

VALUTAZIONE DELLE RIACUTIZZAZIONI DI BPCO E FOLLOW UP DEI FREQUENTI RIACUTIZZATORI

Giuseppe Cortorillo

Specialista in Malattie Dell'App. Respiratorio

UF di Cardiologia, IOMI - Messina

La Bronco Pneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) è un quadro nosologico caratterizzato dalla progressiva limitazione al flusso aereo non completamente reversibile. Tale riduzione del flusso è di solito associata ad una risposta infiammatoria polmonare in seguito all'inalazione di particelle o gas nocivi.

In tutto il mondo, la BPCO colpisce 329 milioni di persone, quasi il 5% della popolazione mondiale. Nel maggio 2014 è stata classificata come la terza causa di morte, essendo responsabile di oltre 3 milioni di decessi. I sintomi principali sono dispnea, tosse e produzione di espettorato. Il fumo di tabacco è la causa più comune della condizione insieme ad altri fattori, quali l'inquinamento dell'aria e il deficit di alfa 1 antitripsina. L'esposizione a lungo termine a queste sostanze irritan-

ti provoca una risposta infiammatoria con conseguente rimodellamento dei bronchi e progressiva ostruzione con aumento delle resistenze al flusso aereo.

Inoltre, diversi fattori aggravano la malattia determinandone spesso l'evoluzione verso l'insufficienza respiratoria. Ipossiemia cronica e rimodellamento delle vie aeree portano infine verso il quadro conosciuto come "cuore polmonare cronico". I mediatori infiammatori rilasciati dai polmoni inoltre determinano una malattia sistemica con interessamento di tutti gli organi; i pazienti con BPCO hanno infatti un aumentato rischio di infarto/angina, osteoporosi, depressione, diabete, disfunzione dei muscoli scheletrici. L'atrofia muscolare generalizzata che spesso accompagna la BPCO, infatti, può essere dovuta in parte ai mediatori infiammatori rilasciati dai polmoni nel sangue. La diagnosi di BPCO dovrebbe essere presa in considerazione in ogni persona, di età superiore a 35-40 anni, che lamenta mancanza di respiro, tosse cronica, espettorazione, raffreddori invernali frequenti e una storia di esposizione a fattori di rischio per la malattia. Per la conferma della diagnosi, viene utilizzata principalmente la spirometria che mostra una ostruzione al flusso aereo non reversibile o parzialmente reversibile ai broncodilatatori. In termine di perdita funzionale, qualità della vita e sopravvivenza il fattore che impatta con maggiore intensità sono le riacutizzazioni. Una riacutizzazione della BPCO è definita come l'aumento della dispnea, l'aumento della espettorazione da chiaro a verde o giallo o un aumento della tosse, in un paziente affetto da BPCO. Ciò determina segni di un aumentato lavoro respiratorio, come la tachipnea, tachicardia, sudorazione, utilizzo attivo dei muscoli accessori della respirazione, ipercapnia, cianosi e nei casi più gravi confusione mentale con obnubilamento del sensorio. I frequenti riacutizzatori sono pazienti con 2 o più riacutizzazioni durante l'anno. Le infezioni sembrano essere la causa più frequente delle riacutizzazioni. L'esposizione al fumo, sia attivo che passivo, ne aumenta il rischio.

Non esiste una cura nota per la BPCO, ma i sintomi sono trattabili e la sua progressione può essere ritardata. I principali obiettivi della gestione sono comunque finalizzati a ridurre i fattori di rischio, a stabilizzare la condizione, a prevenire e trattare le riacutizzazioni e gestire le malattie associate. Diversi studi hanno mostrato che i pazienti che soffrono di un numero elevato di riacutizzazioni



