

**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA**

**Facoltà di Scienze Statistiche**

**Corso di Laurea in Statistica e Tecnologie Informatiche**

**TESI DI LAUREA**

**ANALISI DEGLI EFFETTI SANITARI DA  
INQUINAMENTO ATMOSFERICO:  
STUDIO LONGITUDINALE DI UNA COORTE  
DI ASMATICI**

**Relatore Ch.mo Prof. Lorenzo Simonato**

**Laureanda Lisa Silvello**

**Matricola 491905**

**Anno Accademico 2005-2006**



# INDICE

## Premessa

### Capitolo 1: L'inquinamento e l'asma

- 1.1 L'inquinamento atmosferico
  - 1.1.1 Effetti sull'ambiente
  - 1.1.2 Effetti sull'uomo
- 1.2 Gli inquinanti principali
  - 1.2.1 Ossidi di azoto (NO<sub>x</sub>)
  - 1.2.2 Ossidi di zolfo (SO<sub>x</sub>)
  - 1.2.3 Ozono (O<sub>3</sub>)
  - 1.2.4 Particolato atmosferico (PM)
- 1.3 L'inquinamento e il sistema respiratorio
  - 1.3.1 L'asma bronchiale

### Capitolo 2: Lo studio SAVE1

- 2.1 Introduzione
- 2.2 Studi recenti
- 2.3 Materiali e metodi
  - 2.3.1 Costruzione della coorte di asmatici
  - 2.3.2 Disegno dello studio
    - 2.3.2.1 Visita 0
    - 2.3.2.2 Visite 1-6
  - 2.3.3 Metodi statistici
    - 2.3.3.1 Selezione del campione
    - 2.3.3.2 Variabili in analisi
    - 2.3.3.3 Analisi statistica

## **Capitolo 3: Risultati e discussione**

- 3.1 Risultati della selezione della coorte
  - 3.1.1 Reclutamento del panel di asmatici
- 3.2 Risultati descrittivi dei soggetti in analisi (visita 0)
- 3.3 Risultati descrittivi dei parametri clinici (visite 1-5)
- 3.4 Effetti dell'inquinamento sui parametri clinici
- 3.5 Discussione

## **Bibliografia**

## **Appendici**

## **PREMESSA**

Gli effetti nocivi dell'inquinamento atmosferico sulla salute dell'uomo sono stati oggetto negli ultimi decenni di numerose indagini e interessano l'intera popolazione, in particolare coloro che trascorrono la maggior parte della giornata in aree altamente inquinate. Il progetto di ricerca "SAVE1: traffico veicolare e salute nel Comune di Padova" ha avuto inizio nell'estate 2004 ed è attualmente nella sua fase finale. Con questo studio si vogliono analizzare gli effetti a breve termine dell'inquinamento atmosferico su un gruppo di soggetti considerati più sensibili agli inquinanti urbani: gli asmatici.

La tesi si compone di tre capitoli: il primo dà le nozioni principali sull'inquinamento atmosferico e sulla patologia asmatica; il secondo introduce lo studio SAVE1 e si sofferma sulla struttura e sui metodi statistici utilizzati; il terzo riporta i risultati delle analisi svolte e ne trae le conclusioni.

Nel capitolo 1 viene fornito un quadro generale dell'inquinamento, chiarendo gli effetti negativi che esso ha sull'ambiente e sull'uomo e prendendo in esame i principali inquinanti di interesse per il progetto SAVE vale a dire particolato atmosferico  $PM_{10}$  e  $PM_{2.5}$ , ozono, biossido di azoto e biossido di zolfo. Viene definita poi l'asma bronchiale come malattia infiammatoria delle vie respiratorie, distinguendola in asma allergica e intrinseca e suddividendola nei quattro stadi di gravità: lieve intermittente, lieve persistente, moderata persistente e grave persistente.

Il capitolo 2 introduce l'indagine comparandola con altri due studi analoghi: il primo, condotto a Parigi, per valutare le conseguenze dell'inquinamento atmosferico su una coorte di asmatici gravi e moderati e l'altro, italiano, per stimare l'impatto degli inquinanti urbani sulla mortalità e sui ricoveri ospedalieri per determinate patologie. Successivamente vengono esposte le modalità di costruzione della coorte e di raccolta dei dati per mezzo delle varie visite effettuate dai medici del servizio di Fisiopatologia Respiratoria dell'Ospedale di Padova. Vengono infine definite le variabili in analisi relative a parametri clinici, fattori espositivi e confondenti e viene presentato il metodo statistico utilizzato per analizzare i dati.

Nel capitolo 3 vengono riportati: i risultati della selezione della coorte fino ad arrivare al reclutamento del panel; i risultati descrittivi delle visite che danno un quadro generale della coorte e dell'andamento dei parametri clinici studiati nelle varie visite; e infine i risultati più importanti ovvero quelli che misurano l'effetto dell'inquinamento sulla salute respiratoria del panel e che ci portano alle conclusioni.

# **CAPITOLO 1**

## **L'INQUINAMENTO E L'ASMA**

### **1.1. L'INQUINAMENTO ATMOSFERICO**

Nel corso della storia l'uomo ha sempre utilizzato le risorse a propria disposizione in modo pressoché indiscriminato, senza curarsi delle particolari ricadute ambientali che poteva avere la sua presenza nell'ambito dei vari cicli naturali. La distruzione e l'inquinamento ambientale sono andati di pari passo con l'evoluzione della civiltà. Un tempo la popolazione umana era molto meno rappresentata e l'impatto ambientale risultava praticamente ininfluenza, almeno in ambito globale. Ora, purtroppo, l'enorme incremento demografico e l'addensamento abitativo in alcune specifiche zone comportano un'azione inquinante a livello locale e mondiale notevolmente più elevata, estremamente preoccupante e spesso particolarmente nociva sia per l'uomo che per l'ambiente.

Nell'atmosfera si manifesta forse nel modo più eclatante la manomissione dell'ambiente operata dall'uomo. Essa assume soprattutto la forma dell'inquinamento, causato dall'immissione di aeriformi di varia natura ed origine: biossido ( $\text{CO}_2$ ) e monossido (CO) di carbonio, ossidi di azoto ( $\text{NO}_x$ ), anidride solforosa ( $\text{SO}_2$ ); clorofluorocarburi (CFC), gas naturale

(CH<sub>4</sub>), altri composti organici volatili non metanici (NMVOC); polveri o particolati.<sup>1</sup>

Prima di iniziare a parlare degli inquinanti presi in considerazione nello studio SAVE1 e dei loro effetti sull'uomo, ritengo opportuno approfondire meglio il tema dell'inquinamento atmosferico e definirne le tipologie principali.

**L'inquinamento atmosferico** è definito dalla normativa italiana come "ogni modificazione della normale composizione o stato fisico dell'aria atmosferica, dovuta alla presenza nella stessa di una o più sostanze con qualità e caratteristiche tali da alterare le normali condizioni ambientali e 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 ed i beni materiali pubblici e privati".<sup>2</sup>

Gli inquinanti vengono solitamente distinti in due gruppi principali: quelli di **origine antropica**, cioè prodotti dall'uomo, e quelli **naturali**.

Anche se è l'inquinamento originato dall'uomo quello che risulta maggiormente imputato al peggioramento della qualità dell'aria, non bisogna dimenticare l'importanza dell'inquinamento di origine naturale. Gli inquinanti naturali dell'aria sono sempre stati parte della storia dell'uomo. Le polveri e i vari gas emessi dai vulcani, dagli incendi delle foreste e dalla decomposizione dei composti organici entrano in atmosfera ad intervalli più o meno regolari e in qualche caso a livelli che possono causare degli effetti drammatici a carico del clima. In ogni caso bisogna sottolineare che gli inquinanti naturali non rappresentano necessariamente un serio problema come possono esserlo gli inquinanti generati dalle attività umane, perché risultano spesso notevolmente meno pericolosi dei composti prodotti dall'uomo e non si concentrano mai sulle grandi città.

L'inquinamento atmosferico maggiore è quello che l'uomo produce per soddisfare le proprie necessità civili ed industriali. I vari processi di combustione utilizzati per cuocere i cibi, per riscaldarsi, per alimentare i veicoli a motore e i macchinari, producono gli inquinanti più diffusi. L'inquinamento dell'aria di origine antropica si sprigiona dalle grandi sorgenti fisse (industrie, impianti per la produzione di energia elettrica ed inceneritori), da piccole sorgenti fisse (impianti per il riscaldamento domestico) e da sorgenti mobili (il traffico veicolare). Molte di queste sorgenti sono strettamente legate alla produzione ed al consumo di energia, specialmente combustibili fossili. Per quanto riguarda gli altri inquinanti principali è da sottolineare che nell'emissione di ozono e di composti organici volatili le sorgenti antropiche hanno un ruolo fondamentale tanto quanto quelle naturali; le combustioni in genere rappresentano la causa principale delle emissioni di ossido di azoto; i motori dei mezzi di trasporto rappresentano tipicamente la causa principale delle emissioni di monossido di carbonio.

L'impatto degli inquinanti sull'uomo dipende dalla zona di produzione degli inquinanti e dalla loro dispersione. Le grandi sorgenti fisse, spesso localizzate lontano dai più grandi centri abitati, disperdono nell'aria a grandi altezze, mentre il riscaldamento domestico ed il traffico producono inquinanti che si liberano a livello del suolo in aree densamente abitate. Come conseguenza, le sorgenti mobili e quelle fisse di piccole dimensioni contribuiscono in modo maggiore all'inquinamento dell'aria nelle aree urbane e attentano alla salute pubblica molto di più di quanto non si potrebbe supporre facendo un semplice confronto quantitativo fra i vari tipi di emissioni.

A prescindere dalla loro origine, i contaminanti atmosferici, possono anche essere classificati in **primari** cioè immessi direttamente nell'ambiente in seguito al processo che li ha prodotti (come ad esempio il biossido di zolfo ed il monossido di azoto) e **secondari** (come l'ozono) che si formano dagli inquinanti primari (sia antropici che naturali) attra-

verso reazioni chimico-fisiche che, spesso, coinvolgono l'ossigeno atmosferico e la luce.

I principali inquinanti primari sono quelli emessi nel corso dei processi di combustione di qualunque natura, cioè il monossido di carbonio, il biossido di carbonio, gli ossidi di azoto (principalmente sottoforma di monossido di azoto), le polveri e gli idrocarburi incombusti. Nel caso in cui i combustibili contengano anche zolfo, si ha inoltre emissione di anidride solforosa.

Dopo la loro emissione in atmosfera, gli inquinanti primari sono soggetti a processi di diffusione, trasporto e deposizione. Subiscono inoltre dei processi di trasformazione chimico-fisica che possono portare alla formazione degli inquinanti secondari, nuove specie chimiche che spesso risultano più tossiche e di più vasto raggio d'azione dei composti originali. Fra i processi di formazione degli inquinanti secondari, particolare importanza è assunta dalla serie di reazioni che avvengono fra gli ossidi di azoto e gli idrocarburi in presenza di luce solare. Questa catena di reazioni porta all'ossidazione del monossido di azoto (NO) a biossido di azoto (NO<sub>2</sub>), alla produzione di ozono (O<sub>3</sub>) ed all'ossidazione degli idrocarburi, vi è formazione di aldeidi, perossidi, di acidi nitriloperacetici (PAN), acido nitrico, nitrati e nitroderivati in fase particellare, e centinaia di altre specie chimiche minori. L'insieme dei prodotti di queste reazioni viene definito smog fotochimico, che rappresenta una delle forme di inquinamento più dannose per l'ecosistema.

Infine, a seconda della tipologia, l'inquinamento causato dalle sostanze inquinanti negli ambienti aperti viene definito **esterno** (o **outdoor**), mentre l'inquinamento nei luoghi confinati, come gli edifici, viene indicato come inquinamento **interno** o **indoor**.<sup>3</sup>

L'aria che respiriamo può essere contaminata da sostanze inquinanti provenienti da industrie, veicoli, centrali elettriche e molte altre fonti. Questi inquinanti rappresentano un grosso problema per gli effetti dannosi che possono avere nei confronti della salute o dell'ambiente in cui

viviamo. Il loro impatto dipende da vari fattori, come ad esempio la quantità di inquinante dell'aria al quale si è esposti, la durata dell'esposizione e la pericolosità dell'inquinante stesso. Gli effetti sulla salute possono essere di piccola entità e reversibili (come un'irritazione agli occhi) oppure debilitanti (come un aggravamento dell'asma) o anche fatali (come il cancro). Vediamo ora, in generale, i principali effetti sull'ambiente e sull'uomo.

### **1.1.1. EFFETTI SULL'AMBIENTE**

L'azione operata dagli inquinanti dell'aria nei confronti dell'ambiente è sotto gli occhi di tutti. Il declino inesorabile del patrimonio animale, forestale ed agricolo, la degradazione degli ecosistemi, i danni provocati alle strutture metalliche, alle opere d'arte, alle pitture, ai fabbricati, ai materiali tessili e per finire la riduzione della visibilità, sono tutti aspetti del complesso problema generato dall'inquinamento operato dall'uomo. Il meccanismo di aggressione operato dagli inquinanti può essere estremamente rapido o prolungato nel tempo, a seconda del gran numero di fattori che possono essere implicati nel fenomeno. Gli inquinanti possono agire a livello locale magari distruggendo un'area boschiva relativamente piccola, oppure possono agire a livello globale, interessando tutte le popolazioni della terra.

Fenomeni come l'insorgenza dello smog fotochimico interessano generalmente solo le aree a grande urbanizzazione, mentre l'azione delle piogge acide è di più vasta portata, interessando sia le zone più industrializzate che le aree distali. L'azione dell'effetto serra coinvolge tutte le nazioni, sia quelle civilizzate che quelle in via di sviluppo, mentre gli effetti di molti inquinanti industriali possono essere localizzati semplicemente a ridosso dell'area di produzione.

### **1.1.2. EFFETTI SULL'UOMO**

L'inquinamento atmosferico è stato spesso associato a numerose conseguenze a carico della salute, soprattutto nei casi in cui si verifici un brusco innalzamento delle concentrazioni dei comuni contaminanti dell'aria. In questi casi, l'aumentata esposizione a vari irritanti atmosferici può provocare la riduzione della funzionalità polmonare, l'aumento delle malattie respiratorie nei bambini, gli attacchi acuti di bronchite e l'aggravamento dei quadri di asma; questo è stato associato ad un forte incremento nel numero dei decessi fra le persone più sensibili a determinati inquinanti, come gli anziani o le persone affette da malattie respiratorie e cardiovascolari. Famosi sono alcuni casi che si verificarono il secolo scorso: a Londra, ad esempio, fra il 5 ed il 9 dicembre 1952 morirono più di 4.000 persone già sofferenti di malattie polmonari a causa di una densa coltre di smog che ristagnava in città.

L'effetto dell'inquinamento a bassi livelli e per lungo tempo risulta invece più subdolo e difficile da individuare. Si presume che provochi a breve termine disagio, irritazione, tossicità specifica, affezioni respiratorie acute e, in rari casi, mortalità, soprattutto fra gli anziani affetti da patologie croniche cardiovascolari o respiratorie. Gli effetti a lungo termine causati da una esposizione ad inquinanti presenti a concentrazioni relativamente basse non sono ancora completamente chiari; in ogni caso si ritiene che fra i vari effetti vi sia la comparsa di malattie polmonari croniche aspecifiche (come la bronchite cronica, l'asma e l'enfisema), la formazione di varie neoplasie maligne (cancro polmonare, leucemie) ed un aumento della mortalità per malattie cardiovascolari e respiratorie.

## 1.2. GLI INQUINANTI PRINCIPALI

Finora sono stati catalogati circa 3.000 contaminanti dell'aria, prodotti per lo più dalle attività umane con i vari processi industriali, con l'utilizzo dei mezzi di trasporto o in altre circostanze. Le modalità di produzione e di liberazione dei vari inquinanti sono estremamente varie, allo stesso modo sono moltissime le variabili che possono intervenire nella loro diffusione in atmosfera.

Tra tutte le sostanze inquinanti citate precedentemente, mi soffermo ora a descrivere in dettaglio gli inquinanti atmosferici presi in considerazione nello studio SAVE.

### 1.2.1. OSSIDI DI AZOTO (NO<sub>x</sub>)

Pur essendo presenti in atmosfera diverse specie di ossidi di azoto, per quanto riguarda l'inquinamento dell'aria si fa quasi esclusivamente riferimento al termine NO<sub>x</sub> che sta ad indicare la somma pesata del monossido di azoto (NO) e del biossido di azoto (NO<sub>2</sub>).

L'**ossido di azoto** (NO), anche chiamato **ossido nitrico**, è un gas incolore, insapore ed inodore. E' prodotto soprattutto nel corso dei processi di combustione ad alta temperatura assieme al biossido di azoto. Viene poi ossidato in atmosfera dall'ossigeno e più rapidamente dall'ozono producendo biossido di azoto. La tossicità del monossido di azoto è limitata, al contrario di quella del biossido di azoto che risulta invece notevole.

Il **biossido di azoto** (NO<sub>2</sub>) è un gas tossico di colore giallo-rosso, dall'odore forte e pungente e con grande potere irritante; è un energico ossidante, molto reattivo e quindi altamente corrosivo. Il biossido di azoto svolge un ruolo fondamentale nella formazione dello smog fotochimico in quanto costituisce l'intermedio di base per la produzione di

tutta una serie di inquinanti secondari molto pericolosi come l'ozono, l'acido nitrico, l'acido nitroso, gli alchilnitrati, i perossiacetilnitrati, ecc. Si stima che gli ossidi di azoto contribuiscano per il 30% alla formazione delle piogge acide (il restante è imputabile al biossido di zolfo e ad altri inquinanti).

La principale fonte antropica di ossido di azoto è data dalle combustioni ad alta temperatura, come quelle che avvengono nei motori degli autoveicoli: l'elevata temperatura che si origina durante lo scoppio provoca la reazione fra l'azoto dell'aria e l'ossigeno formando monossido di azoto. La quantità prodotta è tanto più elevata quanto maggiore è la temperatura di combustione e quanto più veloce è il successivo raffreddamento dei gas prodotti, il quale impedisce la decomposizione in azoto ed ossigeno. Quando i fumi vengono mescolati con aria allo scarico si forma una significativa quantità di biossido di azoto per ossidazione del monossido ad opera dell'ossigeno. Si stima che in Italia vengano emesse in atmosfera circa 2 milioni di tonnellate all'anno di ossidi di azoto, di cui circa la metà è dovuta al traffico degli autoveicoli.

Altre importanti fonti di ossidi di azoto sono gli impianti termici e le centrali termoelettriche; le quantità emesse sono comunque relativamente minori dato che nel corso della combustione vengono raggiunte temperature di fiamma più basse. Sorgenti antropiche di ossidi di azoto sono inoltre la produzione dei fertilizzanti azotati, tutti i processi chimici che impiegano acido nitrico (come ad esempio la dissoluzione di metalli), la produzione di acido nitrico per ossidazione dell'ammoniaca e la fabbricazione degli esplosivi.

Negli ultimi anni le emissioni antropiche di ossidi di azoto sono aumentate enormemente, soprattutto a causa dell'aumento del traffico veicolare, e questo ha comportato di conseguenza un aumento dei livelli di concentrazione nelle aree urbane.

L'azione sull'uomo dell'ossido di azoto è relativamente blanda al contrario del biossido di azoto che risulta molto più tossico: è un gas irritante

per le mucose e può contribuire all'insorgere di varie alterazioni delle funzioni polmonari, bronchiti croniche, asma ed enfisema polmonare. Lunghe esposizioni anche a basse concentrazioni provocano una drastica diminuzione delle difese polmonari con conseguente aumento del rischio di affezioni alle vie respiratorie. Gli effetti del biossido di azoto si manifestano generalmente parecchie ore dopo l'esposizione, così che spesso le persone normalmente non si rendono conto che il loro malessere è dovuto all'aria inquinata che hanno respirato.

Per quanto riguarda l'ambiente, il meccanismo principale di aggressione è costituito dall'acidificazione del suolo (fenomeno delle piogge acide). Gli ossidi di azoto e i loro derivati danneggiano anche edifici e monumenti, provocando un invecchiamento accelerato in molti casi irreversibile.<sup>3</sup>

### 1.2.2. OSSIDI DI ZOLFO (SO<sub>x</sub>)

Normalmente gli ossidi di zolfo presenti in atmosfera sono l'anidride solforosa (SO<sub>2</sub>) e l'anidride solforica (SO<sub>3</sub>); questi composti vengono anche indicati con il termine comune SO<sub>x</sub>.

L'**anidride solforosa** o **biossido di zolfo** è un gas incolore, irritante, non infiammabile, molto solubile in acqua e dall'odore pungente. Dato che è più pesante dell'aria tende a stratificarsi nelle zone più basse. Rappresenta l'inquinante atmosferico per eccellenza essendo il più diffuso, uno dei più aggressivi e pericolosi e di gran lunga quello più studiato ed emesso in maggior quantità dalle sorgenti antropiche. Deriva dall'ossidazione dello zolfo nel corso dei processi di combustione delle sostanze che contengono questo elemento.

Dall'ossidazione dell'anidride solforosa si origina l'**anidride solforica** o **triossido di zolfo** che reagendo con l'acqua, sia liquida che allo stato di vapore, origina rapidamente l'acido solforico, responsabile in gran parte

del fenomeno delle piogge acide. In genere la concentrazione del triossido di zolfo varia fra l'1 e il 5% della concentrazione del biossido di zolfo che viene considerato l'inquinante di riferimento.

