno
- diverse volte al giorno

Intensità

- lieve
- moderata
- grave

Momento di insorgenza

- sia durante il giorno che la notte
- solo durante il giorno
- solo durante la notte
- soprattutto al mattino

ESACERBAZIONI CON OSPEDALIZZAZIONE

N° totale nell'ultimo anno

con ricovero in reparto degenza

con ricovero in unità intensiva

con necessità di ventilazione assistita

VISITA 1

SEVERITÀ RINITICA

sonno disturbato	Sì	No
impedimento attività quotidiane	Sì	No
disturbo scuola/lavoro	Sì	No
sintomi fastidiosi	Sì	No

lieve
moderata

Classificazione finale asma dalla visita effettuata

lieve intermittente
lieve persistente
moderata persistente
grave persistente

ACT

Visita n° _____

Codice identificativo

Nome Cognome

SINTOMI RIFERITI ALLE ULTIME 4 SETTIMANE

Q3- L'asma limita la Sua attività al lavoro o a casa?

- | | |
|----------------------------------|---|
| 5 - mai | 1 |
| 4 - raramente | 1 |
| 3 - qualche volta | 0 |
| 2 - la maggior parte delle volte | 0 |
| 1 - sempre | 0 |

Q6- Definisca quanto è sotto controllo la Sua asma:

- | | |
|-------------------------------|---|
| 1 - per nulla controllato | 0 |
| 2 - poco controllato | 0 |
| 3 - qualche volta controllato | 1 |
| 4 - ben controllato | 1 |
| 5 - completamente controllato | 1 |

Q8c- Quanto spesso sente il fiato corto?

- | | |
|-----------------------------------|---|
| 5 - mai | 1 |
| 4 - 1 – 2 volte alla settimana | 1 |
| 3 - da 3 a 6 volte alla settimana | 0 |
| 2 - una volta al giorno | 0 |
| 1 - più di una volta al giorno | 0 |

Q9- I sintomi di asma La svegliano la notte o al mattino presto?

- | | |
|----------------------------------|---|
| 5 - mai | 1 |
| 4 - 1 volta o 2 | 1 |
| 3 - 1 volta alla settimana | 0 |
| 2 - 2 o 3 notti alla settimana | 0 |
| 1 - 4 o più notti alla settimana | 0 |

Q16- Quante volte ha usato il broncodilatatore (Ventolin)?

- | | |
|--------------------------------|---|
| 5 - mai | 1 |
| 4 - 1 volta o due | 1 |
| 3 - poche volte alla settimana | 0 |
| 2 - 1 o 2 volte al giorno | 0 |
| 1 - 3 o più volte al giorno | 0 |

Punteggio (5 – 25) _____**Punteggio (0 – 5)** _____

PROVE DI FUNZIONALITÀ RESPIRATORIA

Visita n° |____|

Data |____| |____| |____|

Ora |____| : |____|

Codice identificativo

Nome

Cognome

Età |____|

Altezza |____| cm

Peso |____| Kg

BASALE	OSSERVATO	PREDETTO	O / P %
FVC
FEV₁
FEV₁ / FVC

	FEV ₁	%
PBS FEV ₁
DOSE		
22,5 mcg
45 mcg
90 mcg
180 mcg
360 mcg
720 mcg
1440 mcg
2880 mcg
PD ₂₀ FEV ₁ mcg	

SCHEDA RACCOLTA DEL CONDENSATO

Codice identificativo

Nome Cognome

Digiuno da almeno 1 ora da acqua e cibo Sì No

TEMPO TOTALE DI RACCOLTA : |____| **minuti**

QUANTITATIVO RACCOLTO : |____| **ml**

Volume totale (L)	
Tempo espirazione (min)	
Frequenza espiratoria (atti/min)	

pH (post degassazione con argon) : |____|

ALIQUOTE

Codice campione	Contenitore	Volume

ISOPROSTANI : |____| **pg/ml**

SCHEDA NO

Visita n° |____|

Codice identificativo

Nome Cognome

Gravidanza attuale Sì No

Eseguita spirometria prima della misurazione Sì No

Ultima prestazione di esercizio fisico intenso

Data |____| |____| |____| Ora |____| : |____|

NO ESPIRATO

1° (ppb)
2° (ppb)
3° (ppb)
VALORE MEDIO (ppb)

Visita n° _____

Codice _____

Nome _____ Cognome _____

Periodo dal __/__/____ al __/__/____

MONITORAGGIO GIORNALIERO DEL PEF

Mese _____

	MATTINA	SERA
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		
11		
12		
13		
14		
15		
16		
17		
18		
19		
20		
21		
22		
23		
24		
25		
26		
27		
28		
29		
30		
31		

Mese _____

	MATTINA	SERA
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		
11		
12		
13		
14		
15		
16		
17		
18		
19		
20		
21		
22		
23		
24		
25		
26		
27		
28		
29		
30		
31		

Visita n° _____

Nome _____

Cognome _____

SCORES CLINICI

SEGNARE NELLA CASELLA IL NUMERO CORRISPONDENTE AL PROPRIO CASO

					1	2	3	...	29	30	31
STARNUTI	0 = no	1 = occasionale sino a 3 attacchi	2 = frequenti più di 3 attacchi	3 = molto frequenti ripetitivi nella giornata				...			
RINORREA	0 = no	1 = moderata 1 fazzoletto	2 = discreta 3 fazzoletti	3 = intensa oltre 3 fazzoletti				...			
HA IL NASO CHIUSO	0 = no	1 = sì qualche volta	2 = sì quasi sempre	3 = sì per tutte le 24 ore				...			
PRURITO AL NASO	0 = no	1 = sopportabile	2 = fastidioso	3 = molto intenso				...			
PRURITO / BRUCIORE OCCHI	0 = no	1 = sopportabile	2 = fastidioso	3 = molto intenso				...			
BRONCOSPASMO la notte scorsa	0 = no	1 = lieve	2 = moderato	3 = grave				...			
TOSSE la notte scorsa	0 = no	1 = lieve	2 = moderato	3 = grave				...			
BRONCOSPASMO giornata odierna	0 = no	1 = lieve	2 = moderato	3 = grave				...			
ATTIVITA' GIORNATA ODIERNA		0 = normale 1 = lieve difficoltà	2 = moderata difficoltà 3 = grave difficoltà					...			
PUNTEGGIO SINTOMATOLOGICO GIORNALIERO								...			

SCORES FARMACOLOGICI

INDICARE NELLA CASELLA IL NUMERO TOTALE DI SOMMINISTRAZIONI, INALAZIONI O COMPRESSE GIORNALIERE

	1	2	3	...	29	30	31
Broncodilatatore breve durata				...			
Broncodilatatore lunga durata				...			
Cortisonico inalatorio				...			
Associazione B/C				...			
Antileucotrieno				...			
Cortisonico per os				...			
Antiistaminico				...			
PUNTEGGIO FARMACOLOGICO GIORNALIERO							
Assenza da scuola - lavoro							
Visita medica							
Malattie concomitanti							
Spostamenti - ferie							