Figura 1



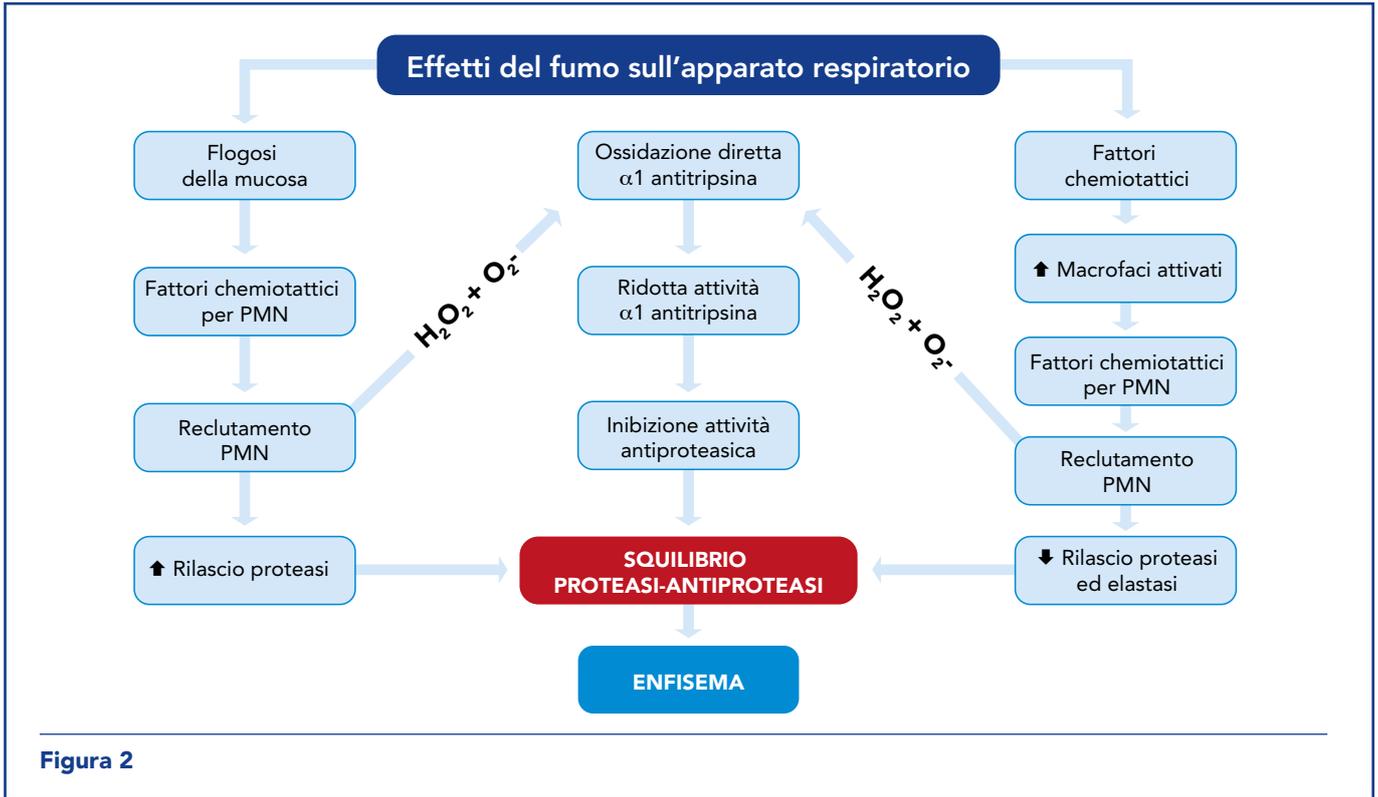


Figura 2

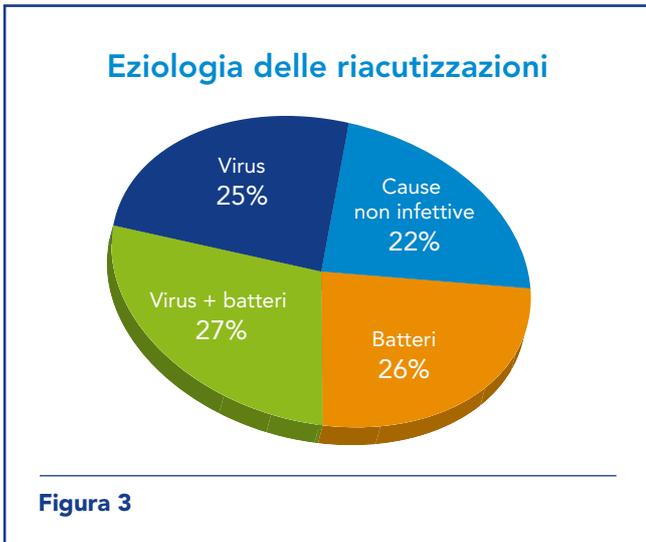


Figura 3

Le riacutizzazioni hanno un declino della funzione polmonare più rapido e una qualità/aspettativa di vita minore. Inoltre le riacutizzazioni sono la causa più frequente di ospedalizzazioni e di decesso tra i pazienti con BPCO. Due o più riacutizzazioni nel corso dell'ultimo anno o un FEV1 <50% del teorico costituiscono un fattore di rischio elevato. Il ruolo delle infezioni batteriche come causa di riacutizzazione è stato recentemente dibattuto in quanto circa nella metà dei pazienti con BPCO, c'è la presenza di colonizzazione batterica delle vie aeree anche in fase di quiescenza della malattia e non sempre le riacutizzazioni si associano a positività culturale