Le emissioni di biossido di zolfo sono dovute principalmente ai processi di combustione dei combustibili fossili e liquidi (carbone, petrolio, gasolio). Rilevanti sono anche le emissioni nei processi di produzione dell'acido solforico, nella lavorazione di molte materie plastiche, nella desolforazione dei gas naturali, nell'arrostimento delle piriti, nell'incenerimento dei rifiuti. L'emissione di biossido di zolfo in Italia è approssimativamente dovuta per il 20% al riscaldamento domestico, per il 40% ai processi industriali comprese le combustioni e per il 40% alla produzione di energia elettrica ad opera delle centrali termoelettriche.<sup>3</sup>

Il biossido di zolfo permane in atmosfera per 1-4 giorni subendo reazioni di trasformazione e principalmente di ossidazione ad acido solforico che ricade in forma di nebbie o piogge acide. Gli ossidi di zolfo di notte vengono anche assorbiti dalle goccioline di acqua presenti nell'aria dando origine ad un aerosol che determina una foschia mattutina. Nel corso degli ultimi anni, a causa degli interventi che sono stati adottati per il miglioramento della qualità dei combustibili e per la diffusione della metanizzazione degli impianti di riscaldamento, l'emissione degli ossidi di zolfo nelle aree urbane dei Paesi Occidentali si è notevolmente ridotta, per cui l'importanza del biossido di zolfo come inquinante è leggermente diminuita.

Per l'elevata solubilità in acqua il biossido di zolfo viene facilmente assorbito dalle mucose del naso e del tratto superiore dell'apparato respiratorio (questo rappresenta una fortuna dato che solo quantità molto ridotte possono raggiungere gli alveoli polmonari). L'alta reattività lo rende un composto estremamente irritante. E' stato comunque notato un effetto sinergico con le polveri sospese per la capacità che queste hanno di veicolare gli inquinanti nelle zone più profonde dell'apparato respira-

torio. A basse concentrazioni gli effetti del biossido di zolfo sono principalmente legati a patologie dell'apparato respiratorio come bronchiti, asma e tracheiti e ad irritazioni della pelle, degli occhi e delle mucose.

L'azione principale operata dagli ossidi di zolfo ai danni dell'ambiente consiste nell'acidificazione delle precipitazioni meteorologiche con la conseguente compromissione dell'equilibrio degli ecosistemi interessati. Gli effetti corrosivi dell'acido solforico si riscontrano anche sui materiali da costruzione, sui metalli, sulle vernici, sui monumenti e sulle opere d'arte. A basse concentrazioni il biossido di zolfo provoca un rallentamento nella crescita delle piante, mentre ad alte concentrazioni ne determina la morte alterandone la fisiologia in modo irreparabile.<sup>3</sup>

### **1.2.3. OZONO (O<sub>3</sub>)**

L'ozono è un gas tossico di colore bluastro, costituito da molecole instabili formate da tre atomi di ossigeno (O<sub>3</sub>); queste molecole si scindono facilmente liberando ossigeno molecolare ed un atomo di ossigeno estremamente reattivo (O<sub>3</sub> → O<sub>2</sub>+O). Per queste sue caratteristiche è un energico ossidante in grado di demolire sia materiali organici che inorganici. L'**ozono** è presente per più del 90% nella stratosfera (la fascia dell'atmosfera che va dai 10 ai 50 Km di altezza) dove viene prodotto dall'ossigeno molecolare per azione dei raggi ultravioletti solari. In stratosfera costituisce una fascia protettiva nei confronti delle radiazioni UV generate dal sole. Nella troposfera in genere è presente a basse concentrazioni e rappresenta un inquinante secondario particolarmente insidioso.

Nella troposfera la sorgente principale di ozono è data dal biossido di azoto che in presenza della luce solare dà origine per fotolisi all'ossigeno atomico (che produce l'ozono reagendo con l'ossigeno molecolare). Una notevole quantità di ozono viene anche prodotta nel corso delle ossida-

zioni degli idrocarburi presenti nell'aria. La produzione di ozono da parte dell'uomo è, quindi, indiretta dato che questo gas si origina a partire da molti inquinanti primari. Per estensione si può quindi affermare che le principali sorgenti antropiche risultano essere quelle che liberano gli inquinanti precursori e cioè il traffico automobilistico, i processi di combustione, l'evaporazione dei carburanti, i solventi, ecc.

Per quanto riguarda l'ozono troposferico bisogna sottolineare che la concentrazione del gas varia anche di molto a seconda della zona geografica considerata, dell'ora, del periodo dell'anno, delle condizioni climatiche, della direzione e velocità del vento, del grado di inquinamento primario, ecc. Nelle aree urbane i livelli massimi di concentrazione si verificano in genere verso mezzogiorno e sono preceduti, nelle prime ore del mattino, da concentrazioni massime di ossidi di azoto e di idrocarburi rilasciati dal forte traffico dei veicoli all'inizio della giornata (composti che ne costituiscono i precursori); dopo le ore 18 di solito questi valori scendono e raggiungono i minimi durante la notte a testimonianza dell'importanza della luce nella produzione dell'ozono. Le più alte concentrazioni di ozono si rilevano nei mesi più caldi dell'anno, per la forte insolazione; le condizioni di alta pressione e di scarsa ventilazione favoriscono inoltre il ristagno degli inquinanti ed il loro accumulo.

La molecola dell'ozono è estremamente reattiva, in grado di ossidare numerosi componenti cellulari, fra i quali aminoacidi, proteine e lipidi. A concentrazioni basse l'ozono provoca irritazione agli occhi ed alla gola per la sua azione nei confronti delle mucose. Concentrazioni elevate causano irritazioni all'apparato respiratorio, tosse ed un senso di oppressione al torace che rende difficoltosa la respirazione. Gli individui più sensibili, come gli asmatici e gli anziani, possono essere soggetti ad attacchi di asma anche a basse concentrazioni. In presenza di altri ossidanti fotochimici, di biossido di zolfo e di biossido di azoto l'azione dell'ozono viene sempre potenziata per effetto sinergico. Studi sugli animali dimostrano che l'ozono può ridurre la capacità del sistema im-

munitario di combattere le infezioni batteriche del sistema respiratorio. Tutte queste patologie si riferiscono ad esposizioni relativamente brevi, le conseguenze derivate da un'esposizione per vari anni a concentrazioni non elevate sono ancora poco chiare (si sospetta comunque una notevole influenza nell'aumento delle allergie). I ricercatori sono concordi nel ritenere che ripetuti danni a breve termine dovuti all'esposizione ad ozono, possono danneggiare in modo permanente l'apparato respiratorio. Le persone più sensibili sono: i soggetti asmatici e quelli con patologie polmonari e cardiovascolari, gli anziani, le donne incinte, i bambini, chi fa attività fisica sostenuta all'aperto (lavoro, sport, svago) in quanto causa un aumento della respirazione (che si fa anche più profonda).

Per quanto riguarda la vegetazione, i danni provocati dall'ozono sono talmente ingenti nel mondo che questo gas è considerato, assieme al biossido di zolfo, una delle principali cause del declino delle foreste (piogge acide). L'ozono e gli ossidanti fotochimici in genere provocano una riduzione nella crescita delle piante e, a maggior concentrazione, clorosi e necrosi delle foglie. Molti studi hanno dimostrato che è l'esposizione ad elevate concentrazioni per breve tempo che provoca i danni maggiori; le esposizioni a livelli costanti sono meno nocive. L'ozono causa inoltre ingenti danni a materiali e monumenti, deteriorando il patrimonio artistico.<sup>3</sup>

#### **1.2.4. PARTICOLATO ATMOSFERICO (PM)**

Spesso il particolato rappresenta l'inquinante a maggiore impatto ambientale nelle aree urbane, tanto da indurre le autorità competenti a disporre dei blocchi del traffico per ridurre il fenomeno. Le particelle sospese sono sostanze allo stato solido o liquido che, a causa delle loro piccole dimensioni, restano sospese in atmosfera per tempi più o meno

lunghi. Queste polveri totali sospese o PTS vengono anche indicate come PM (Particulate Matter). Il particolato nell'aria può essere costituito da diverse sostanze: sabbia, ceneri, polveri, fuliggine, sostanze silicee di varia natura, sostanze vegetali, composti metallici, fibre tessili naturali e artificiali, sali, elementi come il carbonio o il piombo, ecc. Le polveri **PM<sub>10</sub>** rappresentano il particolato che ha un diametro inferiore a 10 micron, mentre le polveri **PM<sub>2.5</sub>** hanno un diametro inferiore a 2.5 micron.

Le polveri fini derivano principalmente da processi di combustione (particolato primario cioè prodotto direttamente) e da prodotti di reazione dei gas (particolato secondario). Il particolato primario di origine antropica è dovuto: all'utilizzo dei combustibili fossili (riscaldamento domestico, centrali termoelettriche, ecc.); alle emissioni degli autoveicoli; all'usura dei pneumatici, dei freni e del manto stradale; a vari processi industriali (fonderie, miniere, cementifici, ecc.). Le polveri secondarie antropiche sono invece dovute essenzialmente all'ossidazione degli idrocarburi e degli ossidi di zolfo e di azoto emessi dalle varie attività umane.

Il particolato emesso dai camini di altezza elevata può essere trasportato dagli agenti atmosferici anche a grandi distanze. Per questo motivo parte dell'inquinamento di fondo riscontrato in una determinata città può provenire da un'industria situata a diversi chilometri dal centro urbano. Nei centri urbani l'inquinamento da polveri fini (che sono le più pericolose per la salute) è essenzialmente dovuto al traffico veicolare ed al riscaldamento domestico. Le polveri PM<sub>10</sub> possono rimanere in sospensione per 12 ore circa, mentre le particelle con un diametro inferiore ad 1 µm fluttuano nell'aria anche per un mese. La concentrazione nell'atmosfera di queste particelle viene comunque limitata dalla naturale tendenza alla deposizione per effetto della gravità e dall'azione delle piogge.

Il particolato che si deposita nel tratto superiore dell'apparato respiratorio (cavità nasali, faringe e laringe) può generare vari effetti irritativi come infiammazione e secchezza del naso e della gola; tutti questi fenomeni sono molto più gravi se le particelle hanno assorbito sostanze acide (come il biossido di zolfo, gli ossidi di azoto, ecc.). Per la particolare struttura della superficie, le particelle possono anche assorbire dall'aria sostanze chimiche cancerogene; trascinandole nei tratti respiratori e prolungandone i tempi di residenza, ne accentuano gli effetti. Le particelle più piccole penetrano nel sistema respiratorio a varie profondità e possono trascorrere lunghi periodi di tempo prima che vengano rimosse, per questo sono le più pericolose. Queste polveri aggravano le malattie respiratorie croniche come l'asma, la bronchite e l'enfisema. Le persone più vulnerabili sono gli anziani, gli asmatici, i bambini e chi svolge un'intensa attività fisica all'aperto, sia di tipo lavorativo che sportivo. Nei luoghi di lavoro più soggetti all'inquinamento da particolato l'inalazione prolungata di queste particelle può provocare reazioni fibrose croniche e necrosi dei tessuti che comportano una broncopolmonite cronica accompagnata spesso da enfisema polmonare.

Gli effetti del particolato sul clima e sui materiali sono piuttosto evidenti. Le polveri sospese favoriscono la formazione di nebbie e nuvole, costituendo i nuclei di condensazione attorno ai quali si condensano le gocce d'acqua. Di conseguenza favoriscono il verificarsi dei fenomeni delle nebbie e delle piogge acide, che comportano effetti di erosione e corrosione dei materiali e dei metalli. Il particolato inoltre danneggia i circuiti elettrici ed elettronici, insudicia gli edifici e le opere d'arte e riduce la durata dei tessuti. Le polveri (ad esempio quelle emesse dai cementifici), possono depositarsi sulle foglie delle piante e formare così una patina opaca che, schermando la luce, ostacola il processo della fotosintesi.<sup>3</sup>

### **1.3. L'INQUINAMENTO E IL SISTEMA RESPIRATORIO**

Com'è logico attendersi, il principale apparato da prendere in considerazione, quando si ha a che fare con gli inquinanti dell'aria, è il sistema respiratorio. Questo apparato può divenire il bersaglio di una quantità innumerevole di sostanze tossiche oppure può fungere da punto di entrata per tutti quegli agenti che, venendo a contatto col sangue, si diffondono poi nel resto del corpo.

Il sistema respiratorio dell'uomo è strutturato fondamentalmente per fornire il corpo dell'ossigeno necessario alla sopravvivenza e per eliminare i gas reflui della respirazione. Queste funzioni non permettono di discriminare le varie sostanze aerodisperse, per cui i vari agenti tossici possono penetrare all'interno del corpo con relativa facilità. Il particolato aerodisperso di maggiori dimensioni penetra abbastanza difficilmente all'interno dei polmoni, in quanto esiste tutta una serie di mezzi anatomici e funzionali che ostacolano l'accesso delle polveri. Al contrario i gas ed i vapori penetrano molto più facilmente nell'organismo ed i composti tossici inalati vengono spesso assorbiti, anche se con modalità diverse per quanto riguarda la quantità ed il punto di assorbimento. Un gas molto solubile in acqua viene assorbito facilmente già nel tratto superiore del sistema respiratorio: può finire nel muco oppure passare attraverso lo strato epiteliale e penetrare così all'interno del corpo. I gas meno solubili, invece, vengono più che altro trasportati nel tratto più profondo dell'apparato respiratorio fino agli alveoli.

Gli effetti tossici a carico del sistema respiratorio sono molto vari e possono spaziare da una semplice irritazione e costrizione dei passaggi dell'aria, alla fibrosi polmonare, all'edema. Da notare che gli effetti irritanti sono solitamente reversibili, comunque l'esposizione cronica ad un irritante può comportare l'insorgenza di un danno permanente a livello cellulare. L'azione dei composti tossici può quindi variare da un comune

senso di malessere e di oppressione al petto, all'anossia, alla tosse cronica, ecc.; in alcuni casi vi può essere anche la morte.

### **1.3.1. L'ASMA BRONCHIALE**

Dal punto di vista fisiopatologico l'asma si può definire come una malattia caratterizzata da un aumento dell'irritabilità dei bronchi a vari stimoli, che predispone a crisi parossistiche di restringimento delle vie respiratorie (broncospasmo). Le crisi si possono risolvere spontaneamente o dopo adeguata terapia. La crisi asmatica si presenta con insorgenza improvvisa di dispnea, soprattutto espiratoria, tosse e sibili, che possono durare da alcuni minuti a ore. L'espettorazione di abbondante secreto mucoso denso nelle fasi terminali dell'attacco conferisce al paziente un sensibile sollievo respiratorio. Il broncospasmo, l'edema e l'ipersecrezione di muco denso della parete bronchiale provocano una resistenza al passaggio dell'aria nelle fasi di espirazione, con iperdistensione polmonare e toracica, a rischio di insufficienza respiratoria acuta, detta di tipo ostruttivo.

L'asma bronchiale è generalmente distinta in asma bronchiale allergica (detta anche atopica o estrinseca) e asma bronchiale idiosincrasica (o intrinseca).

L'**asma bronchiale allergica** si manifesta in genere già nell'infanzia, si associa spesso ad altre malattie allergiche (rinite, eczema, orticaria) ed è correlata con la positività dei test allergologici. L'asma bronchiale allergica ha un andamento tipicamente stagionale nel caso di allergeni legati alla fioritura (pollini); nel caso di allergeni quali polvere di casa (acari), peli o piume di animali, l'insorgere delle crisi è dovuto al contatto con gli agenti sensibilizzanti e può avere carattere perenne. Importante è la prevenzione che si può ottenere innanzitutto con l'allontanamento

del fattore di rischio (bonifica ambientale anti-polvere, rimozione di moquette, allontanamento di gatti, cani, criceti e altri animali responsabili di allergie), con l'assunzione di farmaci a scopo preventivo, o con procedure di desensibilizzazione all'allergene specifico da attuarsi presso centri specialistici.

L'**asma bronchiale idiosincrasica** è una forma d'asma caratteristica dei pazienti non allergici. Rappresenta il 10% dei casi di asma e compare solitamente nell'età adulta, spesso in associazione con rinite perenne non allergica. Esiste una predisposizione individuale di base, ma le infezioni respiratorie e l'inquinamento ambientale giocano il maggior ruolo causale. Altri tipi di reazione asmatica sono dovuti a cause professionali, all'assunzione di farmaci (acido acetilsalicilico) o allo sforzo fisico.

Le caratteristiche principali dell'asma bronchiale sono quindi:

- reversibilità dell'ostruzione bronchiale, spontanea o in seguito a terapia;
- iperreattività bronchiale in seguito a stimoli di varia natura (specifici come gli allergeni o aspecifici);
- flogosi delle vie aeree che permane, sia pure attenuata (flogosi minima persistente), anche nelle fasi intercritiche cioè in fase asintomatica o paucisintomatica.<sup>4</sup>

La diagnosi di asma è essenzialmente anamnestica e clinica. Per quanto riguarda l'anamnesi è opportuno considerare attentamente i seguenti aspetti: epoca e modalità di insorgenza della sintomatologia; stagionalità (perenne o limitata ad alcuni mesi dell'anno); eventuali variazioni della sintomatologia qualora il paziente si trasferisca per periodi più o meno prolungati in luoghi diversi; tipo di lavoro ed abitudini di vita (fumo attivo, fumo passivo, ecc.); eventuale presenza in casa di animali a pelo, in particolare gatti e cani; evoluzione della sintomatologia negli anni; risposta ad eventuali precedenti terapie farmacologiche, ecc. Gli

accertamenti diagnostici per il paziente asmatico comprendono i test allergologici sia *in vivo* (test cutanei allergologici) che *in vitro* per valutare la presenza di sensibilizzazione verso allergeni di diversa natura (inalatori, alimentari, da contatto, ecc). Una negatività dei test allergologici consente di escludere la diagnosi di asma allergico ed orienta verso quella di tipo intrinseco. Altrettanto importante è la valutazione degli indici di funzionalità respiratoria (esame spirometrico) che nell'asma episodica, al di fuori della crisi, sono in genere normali. In questi casi è possibile evidenziare l'iperreattività bronchiale aspecifica e quindi la predisposizione alle crisi mediante un test provocativo (test di reattività bronchiale aspecifico con metacolina).

La terapia dell'asma non può prescindere dall'educazione sanitaria del paziente, che deve essere in grado: 1) di evitare i fattori di rischio, 2) di valutare la gravità di una crisi, 3) di variare la terapia secondo il piano terapeutico personale, 4) di autosomministrarsi farmaci d'emergenza in caso di attacco di asma grave. Il cardine dell'autogestione dell'asma è la capacità di riconoscere la gravità della crisi asmatica. Questo è possibile utilizzando un piccolo e semplice strumento da tenere in casa, che permette la misura del Picco di Flusso Espiratorio (PEF = Peak Expiratory Flow Rate) che si ottiene soffiando con decisione nel boccaglio dello strumento e registrando il punteggio ottenuto. Il PEF è una misura obiettiva della capacità respiratoria e fornisce informazioni preziose per riconoscere la gravità della crisi, che si distingue in lieve, moderata e severa proprio in funzione della misurazione del PEF. Monitorando il PEF il soggetto asmatico sa come comportarsi in ogni momento, e soprattutto può riconoscere immediatamente la crisi grave che necessita di ricovero immediato.<sup>5</sup>

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 o-

struzione del flusso aereo misurato attraverso il Picco di Flusso Espiratorio (PEF) o mediante il valore del Volume Massimo Espirato in un secondo ( $FEV_1$  = Forced Expiratory Volume in 1 second). Di seguito sono illustrate le caratteristiche dei quattro stadi dell'asma.

### ***Asma lieve intermittente***

- sintomi intermittenti meno di una volta alla settimana;
- brevi riacutizzazioni (da poche ore a pochi giorni);
- sintomi di asma notturno inferiori alle due volte al mese;
- assenza di sintomi e funzione respiratoria normale tra le riacutizzazioni;
- PEF o  $FEV_1$  maggiore o uguale all'80% del predetto; variabilità inferiore al 20%.

### ***Asma lieve persistente***

- sintomi intermittenti una volta alla settimana o più, ma meno di una volta al giorno;
- riacutizzazioni che possono interferire con le attività ed il sonno;
- sintomi di asma notturno inferiori alle due volte al mese;
- PEF o  $FEV_1$  maggiore o uguale all'80% del predetto; variabilità tra il 20% e il 30%.

### ***Asma moderata persistente***

- sintomi quotidiani;
- riacutizzazioni che possono interferire con le attività ed il sonno;
- sintomi di asma notturno meno di una volta alla settimana;
- utilizzo quotidiano di  $\beta_2$ -agonisti inalatori a breve durata d'azione;
- PEF o  $FEV_1$  compreso tra il 60% e l'80% del predetto; variabilità maggiore del 30%.

***Asma grave persistente***

- sintomi continui;
- riacutizzazioni frequenti;
- frequenti sintomi di asma notturno;
- attività fisica limitata dai sintomi asmatici;
- PEF o FEV<sub>1</sub> inferiore al 60% del predetto; variabilità maggiore del 30%.<sup>6</sup>



## **CAPITOLO 2**

### **LO STUDIO SAVE1**

#### **2.1. INTRODUZIONE**

Lo studio "SAVE1 - Traffico veicolare e salute nel Comune di Padova" è nato nell'anno 2003 su idea e proposta dell'ARPAV (Agenzia Regionale per la Prevenzione Ambientale del Veneto). Si tratta di un'indagine epidemiologica di durata biennale che ha lo scopo di studiare gli effetti a breve termine dell'inquinamento atmosferico in due gruppi ad alto rischio: una coorte di asmatici e una coorte di cardiopatici.

Il progetto di ricerca SAVE1 per la coorte di pazienti asmatici, oggetto della presente tesi, è stato approvato dal Comitato Etico dell'Azienda Ospedaliera di Padova nel giugno 2004 ed è oggetto di una convenzione tra il Dipartimento di Medicina Ambientale e Sanità Pubblica dell'Università di Padova e l'ARPA Veneto.

Essendo uno studio epidemiologico prospettico di tipo analitico è utile, per prima cosa, definirlo nelle sue caratteristiche principali.

