

## Cui i-e frică de noua stadializare GOLD?

De la apariția sa, în 1998, ca inițiativă a National Heart, Lung and Blood Institute, NIH și Organizației Mondiale a Sănătății și de la primul raport GOLD din 2001, consensul internațional arhicunoscut ca GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) a statuat stratificarea severității bronhopneumopatiei obstructive cronice (BPOC) pe baza valorilor spirometrice, folosind volumul expirator maxim într-o secundă (VEMS), exprimat ca procent din valoarea prezisă, pentru definirea gradelor de severitate a bolii. Atât definiția BPOC, cât și definirea gradelor de severitate prin VEMS au avut meritul de a unifica terminologia legată de boală și a aduce la un numitor comun multiplele clasificări și recomandări existente<sup>1</sup>.

Gradele de severitate GOLD au stat și la baza unui algoritm de tratament, structurat pe modelul ghidului internațional de astm, GINA, ceea ce oferea practicantului instrumente simple și la îndemână pentru a judeca un caz particular și a face recomandări de tratament.

Dar cum orice regulă își găsește excepțiile și cum parcă aceste excepții încep să fie căutate cu adevărat abia după ce regula a fost stabilită, foarte curând a început să se înțeleagă că VEMS, ca parametru major de evaluare a severității BPOC, este departe de a fi un parametru ideal.

I s-au reproșat VEMS multiple deficiențe: că nu este suficient de bine corelat cu gradul de hiperinflație, măsurat pletismografic, și nici cu gradul de emfizem determinat imagistic. Mai mult, s-a constatat că VEMS este imperfect corelat cu gradul dispneei, fiind bine cunoscute clinicienilor cazuri de BPOC cu dispnee extremă de efort la valori rezonabile ale VEMS sau, dimpotrivă, pacienți cu VEMS foarte redus, dar care tolerează bine efortul. I s-a reproșat VEMS și că nu se corelează cu frecvența exacerbărilor sau cu invaliditatea indusă de boală.

Deși s-a demonstrat de mult că un VEMS scăzut este asociat și cu un risc crescut de mortalitate, s-a constatat că această legătură nu este atât de puternică, trebuind să fie luați în considerare și alți factori, printre care gradul de dispnee, indicele de masă corporală și toleranța la efort. Indicele BODE a inclus acești parametri pentru a realiza o analiză mai complexă decât prin simplul VEMS a fiecărui caz și a demonstrat o mai bună evaluare a prognosticului vital al pacienților<sup>2</sup>.

Studiile clinice majore din ultimii ani (ECLIPSE, TORCH, UPLIFT) au realizat, în afara obiectivelor principale specifice, și o observare la scară largă a unei populații de ordinul miilor de pacienți cu BPOC și constatarea, la pacienții pe brațul placebo din ansamblul studiilor, de diferențe mici a riscului de exacerbare, de spitalizare și de mortalitate între pacienții în stadiile de severitate II, III și IV<sup>3,4,5</sup>.

Probabil o deficiență majoră a utilizării exclusive a VEMS pentru definirea gradelor de severitate a reprezentat-o indicația de tratament în funcție de încadrarea într-o treaptă de severitate. Stabilirea schemei de tratament doar în funcție de gradul de obstrucție s-a dovedit a nu acoperi multiplele fațete ale unei boli complexe și variate cum este BPOC.

De-a lungul timpului, cercetarea s-a concentrat pe identificarea altor parametri utilizabili pentru definirea gradului de severitate a bolii, a prognosticului și a riscului vital. Au fost propuse teste funcționale alternative sau complementare spirometriei pentru

cuantificarea hiperinflației, pe baza constatării că nivelul de dispnee se asociază mai bine cu gradul de hiperinflație decât cu VEMS. În același sens, eficacitatea bronhodilatatoarelor asupra dispneei, la o boală cu obstrucție „fixă” a putut fi explicată prin deschiderea teritoriilor bronșice periferice și reducerea hiperinflației, chiar fără a influența VEMS.

Au mai fost utilizate pentru evaluarea BPOC chestionarele adresate simptomelor, cum ar fi CAT COPD sau clasică scală mMRC a gradului de dispnee<sup>5</sup>. Au fost cercetați markeri ai inflamației, printre care NO în aerul expirat, evaluarea imagistică de înaltă rezoluție pentru definirea nivelului de emfizem, tehnici imagistice moderne de tipul rezonanței magnetice nucleare asociate cu inhalare de izotopi, pentru evidențierea distribuției intrapulmonare a aerului, și așa mai departe.