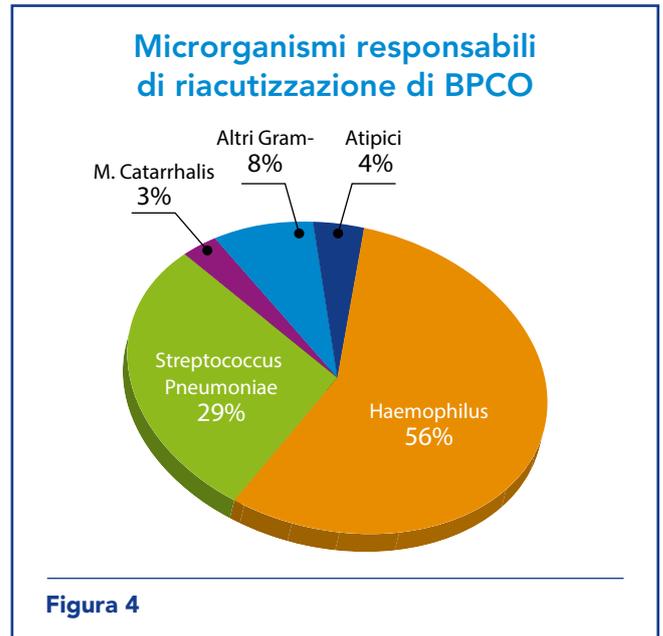
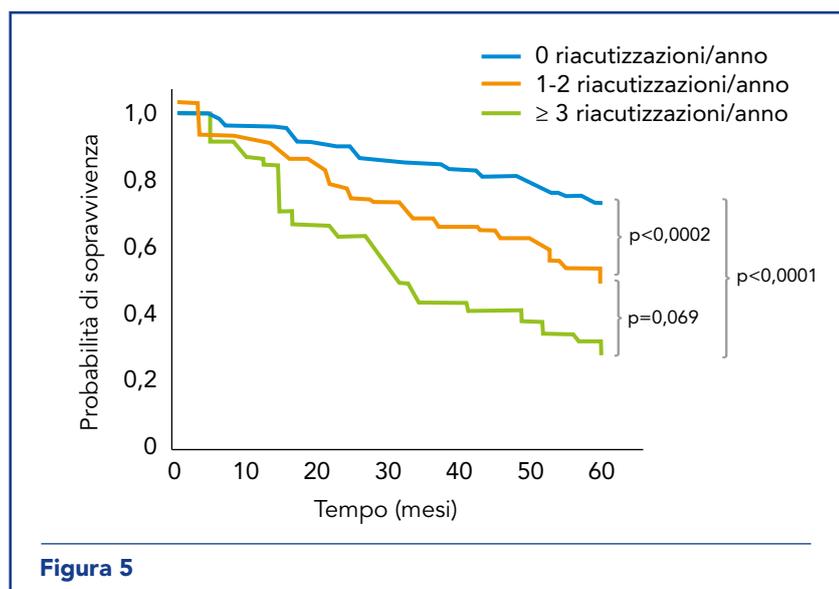


Figura 4

sull'escreato. Inoltre si è visto che pur in presenza di colonizzazione batterica di fondo, l'acquisizione di un nuovo ceppo dello stesso batterio si associa alla comparsa di riacutizzazione accompagnata da una risposta anticorpale ceppo-specifica. In tutti gli studi effettuati, l'impatto delle riacutizzazioni non solo incide sul tempo richiesto per il recupero ma influenza significativamente la qualità della vita dei pazienti riacutizzatori rispetto a quelli non riacutizzatori.





Diversi studi hanno infatti riportato un tasso di mortalità elevata nei pazienti ospedalizzati per più di una riacutizzazione di BPCO all'anno.