Innanzitutto per epidemiologia si intende la scienza che studia la frequenza e la distribuzione dei fenomeni morbosi, di qualsiasi origine e natura, nelle popolazioni umane e i fattori che contribuiscono alla loro

insorgenza e al modo di presentarsi nella collettività.<sup>7</sup> In sintesi gli scopi dell'epidemiologia sono:

- la sorveglianza degli eventi sanitari a livello di popolazione;
- la ricerca eziologica;
- l'organizzazione di interventi sanitari a scopo preventivo;
- la valutazione dell'efficacia degli interventi preventivi.

Allo stesso modo lo studio SAVE1 si propone di fornire dati più solidi per un'inferenza causale tra inquinamento urbano e malattie polmonari, e quindi per la valutazione ed il management del rischio.

Gli studi di epidemiologia analitica indagano in termini eziologici il rapporto fra eventi sanitari e fattori di esposizione. Gli studi analitici generalmente valutano dati raccolti appositamente per l'ipotesi che si vuole verificare e si classificano in studi trasversali, retrospettivi (caso-controllo) e prospettici (coorte).

Gli studi prospettici, detti anche longitudinali o di coorte, comprendono una vasta serie di indagini che hanno la caratteristica comune di prevedere l'osservazione di uno o più gruppi di soggetti (membri di una collettività, persone esposte ad un fattore di rischio, soggetti affetti da una determinata patologia) per un determinato periodo di tempo per valutare l'incidenza di un fenomeno. Il periodo di follow-up varia a seconda delle caratteristiche del fenomeno in studio: può essere di qualche mese nella valutazione dell'efficacia di una terapia o di molti anni nello studio di fattori di rischio il cui effetto si esplica dopo un lungo periodo di latenza.<sup>8</sup>

Il progetto SAVE analizza i dati relativi ad indicatori generali di salute e ai livelli di inquinamento urbano già organizzati in una specifica banca dati da uno studio propedeutico realizzato dall'ARPAV per valutare l'effetto a breve termine delle principali sostanze inquinanti atmosferiche (PM<sub>10</sub>, PM<sub>2.5</sub>, NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>, O<sub>3</sub>) sul decorso dell'asma in pazienti asmatici abitanti a Padova. Vengono evidenziati quali tra gli effetti avversi sono attribuibili agli inquinanti urbani in diversi periodi dell'anno, pren-

dendo in considerazione i sintomi respiratori, la funzione respiratoria e i biomarkers polmonari ottenuti con metodi non invasivi. Il peso relativo dell'esposizione ad inquinanti urbani sulla patologia asmatica viene valutato tenendo conto degli altri fattori interferenti, come la terapia anti-asmatica, 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 del condensato espirato e indicatori di stress ossidativo).<sup>9</sup>

L'organizzazione di questo progetto ha previsto il coinvolgimento di tre diversi enti: l'ARPAV, l'Università degli Studi di Padova e l'ULSS n° 16. L'ARPAV, promotore dello studio stesso, ha fornito le rilevazioni periodiche degli inquinanti atmosferici PM<sub>10</sub>, PM<sub>2.5</sub>, NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub> ed O<sub>3</sub>. Al Dipartimento di Medicina Ambientale e Sanità Pubblica dell'Università di Padova, sono stati affidati diversi compiti: la stesura, secondo criteri statistici, dei questionari da sottoporre ai soggetti; l'implementazione del database per archiviare i dati raccolti per tutta la durata dello studio; l'analisi statistica dei dati acquisiti per verificare l'esistenza o meno di relazioni significative tra le diverse caratteristiche rilevate sulle unità statistiche (i pazienti asmatici) ed il fattore espositivo (l'inquinamento). Coinvolto nel progetto SAVE1 è anche l'ULSS n° 16 di Padova che ha fornito i dati sanitari relativi ai soggetti affetti da asma, come le prescrizioni di farmaci, i dati anagrafici, le informazioni relative a patologie presenti o pregresse, necessari per un quadro clinico completo dei pazienti che hanno preso parte allo studio. Il CED (Centro Elaborazione Dati) ha poi estrapolato dagli archivi i dati necessari alla definizione della coorte. Infine, essendo i pazienti affetti da patologie respiratorie i soggetti più esposti a subire gli effetti negativi delle sostanze inquinanti, sono risultate necessarie competenze pneumologiche: il decorso clinico

dei pazienti asmatici è stato quindi affidato ad un'equipe di medici che lavorano nell'ambulatorio di Fisiopatologia Respiratoria dell'Ospedale di Padova.<sup>10</sup>

## **2.2. STUDI RECENTI**

### ***EFFETTI A BREVE TERMINE DELL'INQUINAMENTO ATMOSFERICO SULLA SALUTE RESPIRATORIA DI ADULTI AFFETTI DA ASMA MODERATA O GRAVE<sup>11</sup>***

L'esposizione agli inquinanti atmosferici è stata associata con il peggioramento a breve termine della salute respiratoria in tutto il mondo. In Europa, studi ecologici su questo problema hanno dimostrato che livelli moderatamente elevati dei contaminanti dell'aria possono portare ad un incremento nel tasso di mortalità e nel numero di ricoveri ospedalieri di pazienti asmatici e con patologie respiratorie.

Lo studio sugli asmatici moderati o gravi di Desqueyroux, Pujet, Prosper, Squinazi e Momas si riallaccia ad uno studio condotto a Parigi, durante il periodo invernale, nel quale un gruppo di soggetti adulti affetti da patologie di asma lieve o moderata sono stati seguiti per sei mesi. Gli autori di questo progetto di ricerca trovarono consistenti e significative associazioni tra gli inquinanti e gli attacchi d'asma nell'intero panel. Nel sottogruppo di pazienti che prendevano farmaci antiasmatici al bisogno le relazioni apparivano ancora più consistenti. L'associazione era invece più debole nel sottogruppo di asmatici che ricevevano un trattamento sistematico: essi sembravano essere meno suscettibili agli inquinanti perché i loro sintomi erano gestiti meglio grazie ad una terapia regolare.

Per testare questa ipotesi, Desqueyroux *et al.* hanno voluto esaminare un nuovo panel di adulti asmatici moderati o gravi che effettuavano terapia fissata regolare. Nel periodo di follow-up di un anno si volevano determinare gli effetti a breve termine dell'inquinamento atmosferico invernale ( $PM_{10}$ ,  $SO_2$  e  $NO_2$ ) e dell'inquinamento fotochimico estivo ( $O_3$  e  $NO_2$ ).

Nell'arco di 13 mesi, dal novembre 1995 al novembre 1996, 60 pazienti di Parigi sofferenti di asma moderata o grave furono seguiti da uno pneumologo che registrava gli episodi incidenti di attacchi d'asma ogni volta che il soggetto veniva visitato. Ai pazienti erano stati chiesti dati anagrafici, personali e clinici; erano stati registrati i parametri della funzione polmonare di base ( $FEV_1$  Forced Expiratory Volume in one second, FVC forced vital capacity, PTC pulmonary total capacity), la terapia farmacologica, l'abitudine al fumo e le allergie presenti. Ogni esacerbazione acuta della malattia era confermata da: respiro affannoso durante la visita, insufficienza respiratoria, distensione toracica e ipertensione con tachicardia. Il medico registrava inoltre, per ogni attacco d'asma, quando esso avveniva e i potenziali fattori aggravanti: infezioni, cambiamento delle abitudini al fumo, stress, esposizione agli allergeni, inquinamento indoor non usuale.

Le informazioni sugli inquinanti atmosferici provenivano dai rilevamenti giornalieri delle numerose stazioni situate nell'area urbana di Parigi. Venivano registrati i dati di  $SO_2$  (anidride solforosa),  $PM_{10}$  (polveri),  $NO_2$  (biossido di azoto) e  $O_3$  (ozono). La stazione meteorologica di Parigi rilevava la media giornaliera della temperatura e l'umidità relativa. Infine vi erano a disposizione i dati sui pollini.

L'associazione tra gli inquinanti atmosferici e gli outcomes sanitari (episodi incidenti di attacchi d'asma) fu studiata usando una regressione logistica marginale basata sulle equazioni di stima generalizzate (GEE) proposte da Liang e Zeger (1986).<sup>12</sup> Diversi lag, sopra ai 5 giorni, furo-

no esaminati per la temperatura, l'umidità e i pollini. Il modello finale includeva caratteristiche individuali: l'età, il rapporto del FEV<sub>1</sub> con il suo valore atteso, l'abitudine al fumo, le allergie (sì vs no), il trattamento con steroidi orali (sì vs no), la temperatura media giornaliera, l'umidità relativa, i pollini, la stagione, le vacanze (sì vs no). L'effetto degli inquinanti sulla salute era stimato facendo entrare nel modello un solo inquinante o due inquinanti insieme. L'Odds Ratio (OR) per le esacerbazioni di asma era calcolato per un incremento di 10 µg/m<sup>3</sup> delle concentrazioni di inquinanti.

Il panel era composto da 37 donne (62%) e 23 uomini con un'età media di 55 anni e poco più della metà dei soggetti era allergico. I fumatori (5%) e gli ex-fumatori (28%) non furono esclusi dal panel. Tutti i pazienti soffrivano di ostruzione bronchiale con una media del FEV<sub>1</sub> di 71 ± 29% del valore predetto. L'intero panel faceva uso di β<sub>2</sub> agonisti inalatori e steroidi come terapia di mantenimento e circa il 20% prendeva steroidi orali regolarmente.

Durante i 13 mesi di durata dello studio gli episodi d'asma segnalati furono 93 (in media 7 al mese) e 49 furono gli asmatici che ebbero almeno un attacco d'asma. Un terzo degli attacchi d'asma (30.1%, n=28) non era legato con nessuna delle potenziali cause aggravanti rilevate durante lo studio; i restanti due terzi erano associati con un fattore aggravante, generalmente un'infezione (circa il 50% dei casi), seguito da stress (20%), modifiche nel trattamento farmacologico, inquinamento indoor inusuale, spostamenti geografici e allergeni (dal 4 al 7% dei casi).

Dall'analisi degli effetti sanitari dell'inquinamento dell'aria nessuna associazione fu ricavata tra gli attacchi d'asma e le concentrazioni di SO<sub>2</sub> e NO<sub>2</sub> qualsiasi stagione o lag temporale fosse stato preso in considerazione. Al contrario, un aumento del PM<sub>10</sub> fu associato con un incremento dell'incidenza dell'asma; furono notati effetti negativi sulla salute con

lag di 3-5 giorni per la media dell'esposizione di questi giorni: l'effetto era altamente significativo in inverno, ma non si evidenziava in estate (OR = 1.41 versus OR = 1.03). La relazione con il particolato era maggiore per gli attacchi d'asma che non avevano fattori esplicativi in rapporto agli episodi d'asma per i quali si sospettava una causa aggravante (OR = 1.71 vs OR = 1.27), specialmente per quelli senza infezione (OR = 1.52) in connessione agli attacchi d'asma con infezione (OR = 1.30). La sensibilità dei pazienti all'effetto del PM<sub>10</sub> non variava a seconda della sindrome ostruttiva che essi avevano o se assumevano o meno steroidi orali ed era analoga a quella descritta. Un incremento di 10 µg/m<sup>3</sup> del livello massimo di O<sub>3</sub>, per un lag di 2 giorni, esibiva relazioni significative con l'aumento dell'incidenza dell'asma (OR = 1.20). Le differenti funzioni polmonari di base, l'abitudine al fumo e il trattamento con cortisonici non modificavano i risultati appena descritti. Inoltre l'O<sub>3</sub> reagiva allo stesso modo negli attacchi d'asma con o senza la presenza di un'infezione alle vie respiratorie. L'analisi per gruppi mise in rilievo un effetto maggiore del particolato e dell'ozono tra i soggetti allergici che tra i non allergici. L'influsso negativo del PM<sub>10</sub> e dell'O<sub>3</sub> rimaneva costante e statisticamente significativo anche quando ciascuno di questi inquinanti ed un altro entravano nel modello con due inquinanti. In conclusione i risultati dello studio furono che le concentrazioni di PM<sub>10</sub> e di O<sub>3</sub> presenti nell'aria di Parigi nuocevano alla salute dei soggetti con patologie di asma moderata o grave, nonostante ricevessero un trattamento adeguato alla severità della loro asma.

***MISA-2: METANALISI ITALIANA DEGLI STUDI SUGLI EFFETTI A BREVE TERMINE DELL'INQUINAMENTO ATMOSFERICO 1996-2002<sup>13</sup>***

L'associazione tra inquinamento atmosferico e stato di salute, per quanto riguarda la mortalità, è ben documentata e molti elementi indicano che sia di natura causale. Lo studio denominato MISA-2 (metanalisi italiana degli studi sugli effetti a breve termine dell'inquinamento atmosferico) è stato l'estensione di uno studio precedente (MISA-1) che, per la prima volta in Italia, produsse stime esaustive e standardizzate degli effetti a breve termine dell'inquinamento atmosferico sulla salute relative agli anni novanta, riguardanti i residenti di 8 città (Torino, Milano, Verona, Ravenna, Bologna, Firenze, Roma e Palermo). Lo studio MISA-2 era stato pianificato su 15 città italiane e si riferiva al periodo 1996-2002. Tra i principali centri urbani del Paese, oltre a quelli già presenti nel MISA-1, vennero aggiunti Catania, Genova, Mestre-Venezia, Napoli, Pisa, Taranto e Trieste.

Per i dati sanitari (certificati di causa di morte e schede di dimissione ospedaliera) era stata considerata la mortalità per tutte le cause naturali, per cause respiratorie e per cause cardiovascolari raccolte tramite i Registri di Mortalità Regionali o delle Aziende Sanitarie, ed erano stati analizzati i ricoveri ospedalieri non programmati per cause respiratorie, cardiache e cerebrovascolari.

Per tutto il periodo in studio furono acquisiti i valori giornalieri degli indicatori di inquinamento e i valori della temperatura e umidità atmosferica relativa. Le serie delle concentrazioni giornaliere degli inquinanti considerati SO<sub>2</sub> (biossido di zolfo), NO<sub>2</sub> (biossido di azoto), CO (monossido di carbonio), PM<sub>10</sub> (frazioni granulometriche di diametro inferiore ai 10 µm) e O<sub>3</sub> (ozono), provenivano dalle reti di monitoraggio della qualità dell'aria urbana delle Agenzie Regionali per la Protezione Ambientale o da altre agenzie delle Province o dei Comuni interessati.

L'analisi statistica per lo studio MISA-2 era composta da tre fasi: una prima fase relativa all'analisi dei dati di ogni città partecipante, una seconda fase di descrizione quantitativa e di analisi dell'eterogeneità tra città, una terza fase di stima dell'impatto degli inquinanti sulla mortalità generale. Per ogni città venne adattato un modello lineare generalizzato sulla frequenza giornaliera degli eventi sanitari in studio: mortalità per cause naturali, cardiovascolari o respiratorie e ricoveri ospedalieri per cause cardiache, respiratorie o cerebrovascolari. L'effetto degli inquinanti era stato specificato come lineare e come modelli a due inquinanti vennero considerati  $PM_{10}+NO_2$  e  $PM_{10}+O_3$ . La temperatura, l'umidità, il giorno della settimana, le festività nazionali e le epidemie influenzali entravano nel modello come confondenti. Furono adattati modelli specifici per genere, età e stagione e vennero condotte cinque analisi di sensibilità usando modelli additivi generalizzati. Si studiò, inoltre, l'eventuale effetto di anticipazione del decesso. La metanalisi venne condotta a partire dai risultati città-specifici. Quattro diversi modelli furono usati per l'analisi di sensibilità, assegnando un peso diverso all'eterogeneità tra città e adattando un modello robusto ad eventuali *outlier*. Vennero infine stimati i decessi a partire dalle distribuzioni degli effetti, degli inquinanti e della mortalità generale.

Gli effetti degli inquinanti vennero espressi come variazioni percentuali di mortalità o ricovero ospedaliero per incrementi di  $10 \mu g/m^3$  per  $SO_2$ ,  $NO_2$ ,  $PM_{10}$  e  $O_3$ , e di  $1 mg/m^3$  per il CO. Fu osservato un aumento della mortalità giornaliera per cause naturali collegato ad incrementi della concentrazione degli inquinanti atmosferici studiati (in particolare  $NO_2$ , CO e  $PM_{10}$ ). Tale rilievo riguardava anche la mortalità per cause cardio-respiratorie e i ricoveri per malattie cardiache e respiratorie. Non emersero differenze per genere, ma venne evidenziato un effetto maggiore, seppur debole, nelle classi di età estreme: tra gli 0 e i 24 mesi e sopra gli 85 anni. Fu osservato che, per ciascuno degli inquinanti, le variazioni

percentuali di mortalità e ricoveri ospedalieri erano più elevate nella stagione calda. Le associazioni tra concentrazioni ambientali di inquinanti ed effetti sanitari in studio si manifestarono con un ritardo variabile a seconda dell'inquinante e dell'esito considerato: per la mortalità l'aumento del rischio si manifestava entro pochi giorni dal picco di inquinamento (due giorni per il  $PM_{10}$ , fino a quattro giorni per l' $NO_2$  e il CO). L'anticipazione del decesso era contenuta e si verificava entro due settimane.

Nella metaregressione, le variazioni percentuali della mortalità e dei ricoveri ospedalieri in funzione degli incrementi delle concentrazioni di  $PM_{10}$  erano più elevate nelle città con una mortalità per tutte le cause più alta e un rapporto  $PM_{10}/NO_2$  più basso. Consistente era la differenza tra città dell'effetto del  $PM_{10}$  legata alla temperatura, presente negli indicatori di mortalità e ricovero ospedaliero e anche nei modelli a due inquinanti. Questa modificazione di effetto, con effetti maggiori quanto maggiore era la temperatura media della città, tendeva ad essere più presente nei mesi invernali.

L'impatto complessivo sulla mortalità per cause naturali era compreso tra l'1.4% ed il 4.1% per gli inquinanti gassosi ( $NO_2$  e CO). Molto più imprecisa era la valutazione per il  $PM_{10}$ , date le differenze delle stime di effetto tra le città in studio (0.1% - 3.3%). I limiti fissati dalle direttive europee per il 2010, se applicati, avrebbero contribuito ad evitare circa 900 decessi per il  $PM_{10}$  e 1400 decessi per l' $NO_2$  nell'insieme delle città considerate.

## 2.3. MATERIALI E METODI

Nei paragrafi successivi vengono descritti le tappe operative e i materiali e i metodi usati per la realizzazione dello studio SAVE1.

### 2.3.1. COSTRUZIONE DELLA COORTE DI ASMATICI

Dal 1997 è a disposizione un archivio elettronico contenente tutte le prescrizioni di farmaci dei residenti nell'ULSS n°16 di Padova. Questo database contiene dati anagrafici degli assistiti e dati sulle prescrizioni di farmaci, codificate con codice ATC (Classificazione Anatomica Terapeutica Chimica).<sup>14</sup> 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. Tutti i dati su cui si sono effettuate le selezioni, in base alle prescrizioni di farmaci per asmatici, sono stati forniti dal C.E.D. (Centro Elaborazione Dati) dell'ULSS n°16 di Padova.

Per selezionare i soggetti da sottoporre allo studio, sono stati considerati i farmaci appartenenti al gruppo terapeutico R03A (farmaci antiasmatici). In particolare si è scelto di considerare le prescrizioni di farmaci broncodilatatori adrenergici per aerosol nei sottogruppi terapeutici contraddistinti dall'etichetta R03AC, R03AH e R03AK. Di seguito è stata stesa una lista dei sottogruppi chimici d'interesse per la selezione della coorte di asmatici.

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*	

Per arrivare alla coorte definitiva sono state selezionate, dall'archivio elettronico dell'ULSS di Padova, le prescrizioni totali di farmaci R03AC, R03AH e R03AK relative al triennio 1999-2001; sono stati presi in considerazione i soggetti ai quali è stato prescritto almeno un farmaco broncodilatatore adrenergico per aerosol nel triennio considerato ed è stato fatto il calcolo dei soggetti presenti un solo anno, due anni o tutti e tre gli anni. Sono quindi stati considerati coloro che risultavano essere consumatori abituali di farmaci antiasmatici, cioè che avessero almeno una prescrizione all'anno di broncodilatatori adrenergici per aerosol nei tre anni analizzati (asmatici persistenti). Su questo insieme di soggetti è stata fatta una restrizione in base all'età (classe di età presa in considerazione: 15-44 anni) ed il totale degli individui rimanenti è stato suddiviso in quartili sulla base del consumo medio annuale di farmaci. Infine sono stati estratti coloro che appartenevano al quartile con consumo di farmaci maggiore (più di 6 prescrizioni all'anno).<sup>10</sup>

---

\* nome assente in quanto mancante dal catalogo farmaci 2003

### 2.3.2. DISEGNO DELLO STUDIO

Il protocollo di ricerca dello studio SAVE1 prevede lo svolgimento di 7 visite e la durata del follow-up è di due anni. I pazienti sono stati 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 diversi picchi di inquinamento. Durante il periodo invernale, nei mesi di gennaio-febbraio, l'inquinamento è caratterizzato da alti livelli di particolato ( $PM_{10}$  e  $PM_{2.5}$ ) e bassi livelli di ozono ( $O_3$ ); nel periodo estivo (giugno-luglio) si verifica la situazione inversa cioè alti livelli di ozono e basso particolato; nella stagione autunnale di settembre-ottobre si ha una situazione intermedia dei livelli degli inquinanti. Il periodo esatto in cui esaminare i pazienti nelle tre occasioni è stato determinato dalle valutazioni e predizioni sull'inquinamento urbano da parte dell'ARPAV. Come si nota non è stato preso in considerazione il periodo primaverile per la maggiore presenza di allergeni (come i pollini) rispetto alle altre stagioni. Gli allergeni, infatti, scatenano attacchi d'asma e possono essere fonte di confondimento nell'analisi.