Cu toate acestea, și cu toate evidențele ce se acumula în privința incapacității VEMS singur de a stratifica corect severitatea bolii și în privința altor parametri care ar fi putut fi utilizați, următoarele actualizări ale GOLD (anuale din 2003 până în 2009) au continuat să definească gradele de severitate în același fel, în cele patru categorii bine cunoscute. Un ochi ironic ar putea observa că, practic, toate cercetările care studiau diverși alți parametri meniți să descrie mai bine boala raportau în cele din urmă rezultatele în funcție de stadializarea GOLD pe patru trepte de severitate.

Poate că studiul ECLIPSE, publicat în 2010, a fost picătura care a umplut paharul, realizând în cele din urmă o masă critică de evidențe care să impună schimbarea evaluării BPOC în ghidul GOLD. Studiul ECLIPSE a demonstrat că, independent de VEMS, frecvența exacerbărilor reprezintă un factor de risc separat pentru prognostic, stratificând pacienții cu BPOC în pacienți cu exacerbări frecvente, cu prognostic prost (declin mai rapid al funcției pulmonare, calitate a vieții mai slabă, inflamație mai accentuată în căile aeriene, mortalitate mai mare) și pacienți cu exacerbări rare, cu risc mai mic. Astfel, se pare că cel mai important factor de risc pentru o exacerbare viitoare o reprezintă o exacerbare anterioară recentă<sup>3</sup>.

Prin urmare, în 2010, pe baza datelor acumulate între 2006 și 2009, a putut fi emis ultimul raport GOLD, publicat în 2011<sup>1</sup>. GOLD 2011 păstrează împărțirea în vechile grade de severitate în funcție de VEMS exprimat ca procent din prezis, cu limitele la 80%, 50% și 30%, dar include această stadializare într-o stratificare mai complexă, pe grade de risc, A, B, C și D. Noua evaluare reprezintă o schimbare radicală de optică, adăugând, pe lângă gradul obstrucției bronșice, și alți trei parametri importanți:

- Simptomele (evaluate cu ajutorul chestionarului CAT sau a scalei mMRC);
- Frecvența exacerbărilor;
- Prezența comorbidităților.

Această nouă stratificare, reprezentată în figura 1, are meritul evident de a considera bolnavii în ansamblul lor și de a ține cont de multiplele fațete și fenotipuri ale bolii, dar pare la prima vedere un instrument de lucru mult mai complicat pentru medicul practicant, care se vede amenințat de necesitatea de a face calcule înainte de a prescrie o rețetă.

Noua împărțire încadrează pacienții într-o categorie de risc pentru exacerbări și mortalitate care ne oferă, în afară de simpla

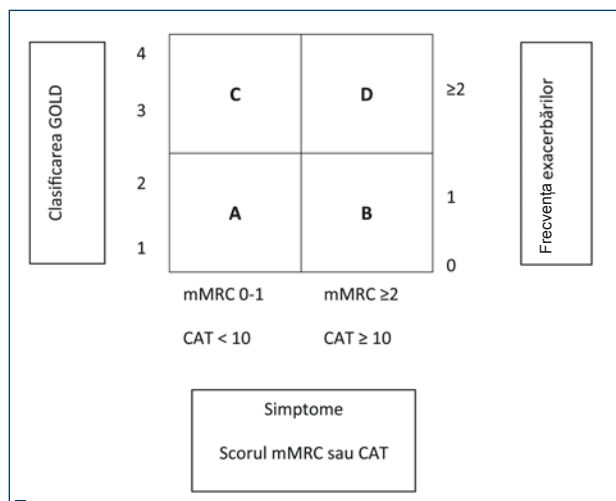


Figura 1. Evaluarea riscului BPOC (GOLD 2011)

analiză de moment a unui caz, o perspectivă pe termen lung asupra unui pacient dat, ceea ce permite alegerea unei strategii de management potrivite fiecărui pacient.

Astfel, în grupul A de risc vom regăsi pacienții cei mai ușori, cu simptome reduse și risc scăzut, în grupul B se încadrează pacienți simptomatici, dar cu risc scăzut, C și D sunt clase de risc ridicat, diferența fiind că în C pacienții au simptome reduse, iar în D sunt foarte simptomatici.

Dacă analizăm aceste noi categorii, putem constata că VEMS devine practic important doar ca >50% și sub 50% din prezis, nivelul de risc al stadiilor GOLD I și II, respectiv III și IV devenind identic.

Frecvența exacerbărilor, în schimb, are un impact mult mai serios decât se considera până acum și împarte clar pacienții în categoriile de risc scăzut (A și B - pentru cei cu exacerbări rare) și risc crescut (C și D) pentru cei cu exacerbări frecvente.