La valutazione dell'esposizione ambientale è stata fatta utilizzando i dati delle centraline fisse di rilevamento dell'inquinamento ambientale del Comune di Padova, più prossime al domicilio e al posto di lavoro dei pazienti, in specifico nelle stazioni situate nei quartieri di Arcella e Mandria. Sono state calcolate le medie giornaliere del particolato (PM) mentre per l'ozono ( $O_3$ ) è stato considerato il picco massimo giornaliero. Sono state inoltre rilevate la temperatura media giornaliera e l'umidità relativa giornaliera. Infine, per valutare l'esposizione soggettiva agli inquinanti, i pazienti hanno effettuato il campionamento individuale delle polveri ( $PM_{10}$  e  $PM_{2.5}$ ) e dell'ozono il giorno precedente alle visite 1-6.

### **2.3.2.1. VISITA 0**

La prima visita, denominata **visita 0**, si è svolta nel giugno del 2004. In questa sede i pazienti che hanno risposto affermativamente alla fase di reclutamento sono stati informati dell'approvazione della ricerca ed hanno firmato il consenso informato. A ciascun paziente è stata consegnata una lettera informativa per il medico di base riguardante lo scopo dello studio e sono state presentate le fasi di realizzazione del progetto di ricerca.

I soggetti sono stati inizialmente caratterizzati con:

- un questionario riportante dati anagrafici, abitudini di vita (fumo attivo e passivo, possesso di animali, ecc), attività lavorativa, storia clinica, allergie, sintomi respiratori, riacutizzazioni di asma, terapia antiasmatica;
- prove di funzionalità respiratoria per confermare e classificare la gravità dell'asma nelle quattro categorie usuali: lieve intermittente, lieve persistente, moderata persistente, grave persistente;
- istruzioni sull'uso del misuratore del picco di flusso espiratorio (PEF) e consegna dello strumento;
- consegna del diario clinico e della scheda di monitoraggio del PEF con le relative istruzioni.

### **2.3.2.2. VISITE 1-6**

Le sei visite successive alla visita 0 sono più complesse e articolate e si sono svolte secondo il seguente schema nei periodi (precedentemente illustrati) in cui l'inquinamento è maggiore:

**Visita 1** effettuata a giugno-luglio del 2004;

**Visita 2** effettuata a settembre-ottobre del 2004;

**Visita 3** effettuata a gennaio-febbraio del 2005;

**Visita 4** effettuata a giugno-luglio del 2005;

**Visita 5** effettuata a settembre-ottobre del 2005;

**Visita 6** da effettuare a gennaio-febbraio del 2006.

Le visite si sono svolte il giorno successivo al campionamento personale delle polveri e dell'ozono. Ad ogni visita sono state eseguite le seguenti azioni:

- ritiro dei campionatori e del diario dell'attività oraria del giorno precedente;
- ritiro del diario clinico e consegna di uno nuovo;
- ritiro dei grafici del PEF e scarico dei dati del monitoraggio del PEF;
- questionario sull'asma: sintomi, consumo di farmaci, riacutizzazioni;
- somministrazione dei questionari: St. George's Respiratory Questionnaire<sup>15</sup> e ACT (Asthma Control Test)<sup>16</sup>;
- misura dell'ossido nitrico (NO) espirato;
- raccolta del condensato dell'aria espirata;
- spirometria di base;
- test con metacolina e/o test con broncodilatatore.

Di seguito vengono illustrati in dettaglio i questionari e i vari esami medici per la valutazione del decorso dell'asma (funzionalità e sintomi respiratori, biomarkers polmonari) e per il controllo dei fattori interferenti (farmaci, allergeni, fumo).

### **Questionario**

E' stato allestito un questionario per valutare la frequenza, l'intensità, il momento di insorgenza dei sintomi respiratori del paziente (dispnea, tosse, fischi e sibili respiratori, senso di costrizione toracica), la presenza di riacutizzazioni e di eventuali ospedalizzazioni, la presenza di rinite

e la sua gravità, l'uso di farmaci antiasmatici e il loro dosaggio. Nella visita 0 era inoltre stata verificata la storia clinica del paziente, l'abitudine al fumo di sigaretta (richiesta anche alla visita 4) e la storia di allergia e di asma oltre alle abitudini di vita del paziente.

### **Qualità della vita e percezione della salute**

Per valutare la qualità della vita e la percezione della salute del paziente ad ogni visita sono stati compilati due questionari: il St. George's Respiratory Questionnaire<sup>15</sup> e l'ACT (Asthma Control Test)<sup>16</sup>. Il St. George permette di stabilire come ogni soggetto percepisce il proprio stato di salute ed è rappresentato da un punteggio che assume valori da 0 a 100 dove 0 corrisponde alla situazione ottimale. L'ACT è un questionario strutturato con 5 domande e rileva i sintomi provati nelle ultime quattro settimane; il punteggio relativo va da 0 a 5 dove 5 sta ad indicare che il paziente sta bene.

### **Diario clinico per il paziente**

Il diario clinico da compilare da parte del paziente nell'arco di un mese nei periodi di giugno-luglio, settembre-ottobre, gennaio-febbraio contiene dati riguardanti la terapia giornaliera sostenuta dal paziente, i sintomi respiratori e la loro gravità.

### **Monitoraggio del PEF e del FEV<sub>1</sub>**

La misurazione giornaliera del PEF (picco di flusso espiratorio) e del FEV<sub>1</sub>\* (forced expiratory volume in one second) è stata eseguita mediante un apparecchio chiamato Piko-1 nel quale si deve espirare. Il metodo della misurazione del PEF e del FEV<sub>1</sub> è stato insegnato al paziente alla prima visita. Sono stati utilizzati i migliori valori di PEF e FEV<sub>1</sub>, ottenuti da tre prove effettuate da ogni soggetto al mattino e alla

---

\* in italiano è detto anche VEMS (volume espiratorio massimo in un secondo)

sera per un mese nei seguenti periodi: giugno-luglio, settembre-ottobre, gennaio-febbraio. I dati del monitoraggio del PEF sono stati registrati nell'apposito modulo cartaceo e memorizzati dallo strumento elettronico per poterli scaricare successivamente.

### **Campionamento individuale**

Il campionamento personale del particolato e dell'ozono è stato effettuato dal paziente il giorno precedente a ciascuna visita (visite 1-6) ed è uno degli aspetti innovativi dello studio SAVE1. Per valutare l'esposizione individuale del soggetto asmatico alle frazioni granulometriche di  $PM_{10}$  e  $PM_{2.5}$  sono stati usati degli apparecchi chiamati *Personal Environmental Monitor* (PEM) da collegare a pompe aspiranti a batteria. Questi apparecchi, posizionati in prossimità delle vie aeree, rilevano la quantità di polveri presenti nell'ambiente dove la persona soggiorna. È stato verificato che i PEM tendono a sovrastimare lievemente la concentrazione di PM raccolta rispetto alle rilevazioni dell'inquinamento ambientale dell'ARPAV; tuttavia le modeste differenze riscontrate tra i due metodi appaiono accettabili se si considera che i campionamenti sono stati effettuati con due sistemi di prelievo diversi e c'è una discreta correlazione tra i valori. Per la misurazione delle concentrazioni ambientali di ozono ( $O_3$ ) lo strumento utilizzato è il *Radiello*, un campionatore a diffusione a simmetria radiale da posizionare anch'esso vicino alle vie respiratorie. Anche per questo apparecchio è stata verificata l'affidabilità nella misurazione dei valori rispetto a quelli rilevati dalle centraline dell'ARPAV. Il confronto fra le concentrazioni medie di 24 ore di  $O_3$ , rilevate nello stesso sito di prelievo con i due diversi sistemi di campionamento e la loro correlazione, ha evidenziato una buona congruità dei valori ottenuti. Il *Radiello* può essere pertanto ritenuto uno strumento affidabile per la misurazione della quantità di ozono.

## **Prove di funzionalità respiratoria**

### ***Spirometria***

I volumi polmonari mobilizzabili sono stati misurati mediante spirometro a secco. Sono stati utilizzati i migliori valori della capacità vitale forzata (FVC) e del volume espiratorio massimo in un secondo ( $FEV_1$ ), ottenuti da 3 prove (con al massimo il 5% di differenza fra queste) effettuate da ogni soggetto. I valori del FVC e del  $FEV_1$  sono stati espressi come percentuale del valore teorico di riferimento. I valori normali predetti usati per la spirometria sono stati quelli della *Communauté Européenne du Carbon et de l'Acier* (CECA). In accordo con i criteri stabiliti dall'*American Thoracic Society* il rapporto  $FEV_1/FVC < 87\%$  è stato valutato come indice di ostruzione.

### ***Test con metacolina e test con broncodilatatore***

Il test di provocazione bronchiale aspecifico con metacolina è un test impiegato per valutare la presenza di iperresponsività bronchiale aspecifica nei pazienti con volumi polmonari mobilizzabili nella norma. I soggetti hanno eseguito cinque inalazioni di soluzione fisiologica, tamponata a pH 7.4 con fosfato mono-bisodico, alle quali è seguita la misura del  $FEV_1$  per ottenere il valore base del test; sono state poi somministrate concentrazioni crescenti di una soluzione di metacolina. Il  $FEV_1$  è stato misurato dopo tre minuti da ciascuna dose di metacolina inalata. La reattività alla metacolina viene espressa come  $PD_{20} FEV_1$  (mg), ovvero come la dose di metacolina in grado di provocare una caduta del  $FEV_1$  del 20% rispetto al valore di base. Ai soggetti con  $FEV_1/FVC < 87\%$ , per accertare la reversibilità dell'ostruzione bronchiale, la misura del  $FEV_1$  è stata ripetuta 15 minuti dopo l'inalazione di 200  $\mu$ g di Salbutamolo.

**Misura dell'NO espirato**

La misura dell'ossido nitrico esalato (eNO) è uno dei parametri usati per valutare gli effetti dell'inquinamento urbano sulle vie aeree di soggetti asmatici. 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. Poiché non esistono in letteratura attendibili valori di riferimento per la popolazione normale adulta dell'NO esalato, sono stati ricavati i valori di riferimento per la concentrazione di NO esalato studiando in laboratorio un gruppo di soggetti sani. La misura dell'NO è stata eseguita in un singolo respiro attraverso un analizzatore collegato ad un computer (NIOX, Aerocrine). È stata utilizzata la procedura suggerita dall'*American Thoracic Society* con un flusso espiratorio costante di 50 ml/sec. Per ogni paziente è stata calcolata la media di tre misure della concentrazione di monossido d'azoto (NO) espressa in ppb. I dati sono poi stati riportati nell'apposito modulo.

**Raccolta del condensato**

La raccolta del condensato è stata eseguita facendo respirare il paziente a volume corrente tramite una valvola a due vie, all'interno di un sistema di refrigerazione in polietilene appositamente allestito, collegato ad un misuratore di volumi (Ecovent) posto in corrispondenza della via d'uscita del flusso espiratorio. Il condensato è stato suddiviso in 3 aliquote: 200µl per la misura del pH, 1000µl a cui sono stati aggiunti 22,5µl di BHT (Butilidrossitoluene) ad azione antiossidante per la misura dell'8-isoprostano, e il rimanente conservato congelato a -80°C. La prova durava 15 minuti. Il misuratore di volumi Ecovent ha permesso di registrare per ogni paziente il volume totale di aria espirata (L), il tempo totale di espirazione (min), il PEF (l/s), il volume corrente (L/min), il volume espirato al minuto (l/min) e la frequenza respiratoria (atti/min). Tutti i dati sono stati riportati nell'apposito modulo.

### ***Misura del pH del condensato***

Il pH del condensato espiratorio si riduce nelle riacutizzazioni di asma, è misurabile senza alterare o consumare il campione raccolto e l'analisi è rapida e relativamente semplice. La misura del pH è stata eseguita subito dopo la raccolta del condensato grazie ad un pHmetro da banco a microprocessore con elettrodo di riferimento a base piatta. Ogni misurazione è stata effettuata in doppio. Prima della misura il campione è stato degasato con gas inerte (argon) per eliminare l'anidride carbonica e stabilizzare il pH.

### ***Misura degli 8-isoprostani nel condensato***

Gli isoprostani sono indicatori dello stress ossidativo delle vie aeree: maggiori concentrazioni di 8-isoprostani sono state rilevate nell'asma, e in particolare durante le esacerbazioni o dopo test di provocazione bronchiale con allergene. Il condensato conservato a temperatura di -80 °C è stato inviato presso l'Università degli Studi di Siena per la misura degli 8-isoprostani tramite gas cromatografia-spettrometria di massa; ciascun valore è stato espresso in pg/ml.<sup>9</sup>

## **2.3.3. METODI STATISTICI**

Nei paragrafi seguenti vengono presentate le modalità di selezione del campione, l'insieme delle variabili che entrano nell'analisi e il modello statistico che viene applicato per l'analisi e utilizzato per produrre i risultati illustrati nel capitolo successivo.

### **2.3.3.1. SELEZIONE DEL CAMPIONE**

La numerosità del campione è stata calcolata in base alla variazione attesa di un parametro primario: l'ossido nitrico esalato (eNO). 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 laboratorio di Fisiopatologia Respiratoria, un numero di 32 pazienti risulta sufficiente per respingere l'ipotesi nulla con una potenza del test del 90% e livello di significatività del 5%. Poiché si prevedeva di perdere durante il follow-up circa il 20% della casistica, sono stati reclutati per lo studio circa 40 soggetti. I soggetti asmatici sono stati campionati attraverso una procedura di stratificazione implicita. Le unità sono state ordinate dentro gli strati selezionati (sesso ed età) secondo il valore assunto e selezionate con criterio sistematico.<sup>9</sup>

### **2.3.3.2. VARIABILI IN ANALISI**

Nelle tabelle 1, 2 e 3 sono riportate, con una breve descrizione, le variabili considerate per le analisi, suddivise in variabili dipendenti, variabili espositive o indipendenti e variabili di confondimento. Come variabili dipendenti vengono considerate ai fini dell'analisi i principali biomarkers respiratori e i questionari ACT<sup>16</sup> e St. George<sup>15</sup>; come fattori di esposizione abbiamo a disposizione i dati degli inquinanti atmosferici provenienti sia dal campionamento individuale che dalle centraline dell'ARPAV; infine come confondenti sono stati presi in considerazione la temperatura e l'umidità relativa, la terapia farmacologica e l'abitudine al fumo.

**TABELLA 1: VARIABILI DIPENDENTI**

<b>NOME DELLA VARIABILE</b>	<b>BREVE DESCRIZIONE</b>	<b>TIPO DI VARIABILE</b>
<i>ACT</i>	Sintomi provati nelle ultime 4 settimane	Discreta: punt. 0-5
<i>St. George Respiratory Quest. (score totale)</i>	Qualità della vita e percezione dello stato di salute del paziente	Discreta: punt. 0-100
<i>FEV<sub>1</sub> oss / teorico</i>	Volume espiratorio massimo in 1 secondo	Continua
<i>PH</i>	Raccolta del condensato espiratorio	Continua
<i>Isoprostani (pg/ml)</i>	Raccolta del condensato espiratorio	Continua
<i>NO (ppb)</i>	Ossido nitrico espirato	Continua
<i>Ostruzione bronchiale</i>	FEV <sub>1</sub> /FVC < 87% del valore teorico	Dicotomica

**TABELLA 2: VARIABILI ESPOSITIVE**

<b>NOME DELLA VARIABILE</b>	<b>BREVE DESCRIZIONE</b>	<b>TIPO DI VARIABILE</b>
<i>PM<sub>10</sub></i>	Campionamento individuale	Continua
<i>PM<sub>2.5</sub></i>	Campionamento individuale	Continua
<i>O<sub>3</sub></i>	Campionamento individuale: solo estate e autunno	Continua
<i>PM<sub>10</sub></i>	Media giornaliera dai dati dell'ARPAV: stazioni di Arcella e Mandria	Continua
<i>PM<sub>2.5</sub></i>	Media giornaliera dai dati dell'ARPAV: solo dati della stazione di Mandria	Continua
<i>O<sub>3</sub></i>	Picco giornaliero dai dati dell'ARPAV: stazioni di Arcella e Mandria	Continua

**TABELLA 3: VARIABILI DI CONFONDIMENTO**

<b>NOME DELLA VARIABILE</b>	<b>BREVE DESCRIZIONE</b>	<b>TIPO DI VARIABILE</b>
<i>Temperatura</i>	Media giornaliera dai dati dell'ARPAV: stazioni di Arcella e Mandria	Continua
<i>Umidità</i>	Media giornaliera dai dati dell'ARPAV: stazioni di Arcella e Mandria	Continua
<i>Farmaci</i>	Classificazione della terapia* : <b>0</b> = non uso di cortisonici inalatori <b>1</b> = cortisonici a basso dosaggio (fino a 0.4 mg/die budesonide equivalenti) <b>2</b> = cortisonici a medio dosaggio (0.4 - 0.8 mg/die budesonide equivalenti) <b>3</b> = cortisonici ad alto dosaggio (> 0.8 mg/die budesonide equivalenti o corticosteroidi sistemici)	Qualitativa discretizzata
<i>Fumo attivo</i>	<b>0</b> = non fumatore o ex fumatore <b>1</b> = fumatore	Dicotomica

### 2.3.3.3. ANALISI STATISTICA

I modelli lineari generalizzati (GLM) sono il metodo standard usato per adattare modelli di regressione per dati che seguono una distribuzione appartenente alla famiglia esponenziale. Spesso i ricercatori sono interessati all'analisi di dati che provengono da un disegno longitudinale, da dati con misure ripetute o da un disegno cluster, dove esistono correlazioni tra le osservazioni di un dato soggetto. Le equazioni di stima gene-

---

\* GINA Guidelines 2004

realizzate (GEE) sono state sviluppate per estendere i GLM ai dati correlati.

McCullagh and Nelder (1989) introdussero i GLM per dati provenienti dalla famiglia esponenziale con la forma:

$$f_Y(y, \theta, \phi) = \exp \{ (y\theta - b(\theta)) / a(\phi) + c(y, \phi) \}$$

dove  $a(\cdot)$ ,  $b(\cdot)$  e  $c(\cdot)$  sono noti,  $\theta$  è il parametro canonico e  $\phi$  è il parametro di dispersione. Il modello lineare generalizzato è quindi dato da:

$$g(\mu_i) = g(E[Y_i]) = x_i^T \beta$$

dove  $x_i$  è un vettore  $p \times 1$  di covariate per l' $i$ -esimo soggetto e  $\beta$  è un vettore  $p \times 1$  dei parametri di regressione. Una delle proprietà dei GLM è che permettono di adattare sia i modelli lineari che i modelli non lineari sotto una sola struttura. È possibile adattare modelli per i quali i dati sottostanti provengono da una distribuzione normale, Gaussiana inversa, gamma, Poisson, binomiale, geometrica e binomiale negativa con opportuna scelta della funzione di legame  $g(\cdot)$ .

Liang e Zeger<sup>12</sup> (1986) introdussero le equazioni di stima generalizzate (GEE) per tener conto delle correlazioni tra le osservazioni nei modelli lineari generalizzati e per far fronte ad assunzioni inappropriate sulla varianza. Le GEE sono usate per caratterizzare la probabilità marginale di un insieme di variabili risposta come funzione di un insieme di variabili in studio. Supponiamo  $Y_{ij}$  con  $i = 1, \dots, n$  e  $j = 1, \dots, t$  essere la variabile risposta per l' $i$ -esimo soggetto al tempo  $j$ -esimo assumendo che le osservazioni in soggetti differenti siano indipendenti; tuttavia riconosciamo l'esistenza di associazione tra le variabili risposta osservate nel medesimo soggetto. Nell'impostazione dei modelli GEE non si assume che le  $Y_{ij}$  siano un membro della famiglia esponenziale, ma assumiamo invece che la media e la varianza siano caratterizzate come nei GLM. Il modello di regressione marginale è:

$$g(E[Y_{ij}]) = x_{ij}^T \beta$$

dove  $x_{ij}$  è un vettore  $p \times 1$  delle variabili in studio (covariate) per l' $i$ -esimo soggetto al tempo  $j$ -esimo,  $\beta$  sono i  $p$  parametri di regressione e

$g(\cdot)$  è la funzione di legame. Le scelte più comuni per la funzione di legame sono:  $g(a) = a$  per dati quantitativi come le misure (legame identità),  $g(a) = \log(a)$  per i conteggi (legame logaritmico) o  $g(a) = \log(a / (1-a))$  per dati binari (legame logit).<sup>17</sup> La varianza è definita come funzione della media, cioè:

$$\text{Var}(Y_{ij}) = \phi V(\mu_{ij})$$

dove  $V(\mu_{ij})$  è una funzione nota della varianza e  $\phi$  è un parametro di scala noto o stimato.

Una specificazione in più che viene fatta nella procedura di stima GEE è la determinazione della matrice di correlazione delle misure ripetute  $R(\alpha)$  chiamata *working correlation matrix* la quale può essere definita arbitrariamente. Questa matrice è di dimensione  $n \times n$  perchè si assume che il numero di volte che i soggetti vengono misurati sia fissato. Si ipotizza inoltre che la matrice  $R$  dipenda da un vettore di parametri  $\alpha$  che sono gli stessi per tutti i soggetti: essi rappresentano la dipendenza media tra le osservazioni ripetute in ogni soggetto.

A seconda del software che si utilizza per stimare i coefficienti di regressione, sono a disposizione differenti strutture della matrice di correlazione. In Stata (versione 8), il software utilizzato per le analisi, sono a disposizione sei tipi di struttura: indipendente, scambiabile, non strutturata, autoregressiva, M-dipendente e fissata (tabella 4).<sup>18</sup> Per la scelta della matrice  $R$  adatta ai dati in studio Liang e Zeger hanno fornito queste brevi indicazioni: se, in un disegno bilanciato e completo, il numero delle osservazioni per cluster è piccolo allora è raccomandata la matrice di correlazione non strutturata; per i dataset con misure *mistimed* allora è ragionevole usare una struttura M-dipendente o autoregressiva; infine per i dataset con osservazioni raggruppate, una matrice scambiabile è la più appropriata. In generale si può dire che un'analisi di sensibilità delle stime dei parametri, con i loro errori standard, ottenute da differenti strutture di correlazione può guidare nella scelta.

**TABELLA 4: TIPI DI STRUTTURA DELLA WORKING CORRELATION MATRIX**

Struttura	Definizione	Esempio	# Parametri
Indipendente	$R_{u,v} = 1$ se $u = v$ = 0 altrimenti	$\begin{pmatrix} 1 & 0 & \dots & 0 \\ 0 & 1 & \dots & 0 \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ 0 & 0 & \dots & 1 \end{pmatrix}$	0
Scambiabile	$R_{u,v} = 1$ se $u = v$ = $\rho$ altrimenti	$\begin{pmatrix} 1 & \alpha & \dots & \alpha \\ \alpha & 1 & \dots & \alpha \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ \alpha & \alpha & \dots & 1 \end{pmatrix}$	1
Non strutturata	$R_{u,v} = 1$ se $u = v$ = $\rho_{u,v}$ altrimenti	$\begin{pmatrix} 1 & \rho_{1,2} & \dots & \rho_{1,t} \\ \rho_{1,2} & 1 & \dots & \rho_{2,t} \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ \rho_{1,t} & \rho_{2,t} & \dots & 1 \end{pmatrix}$	$t(t-1)/2$
Autoregressiva	$R_{u,v} = 1$ se $u = v$ = $r^{ u-v }$ altrimenti	$\begin{pmatrix} 1 & \rho & \dots & \rho^{t-1} \\ \rho & 1 & \dots & \rho^{t-2} \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ \rho^{t-1} & \rho^{t-2} & \dots & 1 \end{pmatrix}$	1
M-dipendente	$R_{u,v} = 1$ se $u = v$ = $\rho_{ u-v }$ altrimenti	$\begin{pmatrix} 1 & \rho_1 & \dots & \rho_{t-1} \\ \rho_1 & 1 & \dots & \rho_{t-2} \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ \rho_{t-1} & \rho_{t-2} & \dots & 1 \end{pmatrix}$	$0 < M \leq t-1$
Fissata	$R_{u,v} = 1$ se $u = v$ = $r_{u,v}$ altrimenti	$\begin{pmatrix} 1 & r_{1,2} & \dots & r_{1,t} \\ r_{1,2} & 1 & \dots & r_{2,t} \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ r_{1,t} & r_{2,t} & \dots & 1 \end{pmatrix}$	0 (specificato dall'utilizzatore)

L'associazione tra inquinanti atmosferici e outcomes sanitari viene esaminata utilizzando regressioni logistiche marginali per gli outcomes binari e modelli lineari marginali per le variabili continue, basate sulle equazioni di stima generalizzate (GEE). La struttura della *working correlation matrix* utilizzata per questo studio è di tipo scambiabile. Questo metodo genera stimatori robusti, indipendentemente dallo specificare la matrice di covarianza, ed i coefficienti possono essere interpretati usualmente essendo l'autocorrelazione inclusa nella covarianza. L'ipotesi che gli indici di funzionalità respiratoria e i biomarkers di infiammazione polmonare varino con i livelli di esposizione ambientale o individuale a polveri e ozono viene testata utilizzando la procedura *xtgee* di Stata (versione 8)<sup>19</sup>.

## **CAPITOLO 3**

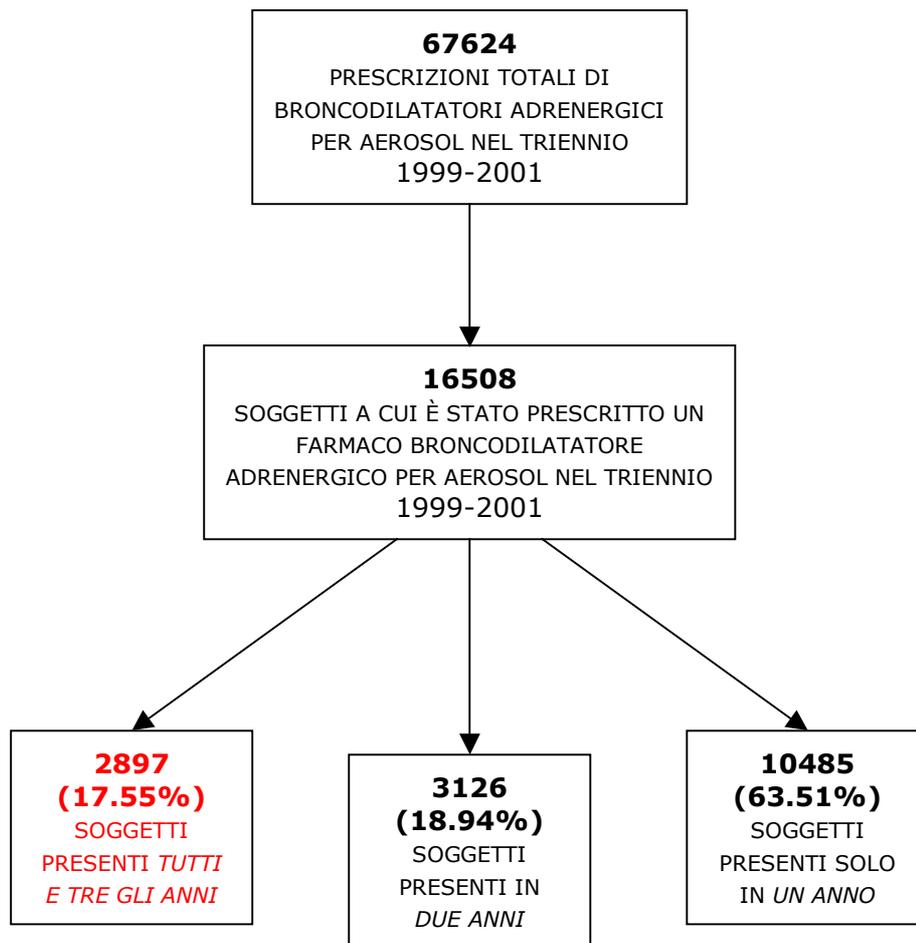
### **RISULTATI E DISCUSSIONE**

#### **3.1. RISULTATI DELLA SELEZIONE DELLA COORTE**

Per costruire la coorte di asmatici dalla quale reclutare i pazienti da includere nel progetto di ricerca SAVE1 siamo partiti dalle prescrizioni dei farmaci. Presento di seguito i risultati di questa fase dello studio.

Il numero di prescrizioni totali di farmaci antiasmatici, appartenenti ai sottogruppi terapeutici contraddistinti dall'etichetta R03AC, R03AH e R03AK<sup>14</sup> per il triennio 1999-2001 (periodo a disposizione all'inizio dello studio), ammonta a 67.624. Il totale dei soggetti a cui è stato prescritto almeno un farmaco antiasmatico è pari a 16.508. La figura 1 mostra la distribuzione dei soggetti che hanno ricevuto almeno una prescrizione all'anno di farmaci broncodilatatori adrenergici per aerosol nel periodo 1999-2001 e fornisce la numerosità dei soggetti che sono presenti in un solo anno, in due anni o in tutti e tre gli anni. Tra questi sono stati selezionati 2.897 soggetti con almeno una prescrizione di farmaci R03A all'anno in tre anni consecutivi (asmatici persistenti).

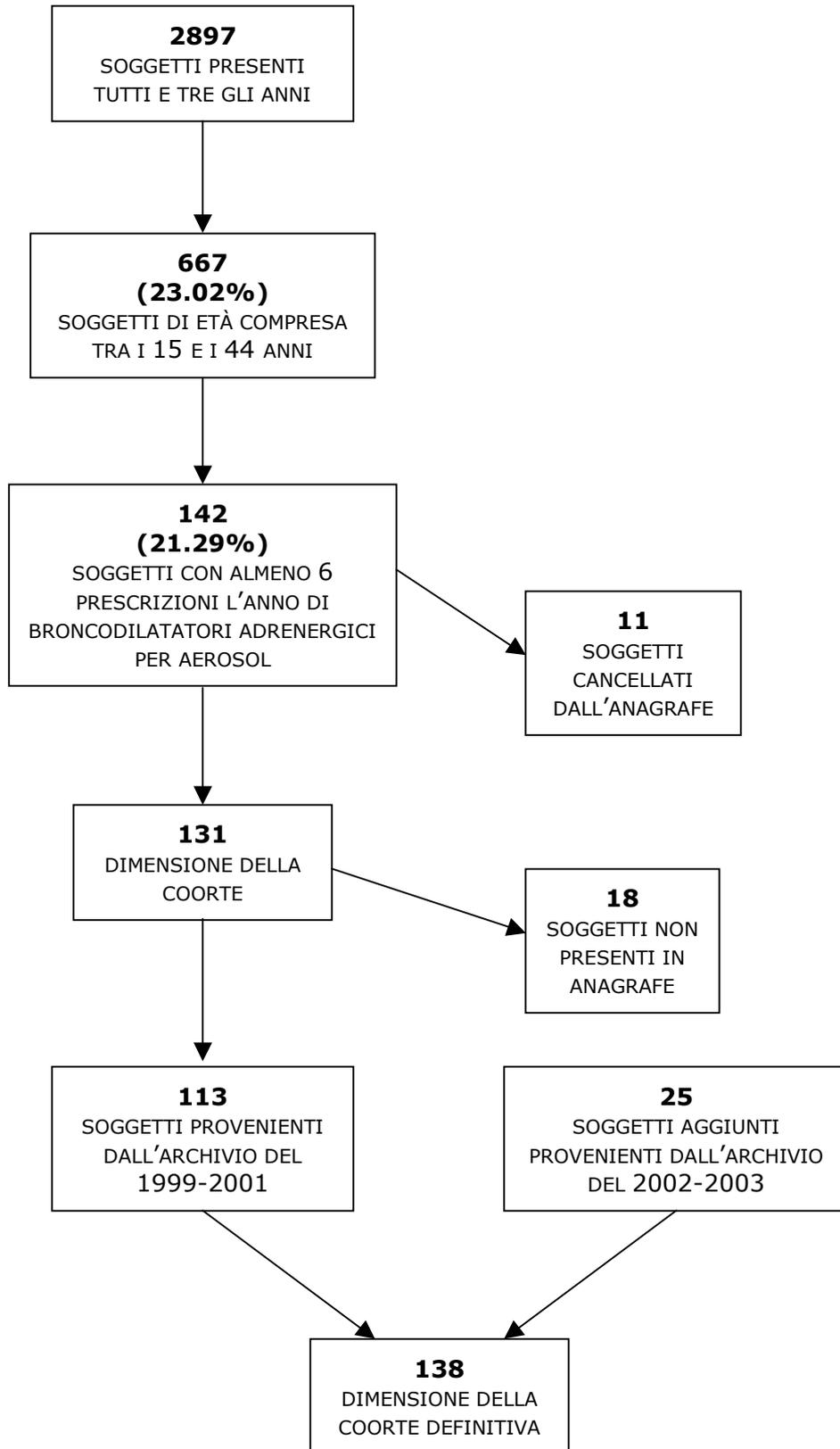
**FIGURA 1: FLUSSO DEI SOGGETTI RESIDENTI NEL COMUNE DI PADOVA CHE HANNO ASSUNTO BRONCODILATATORI ADRENERGICI PER AEROSOL NEL PERIODO 1999-2001**



Per selezionare gli individui della coorte è stato necessario restringere la scelta secondo l'età calcolata come differenza tra la data della prima prescrizione e la data di nascita. La classe di età, specificata per la nostra coorte, va dai 15 ai 44 anni e comprende 667 soggetti (figura 2). Il

totale degli individui tra i 15 ed i 44 anni classificati come asmatici persistenti è stato poi suddiviso in quartili in base al consumo medio annuale di farmaci R03A. Il campione da includere nello studio è stato estratto tra coloro che appartenevano al quartile con consumo di farmaci maggiore (più di 6 prescrizioni all'anno) e comprende 142 soggetti. L'incrocio con l'anagrafe degli assistiti ha portato all'esclusione di 29 soggetti (11 cancellati dall'anagrafe e 18 non trovati): la dimensione della coorte si è quindi ridotta ad una numerosità di 113 pazienti. In corso d'opera, a causa di alcune rinunce da parte dei soggetti nel partecipare allo studio, sono state aggiunte nuove persone: per arrivare alla numerosità desiderata per la coorte altri 25 individui provenienti dall'archivio aggiornato al 2003 sono stati recuperati e selezionati con gli stessi criteri utilizzati per gli altri soggetti. La dimensione definitiva della coorte è di 138 pazienti.

**FIGURA 2: FLUSSO DI COSTRUZIONE DELLA COORTE DI ASMATICI**

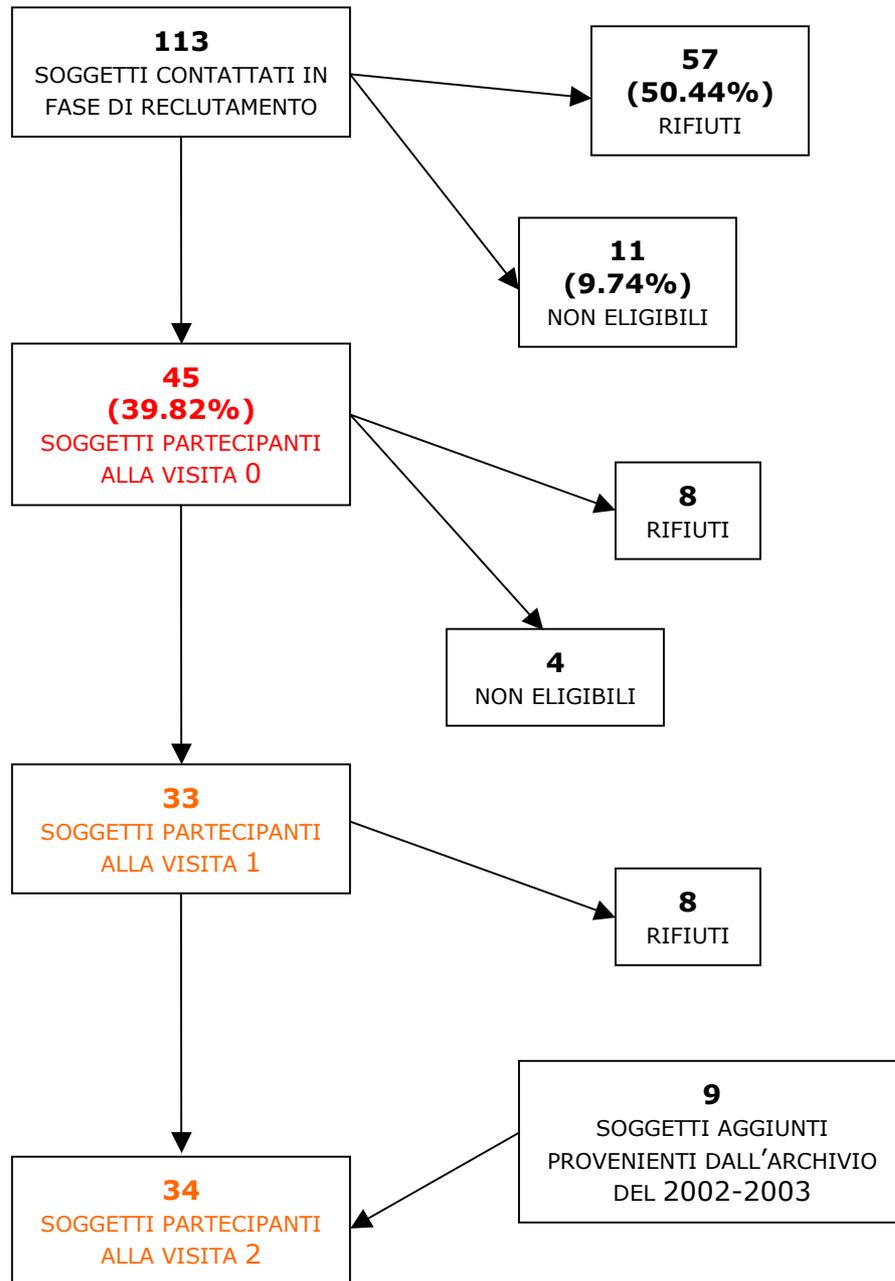


### 3.1.1. RECLUTAMENTO DEL PANEL DI ASMATICI

Prima di procedere con l'estrazione effettiva delle unità dal panel è stata effettuata una conferenza stampa a cui erano invitate le principali televisioni ed i quotidiani locali. In seconda battuta si sono voluti sensibilizzare i medici di base operanti nel Comune di Padova, i cui pazienti potevano appartenere alla coorte di asmatici. E' stato successivamente spedito agli indirizzi dei soggetti (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'effetto dell'inquinamento atmosferico sulle condizioni individuali di salute respiratoria. Una volta pubblicizzato adeguatamente lo studio, la selezione effettiva dei soggetti per il campione è stata svolta dal Servizio di Fisiopatologia Respiratoria del Dipartimento di Medicina Ambientale e Sanità Pubblica dell'Università di Padova. I 138 soggetti sono stati contattati telefonicamente, seguendo una lista precedentemente randomizzata, per registrarne la volontà di partecipare o meno allo studio e per prendere l'appuntamento per la visita 0. In questa fase i criteri di esclusione sono stati: non compliance e lavoro fuori dal Comune di Padova.<sup>9</sup>

La figura 3 mostra il numero di rifiuti a partecipare allo studio SAVE al primo contatto telefonico e alla visita 0, che ammonta complessivamente a più del 50% del totale (n=65). I pazienti che hanno partecipato alla visita 1 sono stati 33. Si hanno avuti altri 8 rifiuti al momento della visita 2 che hanno portato alla decisione di reintegrarli con 9 soggetti provenienti dall'archivio del 2002-2003. In questo modo, alla visita 2, hanno partecipato 34 persone.

**FIGURA 3: FLUSSO DI DETERMINAZIONE DEI SOGGETTI RECLUTATI**

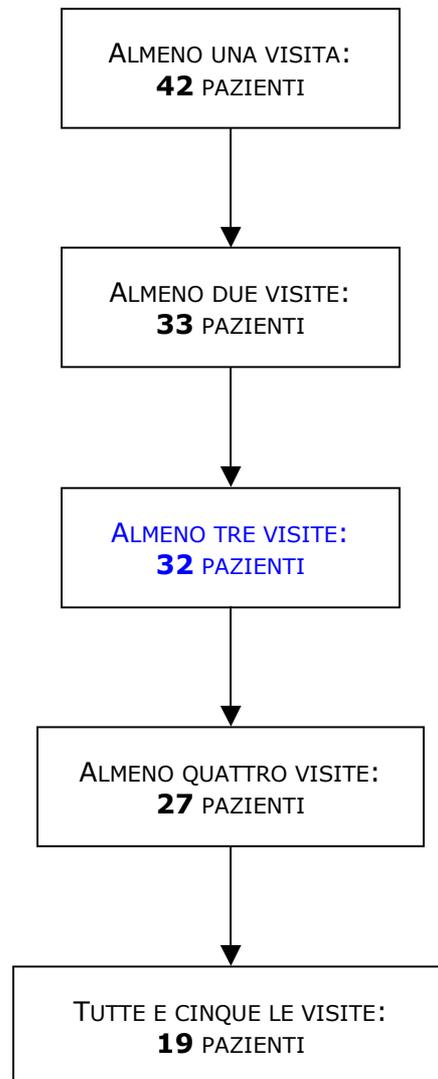


Di seguito, nelle figure 4 e 5, sono sintetizzati rispettivamente il numero di partecipanti alle varie visite e la continuità dei soggetti nel presentarsi alle visite.