Adăugarea scorului simptomatic creează un tablou al pacienților cu BPOC în care pot fi recunoscute fenotipuri care nouă ne sunt deja familiare din observația clinică.

La prima vedere, noua împărțire GOLD în clase de risc aduce clinicianului mai multe probleme decât soluții. Așa cum indică BODE a fost considerat greu și și-a găsit puține aplicații în afara cercetării, ne-am așteptat ca și noua stratificare GOLD, bazată pe parametri multipli, să fie greu de mânuit și nefuncțională în practică.

Cum putem proceda practic? Se începe cu analiza simptomelor, lucru pe care practicienii îl și fac la o primă discuție cu pacientul, dar într-un mod empiric. Aplicarea chestionarului CAT sau evaluarea scalei mMRC, deja foarte populară, poate cuantifica nivelul simptomelor.

Următoarea etapă o reprezintă evaluarea riscului prin luarea în calcul a gradului de obstrucție măsurat spirometric (GOLD I și II: risc scăzut, GOLD III și IV: risc crescut), a numărului de exacerbări din ultimul an (exacerbări frecvente însemnând cel puțin două într-un an) și a comorbidităților.

Dacă se constată că nivelul de risc definit de stadiile GOLD este diferit de cel definit de frecvența exacerbărilor, se alege evaluarea care indică riscul cel mai mare. Practic, riscul cel mai mare îl prezintă pacienții cu VEMS <50% din prezis și care au avut mai mult de două exacerbări în ultimul an.

Nu trebuie uitate comorbiditățile, care pot influența mortalitatea și spitalizările, iar existența lor trebuie investigată de rutină și, când sunt depistate, instituit tratamentul corespunzător. Astfel, trebuie avute în vedere bolile cardiovasculare, diabetul, depresia, osteoporoza, cancerul pulmonar, toate contribuind la alterarea calității vieții și la creșterea riscului în BPOC.

Evaluarea gradului de risc a fost asociată în GOLD 2011 și cu recomandări de tratament specifice:

- Grup A: beta-agoniști sau anticolinergice cu durată scurtă de acțiune la nevoie;
- Grup B: beta-agoniști sau anticolinergice cu durată lungă de acțiune;
- Grupele C și D: asociere de corticosteroizi inhalatori cu beta-agoniști sau anticolinergice cu durată lungă de acțiune;

De exemplu, un pacient cu un VEMS de 65% din prezis (anterior stadiul II GOLD), care prezintă un scor simptomatic CAT de 15 și mai mult de două exacerbări într-un an, va fi încadrat în grupul de risc D și i se va recomanda terapie asociată cu corticosteroizi inhalatori cu beta-agoniști sau anticolinergice cu durată lungă de acțiune, deși obstrucția evidențiată spirometric nu este severă.

Sau un pacient cu un scor simptomatic CAT mare, de 20, cu un VEMS de 58% din prezis și cu un istoric de o singură exacerbare în ultimii 2 ani se va încadra în grupul B și i se va potrive un bronhodilatator cu acțiune lungă, chiar dacă tendința inițială ar fi de a-i prescrie un tratament mai complex pentru a controla simptomele.

Congresul European Respiratory Society din 2012 de la Viena a abundat în lucrări științifice referindu-se la abordul pacienților pe baza noii stadializări GOLD. Acestui subiect i-a fost dedicată o întreagă sesiune de prezentări orale, care a adunat o audiență impresionantă, similară simpozioanelor majore.

În concluzie, clinicienii ar trebui să abordeze fără prejudecăți noua clasificare GOLD și să-i găsească fără teamă aplicabilitatea practică. Aceasta ar putea conduce la o abordare mai flexibilă, mai apropiată de realitatea pe termen lung a pacienților, ca și la aplicarea presiunii de tratament potrivite pentru fiecare caz în parte, mai mult decât până acum.

Desigur că vom asista, probabil, curând și la criticile acestei clasificări, ca o foarte naturală succesiune de flux și reflux, în care entuziasmul este urmat de scepticism, dar pentru a-i găsi avantajele și dezavantajele, va trebui să o aplicăm în practică.

**Irina Strâmbu, Anca Macri**  
**Institutul de Pneumologie „Marius Nasta” București**

## Bibliografie

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease, revised 2011
2. Celli BR, Cote CG, Marin JM et al. The Body-Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity Index in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2004; 350:1005-1012
3. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A et al. Susceptibility to Exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2010; 363:1128-38.
4. Calverley PMA, Anderson JA, Celli B et al. Salmeterol and Fluticasone Propionate and Survival in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2007; 356:775-789
5. Tashkin DP, Celli B, Senn S et al. A 4-Year Trial of Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2008; 359:1543-1554
6. <http://www.catestonline.org>