**FIGURA 4: NUMERO DI PARTECIPANTI ALLE VISITE**

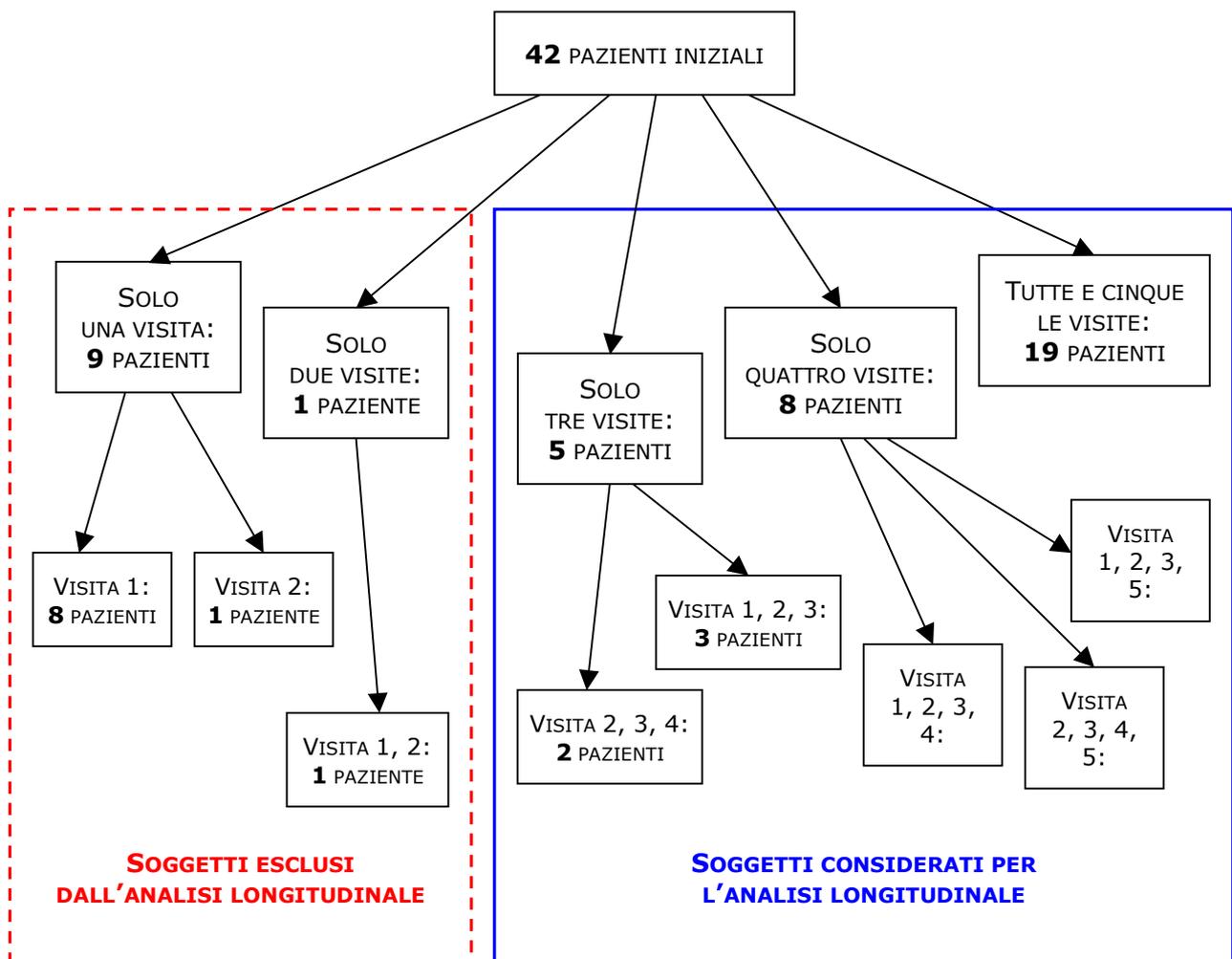


**FIG. 5: FLUSSO DI CONTINUITÀ DEI SOGGETTI NEL PARTECIPARE ALLE VISITE**



Nella figura 6, i pazienti sono stati suddivisi per numero di visite effettuate. Si osserva che 9 persone hanno effettuato solamente una visita e che un'altra persona ne ha effettuato solo due. Questi 10 pazienti sono stati esclusi dall'analisi: è stato stabilito infatti di prendere in considerazione, per le analisi successive, solamente i soggetti che hanno partecipato ad almeno tre visite (32 persone) per disporre di un'osservazione continua nel tempo per ciascun paziente.

**FIGURA 6: FLUSSO DEI PAZIENTI CONSIDERATI NELL'ANALISI**



### 3.2. RISULTATI DESCRITTIVI DEI SOGGETTI IN ANALISI (VISITA 0)

Presento, nelle tabelle seguenti, i risultati descrittivi ricavati dalla visita 0 per i 32 soggetti considerati nell'analisi longitudinale. Vengono illustrate le informazioni estratte dai dati anagrafici e personali e dai dati di natura clinica inerenti a patologie presenti o pregresse e alla storia di asma e allergia. I risultati che seguono sono stati ottenuti utilizzando il programma statistico SAS System (versione 8.2)<sup>20, 22, 23</sup>.

#### Dati anagrafici e personali

Le tabelle dalla 5 alla 14 riportano informazioni relative ai dati anagrafici (distribuzione per sesso e classi di età) e alle abitudini di vita (fumo attivo e passivo, animali posseduti, professione, trasporto utilizzato).

Il panel risulta suddiviso omogeneamente tra componente maschile e femminile (tabella 5), mentre le classi di età non sono uniformemente distribuite. Dalla tabella 6 e dal grafico 1 si nota che il 66% circa del totale dei soggetti è costituito da adulti tra i 40 e i 50 anni. La discrepanza tra la classe di età scelta per la costruzione della coorte (15-44 anni) e l'effettiva distribuzione delle età dei soggetti campionati al 30 giugno 2004 è spiegata dal tempo intercorso tra la data a cui si riferiscono le prescrizioni di broncodilatatori adrenergici e l'inizio dello studio.

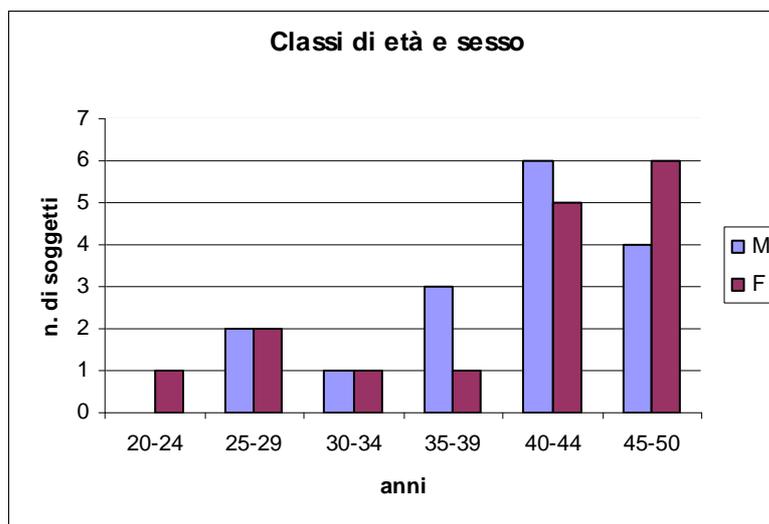
**TABELLA 5: DISTRIBUZIONE PER SESSO**

<b>Sesso</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Percentuale</b>
Maschio	16	50.00
Femmina	16	50.00

**TABELLA 6: DISTRIBUZIONE PER CLASSI DI ETÀ**

Classi di età*	Frequenza	Percentuale
20-24 anni	1	3.12
25-29 anni	4	12.50
30-34 anni	2	6.25
35-39 anni	4	12.50
40-44 anni	11	34.38
45-50 anni	10	31.25

\* età calcolata al 30 giugno 2004

**GRAFICO 1: DISTRIBUZIONE PER CLASSI DI ETÀ SUDDIVISE PER SESSO**

Nelle tabelle 7 e 8 si nota che la percentuale dei fumatori è confrontabile con quella della popolazione generale e quindi si deduce che la malattia asmatica non sembra rappresentare un ostacolo al tabagismo. La percentuale di coloro che al momento dello studio non fumano (non fumatori ed ex fumatori) è del 68.75% (n=22) ovvero più del doppio di coloro che fumano. Tuttavia il numero dei fumatori è elevato se pensiamo che l'intero panel è costituito da pazienti asmatici.

**TABELLA 7: DISTRIBUZIONE PER FUMO**

<b>Fumo</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Percentuale</b>
Non fumatore	13	40.63
Ex fumatore	9	28.13
Fumatore	10	31.25

**TAB. 8: STATISTICHE DESCRITTIVE DEL NUMERO DI SIGARETTE FUMATE AL GIORNO**

<b>Sigarette al giorno per i fumatori</b>						
<i>Media</i>	<i>Deviazione Std</i>	<i>Minimo</i>	<i>Quartile 1</i>	<i>Mediana</i>	<i>Quartile 3</i>	<i>Massimo</i>
15.2	10.78	3.0	8.0	13.5	20.0	40.0

Nelle tabelle 9 e 10 si osserva che l'esposizione a fumo passivo sia in ambiente domestico che lavorativo non è rilevante nella nostra coorte; probabilmente più rilevante è l'esposizione a polveri di origine animale (tabelle 11 e 12).

**TABELLA 9: DISTRIBUZIONE PER FUMO PASSIVO ATTUALE IN CASA**

<b>Fumo passivo in casa attuale</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Percentuale</b>
No	26	81.25
Sì	6	18.75

**TABELLA 10: DISTRIBUZIONE PER FUMO PASSIVO ATTUALE AL LAVORO**

<b>Fumo passivo al lavoro attuale</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Percentuale</b>
No	30	93.75
Sì	2	6.25

**TAB. 11: DISTRIBUZIONE PER POSSESSO DI ANIMALI E PRESENZA DI ANIMALI IN CASA**

<b>Animali</b>	<b>Freq.</b>	<b>%</b>		<b>Freq.</b>	<b>%</b>	
No	16	50.00	→	<b>Animali in casa</b>	12	75.00
Sì	16	50.00				

**TABELLA 12: TIPO DI ANIMALI POSSEDUTI**

<b>Tipo di animali posseduti</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Percentuale</b>
Gatto	9	56.25
Cane	4	25.00
Criceto	1	6.25
Cane, gatto	1	6.25
Cane, coniglio	1	6.25

Dalle tabelle 13 e 14 si intuisce che quasi tutta la coorte è esposta a polveri outdoor e che è preferito l'uso di un mezzo di trasporto privato a motore (68.75%).

**TABELLA 13: DISTRIBUZIONE PER PROFESSIONE**

<b>Professione</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Percentuale</b>
Lavoro	25	78.12
Studio	5	15.63
Casalinghe	2	6.25

**TABELLA 14: MEZZO DI TRASPORTO UTILIZZATO**

<b>Mezzo di trasporto utilizzato abitualmente</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Percentuale</b>
Auto	18	56.25
Bicicletta	5	15.63
Autobus	3	9.38
Motorino	2	6.25
A piedi	2	6.25
Camion	1	3.13
Furgoncino	1	3.13

## Storia clinica

La tabella 15 descrive le caratteristiche cliniche dei soggetti relative a problemi o patologie rilevati nei diversi apparati, sistemi o organi elencati. Da questi risultati si trova conferma della nota associazione tra asma e rinocongiuntivite.

**TABELLA 15: DISTURBI PER APPARATI / SISTEMI / ORGANI**

<b>Apparati / sistemi / organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Percentuale</b>
Respiratorio	31	96.88
Rinite allergica	22	68.75
Otite	6	18.75
Poliposi nasale	4	12.50
Cutaneo	22	68.75
Eczema	8	25.00
Dermatite allergica	4	12.50
Orticaria	6	18.75
Oculare	19	59.38
Congiuntivite allergica	17	53.13
Gastrointestinale	10	31.25
Cardiovascolare	6	18.75
Muscoloscheletrico	6	18.75
Epatico	3	9.38
Endocrino	3	9.38
Psichiatrico	2	6.25
Nervoso	1	3.13
Renale	1	3.13
Immunologico	0	0.00

## Storia di allergia

Le tabelle 16 e 17 indicano che la nostra coorte è formata quasi esclusivamente da soggetti allergici, la metà dei quali con diatesi famigliari. Nelle tabelle 18 e 19 vengono mostrate la distribuzione delle allergie ad alimenti e a farmaci.

**TABELLA 16: DISTRIBUZIONE PER PRESENZA DI ALLERGIE**

Allergia	Frequenza	Percentuale
Sì	29	90.63
No	3	9.38

**TABELLA 17: DISTRIBUZIONE PER PRESENZA DI ALLERGIE NEI FAMIGLIARI**

Allergie dei famigliari	Frequenza	Percentuale
Sì	15	46.88
No	14	43.75
Non so	3	9.38

**TABELLA 18: DISTRIBUZIONE PER ALLERGIE AD ALIMENTI**

Allergie ad alimenti	Frequenza	Percentuale
Sì	10	31.25
No	21	65.63
Non so	1	3.13

**TABELLA 19: DISTRIBUZIONE PER ALLERGIE A FARMACI**

Allergie a farmaci	Frequenza	Percentuale
Sì	8	25.00
No	24	75.00

## Storia di asma

Dalla tabella 20 alla 28 viene sintetizzata la storia della patologia asmatica nel panel: predisposizione famigliare, durata, terapia in uso, sintomi asmatici.

Nelle tabelle 20 e 21 si descrive la presenza di asma nei famigliari: solo il 28% del panel ha qualche parente prossimo affetto da asma. Questo può significare che l'aumento generale di inquinamento atmosferico negli ultimi decenni può aver portato ad un aumento delle patologie respiratorie, come l'asma, da una generazione all'altra. Nella tabella 21, sebbene la numerosità sia irrisoria, si nota che sono di più i fratelli affetti da asma piuttosto che i genitori o i nonni.

**TABELLA 20: DISTRIBUZIONE PER PRESENZA DI ASMA NEI FAMIGLIARI**

<b>Familiarità per asma</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Percentuale</b>
Sì	9	28.13
No	23	71.88

**TABELLA 21: ASMA DEI FAMIGLIARI**

<b>Asma dei famigliari</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Percentuale</b>
Padre	3	10.34
Madre	1	3.45
Fratelli	4	13.79
Nonni	2	6.90

Nelle tabelle 22, 23 e 24 sono presentate la distribuzione della durata dell'asma che mediamente è di 20 anni, la durata della terapia regolare e di quella cortisonica. La quasi totalità dei soggetti ha fatto o fa attualmente uso di cortisonici come terapia antiasmatica.

**TABELLA 22: DISTRIBUZIONE PER DURATA DELL'ASMA**

<b>Durata dell'asma</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Percentuale</b>
1-10 anni	6	19.35
11-20 anni	9	29.03
21-30 anni	9	29.03
31-40 anni	7	22.58

*Frequenza dei valori mancanti = 1*

**TABELLA 23: DISTRIBUZIONE PER DURATA DELLA TERAPIA REGOLARE**

<b>Durata della terapia regolare</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Percentuale</b>
1-10 anni	12	37.50
11-20 anni	7	21.88
21-30 anni	7	21.88
31-40 anni	6	18.75

**TABELLA 24: DISTRIBUZIONE PER DURATA DELLA TERAPIA CORTISONICA**

<b>Durata della terapia cortisonica</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Percentuale</b>
1-10 anni	9	34.62
11-20 anni	7	26.92
21-30 anni	5	19.23
31-40 anni	5	19.23

*6 persone dichiarano di non fare terapia cortisonica*

I principali fattori che scatenano l'asma nel nostro gruppo di pazienti asmatici sono lo sforzo fisico nella maggioranza dei casi, seguito da esposizione ad allergeni e infezioni respiratorie a pari merito (tabella 25).

**TABELLA 25: TIPOLOGIE DI FATTORI CHE SCATENANO L'ASMA**

<b>Fattori che scatenano l'asma</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Percentuale</b>
Sforzo fisico	22	68.75
Esposizione ad allergeni	12	37.50
Infezioni respiratorie	12	37.50
Stress	10	31.25
Interruzione terapia	7	21.88
Aspirina	3	9.38
Rinite	3	9.38
Sinusite	0	0.00
Attività lavorativa	0	0.00
Beta2-bloccanti	0	0.00
ACE inibitori	0	0.00
Periodo premestruale	3 su 16	18.75

Nella tabella 26 vengono presentati i sintomi asmatici con la relativa distribuzione: si nota che i soggetti segnalano prevalentemente (87.5%) sintomi perenni con eventuali esacerbazioni stagionali. Sembra che l'obiettivo di selezionare un campione costituito soprattutto da asmatici gravi sia stato raggiunto.

**TABELLA 26: DISTRIBUZIONE PER SINTOMI ASMATICI**

<b>Sintomi asmatici</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Percentuale</b>
Perenni con esacerbazioni stagionali	13	40.62
Perenni	15	46.88
Stagionali	4	12.50

Nella tabella 27 le patologie associate ai 3 casi di bronchite cronica non escludono la diagnosi di asma e sono compatibili con l'elevata percentuale di fumatori. Infine, nella tabella 28 sono riportate le numerosità relative alla presenza o meno di rinite lieve o moderata.

**TABELLA 27: DISTRIBUZIONE PER PRESENZA DI BRONCHITE CRONICA**

<b>Bronchite cronica</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Percentuale</b>
No	29	90.63
Sì	3	9.38

**TABELLA 28: DISTRIBUZIONE PER TIPO DI SEVERITÀ RINITICA**

<b>Severità rinitica</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Percentuale</b>
Assente	14	43.75
Lieve	10	31.25
Moderata	8	25.00

### **3.3. RISULTATI DESCRITTIVI DEI PARAMETRI CLINICI (VISITE 1-5)**

Dalla tabella 29 alla tabella 38 sono riportati i risultati descrittivi dei parametri clinici rilevati durante le cinque visite (software utilizzato SAS System)<sup>20, 22, 23</sup>; dato che le visite successive alla visita 0 presentano tutte la stessa struttura e misurano i medesimi biomarkers polmonari e sintomi respiratori, si possono confrontare le caratteristiche cliniche dei soggetti e verificarne l'andamento nelle varie visite.

Nella tabella 29 i pazienti sono raggruppati in base al tipo di terapia farmacologica assunta nelle varie visite. Mediamente si osserva che i soggetti nelle visite dalla 2 alla 5 tendono ad assumere più cortisonici inalatori e broncodilatatori a lunga durata e cortisonici sistemici (69-81% dei casi) rispetto alla visita 1 (50%).

**TABELLA 29: CLASSIFICAZIONE DEI FARMACI ANTIASMATICI**

FARMACI*	1		2		3		4	
	Freq	%	Freq	%	Freq	%	Freq	%
Visita 1	11	45.83	1	4.17	12	50.00	0	0.00
Visita 2	8	25.00	1	3.13	20	62.50	3	9.38
Visita 3	5	15.63	1	3.13	21	65.63	5	15.63
Visita 4	5	17.86	2	7.14	19	67.86	2	7.14
Visita 5	6	23.08	2	7.69	17	65.38	1	3.85

\* *Classificazione dei farmaci antiasmatici:*

1 = broncodilatatori

2 = cortisonici inalatori e broncodilatatori a breve durata

3 = cortisonici inalatori e broncodilatatori a lunga durata

4 = cortisonici sistemici

Nelle tabelle 30 e 31 i pazienti sono classificati in base al dosaggio dei cortisonici che viene assunto durante le visite e in base alla severità dell'asma secondo le Linee Guida dell'Iniziativa Mondiale per l'Asma.<sup>6</sup> Queste due classificazioni sono quelle utilizzate successivamente nell'analisi dei dati.

La classificazione di severità dell'asma si basa su sintomi, prove di funzionalità respiratoria e consumo di farmaci antiasmatici. Il criterio di selezionare pazienti compresi nel quartile a più elevato consumo di farmaci è stato stabilito per ottenere una casistica orientata verso l'asma di

maggiore gravità. Dall'esame delle tabelle 30 e 31 si deduce che il criterio di selezione dei pazienti ha portato effettivamente ad includere nello studio prevalentemente soggetti con asma moderata o grave (75-86% della casistica). I dati più recenti sulla distribuzione della severità dell'asma in Italia mostrano viceversa una maggior frequenza dell'asma lieve: lieve intermittente nel 45.1% dei casi d'asma, lieve persistente per il 24.1%, moderata persistente 11.8% e grave persistente 19%.<sup>21</sup>

La frequenza dei soggetti che fanno uso solamente di broncodilatatori si riduce dalla visita 2 alla 5 rispetto alla visita 1: questa è la principale ragione per cui nelle visite 2-5 meno soggetti sono stati classificati nel gruppo lieve intermittente. Il fatto potrebbe essere spiegabile con una maggior adesione dei pazienti al regime del trattamento antiasmatico conseguente ai più frequenti controlli medici dovuti all'inclusione nello studio SAVE, anche se il protocollo di ricerca non prevedeva interventi sulla terapia assegnata ai pazienti.

**TABELLA 30: CLASSIFICAZIONE DELLA TERAPIA CORTICOSTEROIDEA**

TERAPIA**	0		1		2		3	
	Freq	%	Freq	%	Freq	%	Freq	%
Visita 1	10	41.67	4	16.67	5	20.83	5	20.83
Visita 2	8	25.00	7	21.88	14	43.75	3	9.38
Visita 3	6	18.75	7	21.88	16	50.00	3	9.38
Visita 4	6	21.43	4	14.29	14	50.00	4	14.29
Visita 5	5	19.23	3	11.54	15	57.69	3	11.54

\*\* *Classificazione della terapia corticosteroidica secondo GINA Guidelines 2005:*

0 = non uso di cortisonici inalatori

1 = uso di cortisonici a basso dosaggio

2 = uso di cortisonici a medio dosaggio

3 = uso di cortisonici ad alto dosaggio

**TABELLA 31: CLASSIFICAZIONE DELL'ASMA**

ASMA	Lieve intermittente		Lieve persistente		Moderata persistente		Grave Persistente	
	Freq	%	Freq	%	Freq	%	Freq	%
Visita 1	3	12.50	3	12.50	6	25.00	12	50.00
Visita 2	2	6.25	3	9.38	9	28.13	18	56.25
Visita 3	0	0.00	6	18.75	8	25.00	18	56.25
Visita 4	0	0.00	4	14.29	10	35.71	14	50.00
Visita 5	2	7.69	2	7.69	12	46.15	10	38.46

Le tabelle 32 e 33 riportano i punteggi totali dei questionari sul controllo dell'asma (ACT)<sup>16</sup> e sulla qualità della vita (Saint George's Respiratory Questionnaire)<sup>15</sup>. I sintomi rilevati nelle ultime quattro settimane appaiono sostanzialmente buoni o discreti (score ACT 3-5) con una percentuale della casistica che va dal 62 al 75%: i pazienti sembrano essere abbastanza sotto controllo per quanto riguarda la malattia. Inoltre, dal punteggio medio del Saint George sembra che si possa affermare che il panel vive discretamente (media dello score totale di tutte le visite 25.25 su 100).

**TABELLA 32: ASTHMA CONTROL TEST (ACT)**

ACT Score	0		1		2		3		4		5	
	Fr.	%	Fr.	%	Fr.	%	Fr.	%	Fr.	%	Fr.	%
Visita1	1	4.17	3	12.50	4	16.67	5	20.83	3	12.50	8	33.33
Visita2	0	0.00	3	9.38	7	21.88	3	9.38	6	18.75	13	40.63
Visita3	2	6.25	3	9.38	3	9.38	6	18.75	5	15.63	13	40.63
Visita4	0	0.00	3	10.71	6	21.43	4	14.29	5	17.86	10	35.71
Visita5	0	0.00	4	15.38	6	23.08	1	3.85	4	15.38	11	42.31

**TABELLA 33: ST. GEORGE'S RESPIRATORY QUESTIONNAIRE**

<b>ST. GEORGE Score totale</b>	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>DS</b>	<b>Min</b>	<b>1° Q</b>	<b>Mediana</b>	<b>3° Q</b>	<b>Max</b>
<i>Visita 1</i>	24	28.12	13.81	9.85	18.70	24.18	33.43	64.13
<i>Visita 2</i>	32	25.08	17.60	0.00	12.79	20.78	35.44	65.84
<i>Visita 3</i>	32	28.42	18.25	0.00	16.67	25.20	42.42	75.34
<i>Visita 4</i>	28	23.12	16.10	1.48	9.47	22.30	32.09	64.50
<i>Visita 5</i>	26	21.17	16.58	0.00	10.01	16.39	28.81	58.41

Le tabelle 34 e 35 riportano rispettivamente i dati riguardanti il FEV<sub>1</sub> e quelli sulla presenza o meno di ostruzione bronchiale. In ogni soggetto sono stati valutati gli indici spirometrici eseguiti pre-broncodilatatore oppure nel caso i soggetti fossero in terapia con broncodilatatori a lunga durata d'azione sono stati utilizzati gli indici misurati in corso di terapia con questi farmaci. Sono stati eliminati i test spirometrici eseguiti in condizioni terapeutiche diverse da quelle prevalenti di ciascun soggetto (n=15). Da questi risultati si nota un lieve miglioramento del FEV<sub>1</sub> e una riduzione del numero di soggetti con ostruzione bronchiale dalla visita 1 alla visita 5; il fenomeno potrebbe essere dovuto ad una migliore aderenza al programma terapeutico come precedentemente spiegato (vedi maggior uso di cortisonici inalatori dopo la visita 1).

**TABELLA 34: VOLUME ESPIRATORIO MASSIMO AL SECONDO (FEV<sub>1</sub>)**

<b>FEV<sub>1</sub>*</b>	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>DS</b>	<b>Min</b>	<b>1° Q</b>	<b>Mediana</b>	<b>3° Q</b>	<b>Max</b>
<i>Visita 1</i>	21	72.71	18.79	50.0	58.0	71.0	76.0	127.0
<i>Visita 2</i>	30	74.36	19.14	36.0	59.8	74.0	90.0	108.0
<i>Visita 3</i>	30	79.89	21.80	46.0	64.0	76.5	93.0	135.0
<i>Visita 4</i>	24	82.50	21.58	41.70	65.25	79.00	97.80	134.00
<i>Visita 5</i>	22	84.32	22.40	41.00	65.00	84.45	100.00	139.00
<i>Totale visite</i>	<b>127</b>	<b>78.66</b>	<b>20.91</b>	<b>36.0</b>	<b>64.0</b>	<b>76.0</b>	<b>93.0</b>	<b>139.0</b>

\* Percentuale rispetto al valore teorico

Valori eliminati = 15 (3 nella visita 1; 2 nella visita 2 e 3; 4 nella visita 4 e 5)

**TABELLA 35: OSTRUZIONE BRONCHIALE**

OSTRUZIONE BRONCHIALE**	No		Sì	
	Freq	%	Freq	%
Visita 1	13	61.90	8	38.10
Visita 2	18	60.00	12	40.00
Visita 3	18	60.00	12	40.00
Visita 4	17	70.83	7	29.17
Visita 5	16	72.73	6	27.27

\*\* Definita come  $FEV_1/FVC < 87\%$  del valore teorico

Valori eliminati = 15

Nelle tabelle 36 e 37 sono riportate le misure del pH e degli isoprostani derivanti dalla raccolta del condensato espiratorio. I dati confermano che il pH del condensato, una volta eliminata la quota di anidride carbonica, è leggermente alcalino diversamente dal pH acido che si osserva nei casi di riacutizzazione dell'asma. Da notare, inoltre, che in più di un quarto dei casi gli isoprostani nel condensato risultano al di sotto della soglia di rilevamento.

**TABELLA 36: PH**

PH	N	Media	DS	Min	1° Q	Mediana	3° Q	Max
Visita 1	24	7.66	0.29	6.85	7.67	7.77	7.81	8.05
Visita 2	32	7.66	0.20	6.80	7.62	7.71	7.78	7.92
Visita 3	32	7.77	0.25	6.90	7.69	7.87	7.95	8.05
Visita 4	28	7.57	0.62	5.46	7.47	7.82	7.94	8.17
Visita 5	26	7.79	0.37	6.5	7.73	7.91	8.01	8.13
Totale visite	142	7.69	0.38	5.46	7.64	7.78	7.91	8.17

**TABELLA 37: ISOPROSTANI**

<b>ISOPROSTANI (pg/ml)</b>	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>DS</b>	<b>Min</b>	<b>1° Q</b>	<b>Mediana</b>	<b>3° Q</b>	<b>Max</b>
<i>Visita 1</i>	24	3.45	4.07	0.0	0.0	2.85	5.35	15.20
<i>Visita 2</i>	31	3.76	6.92	0.0	0.0	0.9	4.4	30.0
<i>Visita 3</i>	31	3.46	6.44	0.0	0.0	0.6	4.6	29.0
<i>Visita 4</i>	*	*	*	*	*	*	*	*
<i>Visita 5</i>	*	*	*	*	*	*	*	*
<i>Totale visite</i>	86	3.56	6.01	0.0	0.0	0.8	4.7	30.0

\* dati non disponibili al 31/12/2005

Valori mancanti: 1 nella visita 2; 1 nella visita 3

Viene presentato nella tabella 38 l'ossido nitrico esalato (eNO). I valori medi di eNO risultano inferiori nelle visite successive alla prima; poiché l'ossido nitrico sintetasi inducibile viene efficacemente inibito dalla terapia cortisonica, il dato potrebbe essere spiegato con il maggior numero di soggetti che hanno assunto tale terapia dopo la prima visita.<sup>9</sup>

**TABELLA 38: OSSIDO NITRICO ESALATO (ENO)**

<b>eNO (ppb)</b>	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>DS</b>	<b>Min</b>	<b>1° Q</b>	<b>Mediana</b>	<b>3° Q</b>	<b>Max</b>
<i>Visita 1</i>	24	62.08	41.50	16.90	32.83	50.25	80.33	184.66
<i>Visita 2</i>	32	37.83	30.73	5.00	18.08	24.16	54.88	160.00
<i>Visita 3</i>	32	34.69	36.13	4.66	10.80	23.45	45.65	183.26
<i>Visita 4</i>	28	37.07	30.14	6.60	13.48	27.10	54.68	103.43
<i>Visita 5</i>	26	34.79	40.03	6.56	12.10	22.50	35.66	194.00
<i>Totale visite</i>	142	40.51	36.48	4.66	16.33	28.36	53.0	194.0

### 3.4. EFFETTI DELL'INQUINAMENTO SUI PARAMETRI CLINICI

Nelle tabelle 39-45 sono indicati i risultati degli effetti a breve termine dell'inquinamento atmosferico su alcuni parametri clinici misurati il giorno successivo al campionamento individuale degli inquinanti sui 32 soggetti asmatici considerati per l'analisi longitudinale. Vengono riportati come fattori espositivi le polveri (**PM<sub>10</sub>** e **PM<sub>2.5</sub>**) e l'ozono medio (**O<sub>3</sub>**) misurati con il campionatore personale, e il PM<sub>10</sub> e il picco di ozono rilevati dalle centraline fisse dell'ARPAV situate nei quartieri di Mandria e Arcella. I dati si riferiscono alle visite 1-5: la prima e la quarta effettuate rispettivamente nell'estate 2004 e 2005, la seconda e la quinta nell'autunno 2004 e 2005, la terza durante l'inverno del 2005.

I risultati sono espressi attraverso il coefficiente  **$\beta$**  che esprime la variazione (aumento o diminuzione) del parametro all'aumentare di 10  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  della concentrazione dell'inquinante considerato. Sono riportati poi in ordine lo standard error (**S.E.**) del coefficiente  $\beta$  che è una stima della variabilità di  $\beta$ , il **p-value** o livello di significatività osservato e l'intervallo di confidenza (**I.C.**) al 95% ovvero quell'intervallo che contiene il vero valore del parametro ignoto con probabilità 0.95. Gli effetti degli inquinanti sono aggiustati per fumo, terapia farmacologica, temperatura media ed umidità relativa media ovvero le variabili considerate come confondenti. L'output presentato è stato prodotto attraverso il software statistico Stata (versione 8)<sup>19</sup>.

Per quanto riguarda l'**Asthma Control Test**<sup>16</sup>, considerando che valori elevati del test corrispondono ad un migliore controllo dell'asma, ci aspettiamo che i coefficienti siano di segno negativo come infatti risulta dalla tabella 39: all'aumentare della concentrazione dell'inquinante il punteggio del test diminuisce. Tuttavia è risultato significativo al 95% solamente il coefficiente relativo all'esposizione individuale di PM<sub>10</sub>; il  $\beta$

relativo al PM<sub>10</sub> rilevato dall'ARPAV può essere anch'esso statisticamente preso in considerazione se pensiamo ad un livello di significatività del 10% (p-value maggiore di 0.05 ma inferiore a 0.1).

**TABELLA 39: ASSOCIAZIONE DEGLI INQUINANTI CON L'ACT**

	<i><b>β</b></i>	<i><b>S.E.</b></i>	<i><b>p-value</b></i>	<i><b>I.C. 95%</b></i>
<b>PM<sub>10</sub> individuale</b>	<b>-0.026</b>	0.012	0.036	-0.051 ; -0.001
<b>PM<sub>2.5</sub> individuale</b>	<b>-0.024</b>	0.016	0.139	-0.055 ; 0.007
<b>O<sub>3</sub> individuale*</b>	<b>-0.128</b>	0.112	0.253	-0.348 ; 0.091
<b>PM<sub>10</sub> ARPAV</b>	<b>-0.068</b>	0.037	0.071	-0.142 ; 0.005
<b>O<sub>3</sub> ARPAV</b>	<b>-0.010</b>	0.034	0.770	-0.078 ; 0.058

\* solo visite 1-2-4

media ACT = 3.46

Diversamente dall'ACT lo score totale del **Saint George's Respiratory Questionnaire**<sup>15</sup> (espresso in percentuale) risulta pari allo 0% nel caso in cui il paziente goda di buona salute. Tutti i coefficienti risultano positivi, infatti ipotizziamo che ad un incremento degli inquinanti corrisponda una percentuale crescente dello score totale cioè un peggioramento della qualità della vita e dello stato di salute percepito dal paziente. Sono statisticamente significativi i coefficienti che si riferiscono all'esposizione individuale del particolato atmosferico anche se il  $\beta$  per il PM<sub>2.5</sub> risulta essere borderline cioè ai limiti dell'accettazione (p-value tra 0.05 e 0.1; livello di significatività del 10%). All'aumentare di 10  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  di PM<sub>10</sub> individuale, il punteggio del St. George aumenta dello 0.3% (in questo caso il  $\beta$  esprime l'aumento in percentuale essendo la variabile dipendente una percentuale e non una variabile continua).

**TABELLA 40: ASSOCIAZIONE DEGLI INQUINANTI CON IL ST. GEORGE'S RESPIRATORY QUESTIONNAIRE**

	$\beta$	<i>S.E.</i>	<i>p-value</i>	<i>I.C. 95%</i>
<b>PM<sub>10</sub> individuale</b>	<b>0.304</b>	0.137	0.026	0.035 ; 0.573
<b>PM<sub>2.5</sub> individuale</b>	<b>0.327</b>	0.175	0.062	-0.016 ; 0.670
<b>O<sub>3</sub> individuale*</b>	<b>1.017</b>	0.956	0.287	-0.856 ; 2.891
<b>PM<sub>10</sub> ARPAV</b>	<b>0.293</b>	0.408	0.472	-0.506 ; 1.094
<b>O<sub>3</sub> ARPAV</b>	<b>0.612</b>	0.371	0.099	-0.115 ; 1.339

\* solo visite 1-2-4

Non è stato riscontrato un effetto significativo dell'inquinamento atmosferico sul **volume espiratorio massimo al secondo** (FEV<sub>1</sub> espresso in percentuale). Come si vede dalla tabella 41 i parametri della regressione risultano di segno negativo per il PM<sub>2.5</sub> individuale e l'ozono individuale e dell'ARPAV e vanno nella direzione corretta; sono invece di segno positivo per il PM<sub>10</sub> individuale e dell'ARPAV, segnalando paradossalmente un effetto protettivo di questo inquinante. Tuttavia nessuno di questi risultati è statisticamente significativo (*p-value* > 0.05 e > 0.1) e quindi non c'è associazione con il FEV<sub>1</sub>.

**TABELLA 41: ASSOCIAZIONE DEGLI INQUINANTI CON IL FEV<sub>1</sub>**

	$\beta$	<i>S.E.</i>	<i>p-value</i>	<i>I.C. 95%</i>
<b>PM<sub>10</sub> individuale</b>	<b>0.080</b>	0.122	0.510	-0.159 ; 0.320
<b>PM<sub>2.5</sub> individuale</b>	<b>-0.168</b>	0.180	0.349	-0.521 ; 0.184
<b>O<sub>3</sub> individuale*</b>	<b>-1.356</b>	1.425	0.341	-4.149 ; 1.437
<b>PM<sub>10</sub> ARPAV</b>	<b>0.573</b>	0.413	0.165	-0.236 ; 1.384
<b>O<sub>3</sub> ARPAV</b>	<b>-0.475</b>	0.381	0.213	-1.223 ; 0.272

\* solo visite 1-2-4

L'**ostruzione bronchiale** è una variabile dicotomica (presenza o meno di ostruzione) ed è calcolata come  $FEV_1 / FVC < 87\%$ . Conseguentemente è possibile calcolare l'*Odds Ratio* (**O.R.**) definito come il rapporto fra la probabilità del verificarsi di un evento (es: malattia) e la probabilità del non verificarsi dell'evento stesso. Nel nostro caso l'*Odds Ratio* rappresenta il rischio di essere broncoostruito, per incrementi nelle concentrazioni degli inquinanti, rispetto al non esserlo. L'ipotesi che il rischio di ostruzione bronchiale aumenti in relazione al crescere dell'inquinamento è confermata solamente dal  $PM_{2.5}$  individuale che si avvicina alla significatività statistica desiderata (livello di confidenza 90% anziché 95%); l'O.R. indica che c'è il 6.6% di probabilità in più rispetto ai non esposti. L'associazione con il  $PM_{10}$  dell'ARPAV va nella direzione opposta ( $\beta$  negativo) però il p-value denota che non c'è significatività statistica né per il  $PM_{10}$ , né per i restanti inquinanti.

**TAB. 42: ASSOCIAZIONE DEGLI INQUINANTI CON L'OSTRUZIONE BRONCHIALE**

	$\beta$	S.E.	p-value	I.C. 95%	O.R.
<b><math>PM_{10}</math> individuale</b>	<b>0.016</b>	0.019	0.384	-0.020 ; 0.053	1.017
<b><math>PM_{2.5}</math> individuale</b>	<b>0.063</b>	0.037	0.088	-0.009 ; 0.137	1.066
<b><math>O_3</math> individuale*</b>	<b>0.277</b>	0.176	0.117	-0.069 ; 0.623	1.320
<b><math>PM_{10}</math> ARPAV</b>	<b>-0.069</b>	0.056	0.216	-0.180 ; 0.040	0.933
<b><math>O_3</math> ARPAV</b>	<b>0.078</b>	0.052	0.134	-0.024 ; 0.181	1.082

\* solo visite 1-2-4

Per quanto riguarda il **pH** del condensato espiratorio, che dovrebbe ridursi con l'aumento dell'inquinamento, non è stato riscontrato alcun effetto dell'esposizione: i coefficienti sono tutti prossimi allo 0 e decisamente non significativi (tabella 43).

**TABELLA 43: ASSOCIAZIONE DEGLI INQUINANTI CON IL PH**

	<b><math>\beta</math></b>	<b>S.E.</b>	<b>p-value</b>	<b>I.C. 95%</b>
<b>PM<sub>10</sub> individuale</b>	<b>0.0043</b>	0.0038	0.259	-0.0032 ; 0.0119
<b>PM<sub>2.5</sub> individuale</b>	<b>0.0039</b>	0.0045	0.386	-0.0049 ; 0.0127
<b>O<sub>3</sub> individuale*</b>	<b>-0.0016</b>	0.0381	0.966	-0.0763 ; 0.0730
<b>PM<sub>10</sub> ARPAV</b>	<b>0.0029</b>	0.0134	0.827	-0.0234 ; 0.0293
<b>O<sub>3</sub> ARPAV</b>	<b>0.0046</b>	0.0124	0.711	-0.0197 ; 0.0290

\* solo visite 1-2-4

media pH = 7.69

Anche per gli **isoprostani**, disponibili al momento dell'analisi solo per le prime tre visite, non si hanno risultati significativi per nessuna delle variabili espositive (tabella 44). In linea teorica si dovrebbero osservare maggiori concentrazioni di 8-isoprostani nel condensato espiratorio quando i livelli di inquinamento sono più elevati.

**TABELLA 44: ASSOCIAZIONE DEGLI INQUINANTI CON GLI ISOPROSTANI\***

	<b><math>\beta</math></b>	<b>S.E.</b>	<b>p-value</b>	<b>I.C. 95%</b>
<b>PM<sub>10</sub> individuale</b>	<b>-0.047</b>	0.072	0.517	-0.189 ; 0.095
<b>PM<sub>2.5</sub> individuale</b>	<b>-0.002</b>	0.084	0.977	-0.167 ; 0.162
<b>O<sub>3</sub> individuale**</b>	<b>-0.203</b>	0.881	0.818	-1.930 ; 1.523
<b>PM<sub>10</sub> ARPAV</b>	<b>0.133</b>	0.281	0.634	-0.417 ; 0.685
<b>O<sub>3</sub> ARPAV</b>	<b>0.109</b>	0.270	0.684	-0.419 ; 0.639

\* isoprostani acquisiti solo per le visite 1-2-3

\*\* solo visite 1-2-4

media isoprostani = 3.56

Si suppone che i valori dell'**Ossido Nitrico esalato** aumentino con l'accretere dell'inquinamento. Paradossalmente, nella tabella 45 per quattro variabili su cinque, essi vanno nell'opposta direzione (coefficienti negativi) ma non presentano significatività statistica. Al contrario l'associazione dell'eNO con i picchi di ozono misurati dall'ARPAV segnala, come abbiamo ipotizzato, un effetto dannoso sulla salute che risulta anche statisticamente significativo.

**TABELLA 45: ASSOCIAZIONE DEGLI INQUINANTI CON L'E<sub>NO</sub>**

	<i><b>β</b></i>	<i><b>S.E.</b></i>	<i><b>p-value</b></i>	<i><b>I.C. 95%</b></i>
<b>PM<sub>10</sub> individuale</b>	<b>-0.471</b>	0.341	0.167	-1.139 ; 0.197
<b>PM<sub>2.5</sub> individuale</b>	<b>-0.457</b>	0.420	0.277	-1.281 ; 0.367
<b>O<sub>3</sub> individuale*</b>	<b>-1.081</b>	3.063	0.724	-7.085 ; 4.923
<b>PM<sub>10</sub> ARPAV</b>	<b>-0.105</b>	1.094	0.923	-2.249 ; 2.039
<b>O<sub>3</sub> ARPAV</b>	<b>2.188</b>	0.979	0.025	0.269 ; 4.107

\* solo visite 1-2-4

media eNO = 40.51

### 3.5. DISCUSSIONE

Lo studio "SAVE1 – Traffico veicolare e salute nel Comune di Padova" presenta alcuni aspetti innovativi che ritengo opportuno sottolineare. Innanzitutto, l'utilizzo di informazioni già esistenti provenienti dagli archivi elettronici del Centro Elaborazione Dati dell'ULSS di Padova che ha permesso, in tempi brevi e con costi relativamente ridotti, di selezionare i soggetti che avevano le caratteristiche proprie per entrare a far parte dello studio. In secondo luogo, la lunghezza del periodo di monitoraggio, ovvero 2 anni durante i quali sono state programmate 6 visite mediche per rilevare i parametri clinici di interesse, portate recentemente a 7: è stato infatti deciso di effettuare un'ulteriore e ultima visita nell'estate 2006. Un terzo aspetto di innovazione sono state le misurazioni personali degli inquinanti ( $PM_{10}$ ,  $PM_{2.5}$  e ozono) grazie al campionatore individuale che ha permesso di rilevare per ciascun paziente un'esposizione più vicina alla realtà che spesso differiva dalle stime di inquinamento rilevate dall'ARPAV: le centraline fisse misurano infatti polveri e ozono dell'ambiente esterno. Le concentrazioni di particolato rilevate negli individui risultano più elevate di quelle misurate dalle centraline dell'ARPAV nelle stesse giornate di monitoraggio e in tutte le stagioni. Si deduce quindi che nell'esposizione a PM è probabilmente rilevante non solo l'inquinamento outdoor (veicolare, riscaldamento ecc.) ma anche l'inquinamento indoor, dove sono presenti altre fonti di PM. Pertanto il campionamento individuale è fondamentale per una corretta valutazione dell'esposizione a PM e per poterla porre in relazione con i diversi parametri clinici. Al contrario, per ciò che riguarda l'ozono, il campionamento individuale (ozono medio) è di minor rilevanza rispetto a quello fisso, che invece misura i picchi di concentrazione, notoriamente più rilevanti dal punto di vista patogenetico della misura complessiva sulle 24 ore. Infine i biomarkers respiratori sono stati rilevati con metodi non invasivi come nella misura dell'NO esalato, del pH, del FEV<sub>1</sub> ecc,

tranne per il test di provocazione bronchiale con metacolina che però è stato messo in atto solo nelle prime visite (nella prima e per pochi soggetti anche nella seconda) e poi è stato abbandonato.

Bisogna tener presente inoltre che il SAVE1 è uno studio sperimentale e che per la prima volta la misura dei parametri clinici è stata applicata ad un'indagine epidemiologica. La raccolta del condensato espiratorio e la misura dell'ossido nitrico esalato si sono dimostrate una tecnica realizzabile in questo tipo di studi, eccetto che per gli isoprostani che in questo caso non sono risultati misurabili. La raccolta del condensato dell'aria espirata permette inoltre di valutare gli eventuali effetti terapeutici dopo la somministrazione di farmaci.

Lo studio della coorte di asmatici ha portato a dei risultati che sono preliminari in quanto l'indagine deve ancora essere ultimata. Tuttavia essi ci permettono di fare alcune considerazioni di ordine generale e di trarre delle conclusioni sull'effetto dell'inquinamento dell'aria urbana sulla malattia asmatica.

In merito ai risultati della fase di costruzione della coorte, selezionata per mezzo degli archivi elettronici sul consumo di farmaci, essa tende ad escludere *bias da selezione* vale a dire che non presenta quelle distorsioni che riguardano le modalità con cui i soggetti inclusi nell'indagine vengono selezionati. Infatti, un campione non rappresentativo della popolazione alla quale si vogliono riferire i risultati ottenuti, può portare a valori talvolta anche molto lontani dalla realtà. Non essendo il nostro caso, si può ragionevolmente ritenere che essa sia effettivamente rappresentativa di tutti gli asmatici residenti nel Comune di Padova. Inoltre, i criteri usati per includere nel campione soprattutto pazienti con asma moderata o grave, verificati a posteriori, hanno effettivamente permesso la selezione di una sottocoorte con queste caratteristiche.

Per quanto riguarda gli effetti dell'inquinamento, alcuni dei parametri clinici di riacutizzazione dell'asma non sono associati all'entità dell'esposizione individuale e dell'ARPAV misurate nella giornata precedente. Considerando le analisi presentate in questo capitolo si nota immediatamente il rapporto degli inquinanti con misure che sono soggettive più che con i biomarkers rilevati. Le conseguenze dell'esposizione al particolato sono segnalate dai punteggi derivanti dai due questionari somministrati ai pazienti ovvero l'ACT e il St. George. Il test di controllo dell'asma è associato con il  $PM_{10}$  individuale e, in minor misura, con il  $PM_{10}$  dell'ARPAV, mentre il St. George segnala una relazione con entrambe le polveri del campionamento individuale anche se l'associazione con il  $PM_{10}$  è più forte. Questi questionari, compilati dal paziente, danno una valutazione soggettiva sulla percezione della gravità della malattia e sulla sensazione di benessere individuale, ma prendono anche in considerazione un arco di tempo maggiore rispetto a quello in cui è stata misurata l'esposizione. Sembra quindi che i pazienti avvertano l'aumentare dei livelli di inquinamento urbano segnalandolo con uno stato di malessere generale e la sensazione di inasprimento dei loro sintomi asmatici. I risultati ricavati dai questionari sono tuttavia coerenti con due parametri clinici per i quali si osserva un'associazione con almeno uno degli inquinanti considerati in queste analisi: l'ostruzione bronchiale e l'ossido nitrico esalato. Sembra che ci sia un effetto nocivo, anche se debole (O.R. 1.066), dell'esposizione individuale a  $PM_{2.5}$  sul rischio di ostruzione bronchiale misurato a distanza di 24 ore. Per quanto riguarda la misura dell'NO esalato si riscontra un'associazione significativa con l'esposizione all'ozono rilevato dall'ARPAV nella giornata precedente.

Come è già stato sottolineato, i risultati di questo studio mostrano una maggiore relazione tra i fattori espositivi e le misure soggettive piuttosto che con gli indicatori di fisiopatologia respiratoria a rigor di logica

più imparziali. Questa incongruenza non è facilmente spiegabile, tuttavia non è stato accertato che la misura dei parametri clinici sia più sensibile nel registrare le esacerbazioni di asma rispetto ai questionari sottoposti ai pazienti. Inoltre l'effetto che ci aspettiamo è piccolo dato che le variazioni nelle concentrazioni degli inquinanti sono contenute.

Infine un fattore, più volte ribadito in questo capitolo, che può aver influito su quei parametri clinici che non hanno mostrato nessuna associazione con gli inquinanti è la terapia antiasmatica in uso. Sappiamo infatti che i pazienti dopo la prima visita hanno cambiato terapia assumendo dosaggi maggiori di cortisonici. Sebbene essa sia già stata considerata come confondente all'interno del modello si può ritenere, con un'elevata probabilità, che questa modificazione possa aver influito sui risultati ottenuti in quanto con una terapia più robusta i parametri respiratori dei pazienti migliorano.

## BIBLIOGRAFIA

1. Autori vari, *Grande dizionario enciclopedico Appendice 2002*, UTET, 2002, pag. 22
2. [http://www.minambiente.it/Sito/temi/tema\\_inquinamento.htm](http://www.minambiente.it/Sito/temi/tema_inquinamento.htm)
3. <http://www.nonsoloaria.com>
4. <http://pacs.unica.it/immun/ic2002/testi/asma.htm>
5. [http://www.italiasalute.it/Centro\\_Malattie.asp?Sezione=Asma](http://www.italiasalute.it/Centro_Malattie.asp?Sezione=Asma)
6. <http://www.ginasthma.com>
7. Autori vari, *Grande dizionario enciclopedico Scenari del XXI secolo*, UTET, 2005, pag. 101
8. C. Signorelli, *Elementi di metodologia epidemiologica*, SEUR, 2000
9. M. Lotti, *Progetto SAVE1: traffico veicolare e salute nel Comune di Padova – Rapporto finale*, Dipartimento di Medicina Ambientale e Sanità Pubblica, Università degli Studi di Padova, Dicembre 2005

- 10.** P. Bolzonello, *Organizzazione di un'indagine epidemiologica sugli effetti dell'inquinamento atmosferico in gruppi ad alto rischio utilizzando archivi elettronici*, Tesi di laurea, A.A. 2003-2004
  
- 11.** H. Desqueyroux, J.C. Pujet, M. Prosper, F. Squinazi, I. Momas, *Short-term effects of low-level air pollution on respiratory health of adults suffering from moderate to severe asthma*, Environmental Research Section, 2002, Vol. 89, pag. 29-37
  
- 12.** K. Liang, S.L. Zeger, *Longitudinal data analysis using generalized linear models*, Biometrika, 1986, Vol. 73, pag. 45-51
  
- 13.** A. Biggeri, P. Bellini, B. Terracini, *MISA Metanalisi italiana degli studi sugli effetti a breve termine dell'inquinamento atmosferico 1996-2002*, Epidemiologia e prevenzione, 2004
  
- 14.** WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, *ATC classification code numbers*, Oslo, 2002
  
- 15.** P.W. Jones, F.H. Quirk, C.M. Baveystock, *The St. George's Respiratory Questionnaire*, Resp Med, 1991, Vol. 85 (suppl), pag. 25-31
  
- 16.** R.A. Nathan, C.A. Sorkness, M. Kosinski, M. Schatz, J.T. Li, P. Marcus, J.J. Murray, T.B. Pendergraft, *Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control*, J Allergy Clin Immunol, 2004, Vol. 113 (1), pag. 59-64
  
- 17.** N.J. Horton, S.R. Lipsitz, *Review of software to fit Generalized Estimating Equation Regression Models*, The American Statistician, 1999, Vol. 53, pag. 160-169

- 18.** R. Tessari, *Indagine su inquinamento atmosferico e funzionalità respiratoria nei bambini affetti da asma bronchiale nelle AULSS 12 e 13 della Regione Veneto*, Tesi di Master, A.A. 2005-2006, Cap. 4
- 19.** Stata Corp (2003), *Stata Statistical Software: Release 8.0*, College Station, TX: Stata Corporation
- 20.** SAS Institute (2001), *SAS/STAT Software: Changes and Enhancements for Release 8.2*, Cary, NC: SAS Institute Inc
- 21.** R. De Marco, G. Senna, L. Cazzoletti, S. Accordini, *Impatto socio-sanitario e livello del controllo delle patologie respiratorie croniche ostruttive e della rinite in Italia*, In: *La salute del Respiro*, Milano, 2005
- 22.** C. Agostinelli, S. Sartorelli, *Introduzione al linguaggio di SAS System*, Dispensa della Facoltà di Scienze Statistiche, Università degli Studi di Padova, 2002
- 23.** C. Capiluppi, *Analisi dati con SAS System*, Dispensa della Facoltà di Scienze Statistiche, Università degli Studi di Padova, A.A. 2003-2004



# **APPENDICI**

## **APPENDICE A**

Scheda per il reclutamento

## **APPENDICE B**

Questionario della visita 0

Dati anagrafici

Dati personali

Storia clinica

Storia di allergia

Storia di asma

## **APPENDICE C**

Questionari della visita 1

Visita n°1

ACT

Saint George's Respiratory Questionnaire

Prove di funzionalità respiratoria

Scheda raccolta del condensato

Scheda NO







**DATI ANAGRAFICI**

Codice identificativo .....

Nome ..... Cognome .....

Sesso M F

Data di nascita |\_\_\_\_| |\_\_\_\_| |\_\_\_\_|

Età |\_\_\_\_|

Razza Caucasica Nera  
Orientale Indiana/AsiaticaIndirizzo abitazione: .....  
.....Indirizzo lavoro/scuola: .....  
.....

Telefono |\_\_\_\_| |\_\_\_\_|

**DATI PERSONALI**FUMO

Non fumatore

Ex fumatore

Fumatore

*(se ex fumatore)*

Ha smesso di fumare |\_\_\_\_| anni fa

Fumava n° |\_\_\_\_| sigarette al giorno

È stato fumatore per |\_\_\_\_| anni

*(se fumatore)*

Fumatore di n° |\_\_\_\_| sigarette al giorno

È fumatore da |\_\_\_\_| anni

FUMO PASSIVO

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

Sì

No



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

.....

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	$\beta_2$ -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)



## VISITA N° 1

Codice identificativo .....

Nome .....

Cognome .....

- |                                       |                          |
|---------------------------------------|--------------------------|
| 1. Questionario Visita                | <input type="checkbox"/> |
| 2. Questionario ACT                   | <input type="checkbox"/> |
| 3. Prove di funzionalità respiratoria |                          |
| 3.1 Metacolina                        | <input type="checkbox"/> |
| 3.2 Broncodilatatore                  | <input type="checkbox"/> |
| 4. Scheda di raccolta del condensato  | <input type="checkbox"/> |
| 5. Scheda di raccolta NO              | <input type="checkbox"/> |
| 6. Questionario S. George             | <input type="checkbox"/> |
| 7. Schema di raccolta misure PEF      | <input type="checkbox"/> |
| 8. Diario clinico                     | <input type="checkbox"/> |

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

**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

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

**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)** |\_\_\_\_|

Codice identificativo

## QUESTIONARIO SAINT GEORGE SUI DISTURBI RESPIRATORI

(Saint George's Respiratory Questionnaire)

Data della visita

giorno	mese	anno

**Spunti (✓) la casella appropriata e scriva il numero della visita in ognuna delle pagine successive di questo questionario:**

Visita 1

Visita 2

Visita 3

Visita 4

Visita 5

Visita 6

Visita 7

*Questo questionario ci serve per conoscere meglio i suoi disturbi respiratori ed il modo in cui questi condizionano la sua vita. Attraverso una serie di domande vorremmo conoscere il suo punto di vista, piuttosto che quello dei medici o degli infermieri, sugli aspetti della sua malattia che le causano problemi.*

*La preghiamo di leggere attentamente le istruzioni e di chiedere spiegazioni se trova dei punti che non le sono chiari. Eviti di impiegare troppo tempo per decidere come rispondere alle domande.*

*Prima di compilare il resto del questionario:*

Ottimo      Buono      Discreto      Scadente      Pessimo

*segna con una crocetta (x) la casella che meglio descrive il suo attuale stato di salute:*

**Questionario Saint George sui disturbi respiratori**  
**PARTE 1**  
**Visita \_\_\_\_\_**

**Queste domande si riferiscono a quanto spesso ha avuto disturbi respiratori durante le ultime 4 settimane.**

*La preghiamo di segnare (x) una sola casella per ogni domanda.*

	quasi tutti i giorni della settimana	diversi giorni alla settimana	alcuni giorni al mese	solo quando avevo delle infezioni respiratorie	mai
--	--	-------------------------------------	-----------------------------	---	-----

1. Nelle ultime 4 settimane ho tossito:

2. Nelle ultime 4 settimane ho sputato catarro:

3. Nelle ultime 4 settimane mi è mancato il fiato:

4. Nelle ultime 4 settimane ho avuto il respiro  
con fischi e sibili:

5. Nelle ultime 4 settimane, quanti attacchi respiratori molto  
gravi o molto fastidiosi ha avuto?

*Segni (X) una sola risposta:*

più di 3 attacchi

3 attacchi

2 attacchi

1 attacco

nessun attacco

6. Quanto è durato il peggiore attacco respiratorio?

(se non ha avuto attacchi gravi passi alla domanda 7)

*Segni (X) una sola risposta:*

una settimana o più

3 giorni o più

1 o 2 giorni

meno di 1 giorno

7. Nelle ultime 4 settimane, prendendo come esempio una  
settimana normale, quanti giorni di benessere, cioè con pochi  
disturbi respiratori, ha avuto?

*Segni (X) una sola risposta:*

nessun giorno

1 o 2 giorni

3 o 4 giorni

quasi tutti i giorni

tutti i giorni

8. Se ha il respiro con fischi e sibili, è peggiore la mattina  
quando si sveglia?

*Segni (X) una sola risposta:*

No

Sì

**Questionario Saint George sui disturbi respiratori**  
**PARTE 2**  
**Visita \_\_\_\_\_**

**Sezione 1**

Come descriverebbe i suoi disturbi respiratori?

*Segni (X) una sola risposta:*

- Sono il problema più grave che ho
- Mi creano parecchi problemi
- Mi creano qualche problema
- Non mi creano problemi

**Se ha, o ha avuto un lavoro retribuito**

*segni una sola delle seguenti risposte:*

- I disturbi respiratori mi hanno costretto/a a smettere di lavorare
- I disturbi respiratori mi ostacolano nel lavoro o mi hanno costretto/a a cambiare lavoro
- I disturbi respiratori non influiscono sul lavoro

**Sezione 2**

**Quali delle seguenti attività generalmente le causano affanno (cioè mancanza di fiato) in questi giorni?**

*Risponda a **ciascuna domanda** segnando (x) la risposta che meglio descrive la sua situazione **in questi giorni**:*

Vero                  Falso

- Stare seduto/a o sdraiato/a tranquillo/a
- Lavarmi o vestirmi da solo/a
- Camminare per la casa
- Camminare all'aperto in piano
- Fare un piano di scale a piedi
- Camminare in salita
- Fare sport o giochi di movimento

**Questionario Saint George sui disturbi respiratori**  
**PARTE 2**  
**Visita \_\_\_\_\_**

**Sezione 3**

**Queste domande si riferiscono ancora alla tosse e all'affanno (cioè, mancanza di fiato) che ha avuto in questi giorni.**

*Risponda a **ciascuna domanda** segnando (x) la risposta che meglio descrive la sua situazione **in questi giorni**:*

Vero      Falso

- Mi fa male quando tossisco
- Tossire mi stanca fisicamente
- Quando parlo mi manca il fiato
- Quando mi piego mi manca il fiato
- La tosse o il respiro mi disturba il sonno
- Divento sfinito con facilità

**Sezione 4**

**Queste domande si riferiscono ad altri effetti che i disturbi respiratori possono avere avuto su di lei in questi giorni.**

*Risponda a **ciascuna domanda** segnando (x) la risposta che meglio descrive la sua situazione **in questi giorni**:*

Vero      Falso

- La tosse o il modo con cui respiro mi mettono a disagio quando sono in mezzo alla gente
- I miei disturbi respiratori sono un fastidio per i familiari, gli amici o i vicini di casa
- Mi spavento o mi prende il panico quando non riesco a respirare
- Ho la sensazione di non avere sotto controllo i miei problemi respiratori
- Non credo che i miei disturbi respiratori miglioreranno
- A causa dei miei disturbi respiratori sono diventato/a debole o invalido/a
- L'esercizio fisico per me è rischioso
- Tutto mi sembra troppo faticoso da fare

**Sezione 5**

**Queste domande si riferiscono alle medicine che prende. Se non fa uso di medicine, passi direttamente alla sezione 6**

*Risponda a **ciascuna domanda** segnando (x) la risposta che meglio descrive la sua situazione **in questi giorni**:*

Vero      Falso

- Le medicine che prendo mi servono a poco
- Mi sento a disagio nel prendere le medicine quando sono in mezzo alla gente
- Le medicine che prendo mi causano effetti indesiderati
- Le medicine che prendo interferiscono molto con la mia vita

**Questionario Saint George sui disturbi respiratori**  
**PARTE 2**  
**Visita \_\_\_\_\_**

**Sezione 6**

*Le seguenti domande si riferiscono alla misura in cui le sue attività potrebbero essere influenzate dai suoi disturbi respiratori.*

*Risponda a **ciascuna domanda** segnando (x) la risposta che meglio descrive com'è la sua situazione **a causa dei suoi disturbi respiratori**:*

Vero      Falso

Per lavarmi o vestirmi impiego molto tempo

Non sono in grado di fare il bagno o la doccia, o per farlo impiego molto tempo

Cammino più lentamente degli altri, oppure devo fermarmi per riposare

Nelle attività come prendermi cura della casa impiego molto tempo, oppure devo fermarmi per riposare

Se faccio un piano di scale a piedi, devo camminare adagio o fermarmi per riposare

Se vado di fretta o cammino velocemente, devo fermarmi o rallentare il passo

A causa dei miei disturbi respiratori ho difficoltà a fare cose come, ad esempio, camminare in salita, portare degli oggetti salendo le scale, fare piccoli lavori in giardino (come togliere le erbacce), ballare, giocare a bocce

A causa dei miei disturbi respiratori ho difficoltà a fare cose come, ad esempio, portare carichi pesanti, zappare il giardino o spalare la neve, fare footing o camminare velocemente, giocare a tennis o nuotare

A causa dei miei disturbi respiratori ho difficoltà a fare cose come, ad esempio, lavori manuali molto pesanti, correre, fare ciclismo, nuotare velocemente o praticare altri sport a scopo agonistico

**Sezione 7**

*Vorremmo ora sapere in che modo i suoi disturbi respiratori influenzano di solito la sua vita di tutti i giorni.*

*Risponda a **ciascuna domanda** segnando (x) la risposta che meglio descrive com'è la sua situazione **a causa dei suoi disturbi respiratori**:*

Vero      Falso

Non sono in grado di praticare sport o fare giochi di movimento

Non sono in grado di uscire per svago o divertimento

Non sono in grado di uscire di casa per fare la spesa

Non sono in grado di prendermi cura della casa

Non sono in grado di allontanarmi dal letto o dalla poltrona

## Questionario Saint George sui disturbi respiratori

Visita \_\_\_\_\_

**Questo è un elenco di altre attività che i suoi disturbi respiratori potrebbero impedirle di svolgere. (Non deve segnare queste attività, che servono solo per ricordarle come la mancanza di fiato possa limitarla in alcune di esse):**

- Fare passeggiate o portare a spasso il cane
- Prendermi cura della casa o del giardino
- Avere rapporti sessuali
- Andare in chiesa, andare al bar, al circolo, a vedere uno spettacolo
- Uscire quando c'è maltempo o stare in locali pieni di fumo
- Andare a trovare familiari o amici o giocare con i bambini

Per piacere, scriva in questo spazio qualsiasi altra attività importante che i suoi disturbi respiratori le impediscono di svolgere:

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

**Ora la preghiamo di segnare (x) la casella (una soltanto) che secondo lei descrive meglio il modo in cui i suoi disturbi respiratori limitano la sua vita quotidiana:**

- |  | Vero | Falso |
|--|------|-------|
| Non mi impediscono di fare quello che vorrei fare                  |      |       |
| Mi impediscono di fare una o due cose che vorrei fare              |      |       |
| Mi impediscono di fare la maggior parte delle cose che vorrei fare |      |       |
| Mi impediscono di fare tutto quello che vorrei fare                |      |       |

**Grazie per aver compilato il questionario. Prima di finire, controlli per cortesia di aver risposto a tutte le domande.**

**Copyright reserved**

P.W. Jones, PhD FRCP  
Professor of Respiratory Medicine,  
St. George's Hospital Medical School,  
Jenner Wing,  
Cranmer Terrace,  
London SW17 ORE, UK.

Tel. +44 (0) 20 8725 5371  
Fax +44 (0) 20 8725 5955

# PROVE DI FUNZIONALITÀ RESPIRATORIA

Visita n° |\_\_\_\_|

Data |\_\_\_\_| |\_\_\_\_| |\_\_\_\_|

Ora |\_\_\_\_| : |\_\_\_\_|

Codice identificativo .....

Nome ..... Cognome .....

Età |\_\_\_\_|

Altezza |\_\_\_\_| cm

Peso |\_\_\_\_| Kg

BASALE	OSSERVATO	PREDETTO	O / P %
<b>FVC</b>	.....	.....	.....
<b>FEV<sub>1</sub></b>	.....	.....	.....
<b>FEV<sub>1</sub> / FVC</b>	.....	.....	.....

	FEV <sub>1</sub>	%
PBS FEV <sub>1</sub>	.....	.....
<b>DOSE</b>		
22,5 mcg	.....	.....
45 mcg	.....	.....
90 mcg	.....	.....
180 mcg	.....	.....
360 mcg	.....	.....
720 mcg	.....	.....
1440 mcg	.....	.....
2880 mcg	.....	.....
PD <sub>20</sub> FEV <sub>1</sub> mcg	.....	

## SCHEMA RACCOLTA DEL CONDENSATO

Codice identificativo .....

Nome ..... Cognome .....

Diggiuno 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**

<b>Codice campione</b>	<b>Contenitore</b>	<b>Volume</b>

**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)	.....