Fondamentale è la prevenzione delle riacutizzazioni che viene ad oggi effettuata con l'uso di: immunoterapia con estratti batterici, Steroidi inalatori e broncodilatatori (LABA e/o LAMA), inibitori delle PDE4 (In pazienti con BPCO grave e molto grave e una storia di riacutizzazioni e bronchite cronica sono in grado di ridurre le riacutizzazioni che richiedono un trattamento con steroidi sistemici), mucolitici (anche se poco consigliati), vaccino antinfluenzale stagionale e antipneumococcico (riducono l'incidenza di malattie gravi). La vaccinazione anti-pneumococcica viene consigliata a pazienti con BPCO di età dai 65 anni in su o di età inferiore nei quali il FEV1 sia inferiore al 40% del teorico). Ad oggi diversi studi hanno confermato sia l'efficacia dei broncodilatatori che degli steroidi inalatori nella prevenzione delle riacutizzazioni sebbene in qualche caso l'uso degli steroidi è associato ad un aumento della frequenza di polmoniti per cui va sempre valutato il suo utilizzo in ragione del rischio-beneficio. La somministrazione di ossigeno è fondamentale in corso di insufficienza respiratoria acuta dovuta a riacutizzazione di BPCO così come la NIMV può essere necessaria in caso di ipercap-

nia con acidosi respiratoria per migliorare sia la ventilazione del paziente che gli scambi gassosi. I programmi di esercizio fisico sono efficaci in tutti i pazienti con BPCO in quanto migliorano la tolleranza allo sforzo, i sintomi e l'astenia. È stato recentemente dimostrato che i risultati migliorano con l'aumentare della durata del programma (almeno 6 settimane) e con la continuazione a domicilio del programma che consente il mantenimento dello stato di salute a livelli più alti rispetto al pre-riabilitazione. In coloro che hanno accusato una recente riacutizzazione, la riabilitazione respiratoria sembra essere in grado di migliorare la qualità complessiva della vita, di aumentare la capacità di svolgere attività e di ridurre la mortalità. Essere o sottopeso o sovrappeso può influire sui sintomi, sul grado di disabilità e sulla

prognosi della malattia. Nelle persone in sovrappeso la riduzione del peso corporeo è associata a un netto miglioramento sul controllo dei sintomi e sulla qualità di vita.

Ma il migliore programma di prevenzione e di controllo della malattia soprattutto nelle fasi più precoci è la cessazione del fumo di sigaretta. Smettere di fumare è l'unica misura dimostrata in grado di rallentare il decorso della BPCO. Anche in una fase avanzata della malattia si può ridurre il progressivo peggioramento della funzione polmonare e ritardare l'insorgenza di ulteriori disabilità e della morte. Spesso sono necessari vari tentativi prima di raggiungere una completa astinenza dal fumo.

La probabilità di riuscire a smettere aumenta grazie al supporto sociale, all'impegno in un programma e grazie all'uso di farmaci, come la terapia sostitutiva della nicotina basata sul bupropione o sulla vareniclina. La Vareniclina è un agonista parziale della nicotina che agendo sugli stessi recettori nicotinici, riduce i sintomi di dipendenza, astinenza e il senso di piacere associati al fumo. Non solo stimola parzialmente il recettore a rilasciare dopamina ma blocca il legame con la nicotina diminuendo la soddisfazione associata al fumo di sigaretta.

Bibliografia

1. Celli BR., Update on the Management of COPD., in Chest., vol. 133, giugno 2008, pp. 1451-1462.
2. Halpin D., Mortality in COPD: inevitable or preventable? Insights from the cardiovascular arena., in COPD., vol. 5, giugno 2008, pp. 187-200.
3. Jørgen Vestbo, Definition and Overview (PDF), in Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2013, pp. 1-7. URL consultato il 23 aprile 2014.
4. John J. Reilly, Edwin K. Silverman e Steven D. Shapiro, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, in Dan Longo, Anthony Fauci, Dennis Kasper, Stephen Hauser, J. Jameson e Joseph Loscalzo (a cura di), Harrison's Principles of Internal Medicine, 18ª ed., McGraw Hill, 2011, pp. 2151-9, ISBN 978-0-07-174889-6.
5. Decramer M, Janssens W, Miravitlles M, Chronic obstructive pulmonary disease, inLancet, vol. 379, n° 9823, aprile 2012, pp. 1341-51, DOI:10.1016/S0140-6736(11)60968-9, PMID 22314182.



6. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, Fukuchi Y, Jenkins C, Rodriguez-Roisin R, van Weel C, Zielinski J, Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary, in *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 176, n° 6, settembre 2007, pp. 532–55, DOI:10.1164/rccm.200703-456SO, PMID 17507545.
7. Nathell L, Nathell M, Malmberg P, Larsson K, COPD diagnosis related to different guidelines and spirometry techniques, in *Respir. Res.*, vol. 8, n° 1, 2007, pp. 89, DOI:10.1186/1465-9921-8-89, PMC 2217523, PMID 18053200.
8. The 10 leading causes of death in the world, 2000 and 2011, World Health Organization, luglio 2013. URL consultato il 23 aprile 2014.
9. Mathers CD, Loncar D, Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030, in *PLoS Med.*, vol. 3, n° 11, novembre 2006, pp. e442, DOI:10.1371/journal.pmed.0030442, PMC 1664601, PMID 17132052.
10. Petty TL, The history of COPD, in *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, vol. 1, n° 1, 2006, pp. 3–14, DOI:10.2147/copd.2006.1.1.3, PMC 2706597, PMID 18046898.
11. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, Shibuya K, Salomon JA, Abdalla S, Aboyans V, et al., Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010, in *Lancet*, vol. 380, n° 9859, dicembre 2012, pp. 2163–96, DOI:10.1016/S0140-6736(12)61729-2, PMID 23245607.
12. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) Fact sheet N°315, WHO, November 2012
13. Jørgen Vestbo, Introduction (PDF), in *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2013, xiii-xv.
14. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, Abraham J, Adair T, Aggarwal R, et al., Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010, in *Lancet*, vol. 380, n° 9859, dicembre 2012, pp. 2095–128, DOI:10.1016/S0140-6736(12)61728-0, PMID 23245604.
15. Soriano JB, Maier WC, Egger P., Recent trends in physician diagnosed COPD in women and men in the UK., in *Thorax*, vol. 55, 2000, pp. 789–794.
16. Torres M, Moayedi S, Evaluation of the acutely dyspneic elderly patient, in *Clin. Geriatr. Med.*, vol. 23, n° 2, maggio 2007, pp. 307–25, vi, DOI:10.1016/j.cger.2007.01.007, PMID 17462519.
17. Centers for Disease Control and Prevention, Chronic Obstructive Pulmonary Disease Among Adults — United States, 2011, in *Morbidity and Mortality Weekly Report*, vol. 61, n° 46, 23 novembre 2012, pp. 938–43, PMID 23169314. URL consultato il 23 aprile 2014.
18. American Thoracic Society and European Respiratory Society., Standards for the diagnosis and treatment., in *COPD Guidelines*, 2004.
19. R Laniado-Laborín, Smoking and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Parallel epidemics of the 21st century, in *International journal of environmental research and public health*, vol. 6, n° 1, gennaio 2009, pp. 209–24, DOI:10.3390/ijerph6010209, PMC 2672326, PMID 19440278.
20. Stephen Rennard, *Clinical management of chronic obstructive pulmonary disease*, 2nd, New York, Informa Healthcare, 2013, p. 23, ISBN 978-0-8493-7588-0.
21. Brode SK, Ling SC, Chapman KR, Alpha-1 antitrypsin deficiency: a commonly overlooked cause of lung disease, in *CMAJ*, vol. 184, n° 12, settembre 2012, pp. 1365–71, DOI:10.1503/cmaj.111749, PMC 3447047, PMID 22761482.
22. V Beasley, Joshi, PV; Singanayagam, A; Molyneaux, PL; Johnston, SL; Mallia, P, Lung microbiology and exacerbations in COPD, in *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, vol. 7, 2012, pp. 555–69, DOI:10.2147/COPD.S28286, PMC 3437812, PMID 22969296.
23. Jørgen Vestbo, Diagnosis and Assessment, in *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2013, pp. 9–17.
24. National Institute for Health and Helath and Clinical Excellence, *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, guidance.nice.org.uk. URL
25. Mahler DA, Mechanisms and measurement of dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease, in *Proceedings of the American Thoracic Society*, vol. 3, n° 3, 2006, pp. 234–8, DOI:10.1513/pats.200509-103SF, PMID 16636091.
26. What Are the Signs and Symptoms of COPD?, National Heart, Lung, and Blood Institute, 31 luglio 2013
27. Jørgen Vestbo, Management of Exacerbations (PDF), in *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2013, pp. 39–45.
28. Begin P, Grassino A, Inspiratory muscle dysfunction and chronic hypercapnia in chronic obstructive pulmonary disease, in *Am Rev Respir Dis*, vol. 143, 1991, pp. 905–912.
29. Brulotte CA, Lang ES, Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the emergency department, in *Emerg. Med. Clin. North Am.*, vol. 30, n° 2, maggio 2012, pp. 223–47, vii, DOI:10.1016/j.emc.2011.10.005, PMID 22487106.
30. Stephen Spiro, *Clinical respiratory medicine expert consult*, 4ª ed., Philadelphia, PA, Saunders, 2012, p. Chapter 43, ISBN 978-1-4557-2329-4.
31. Raja Dhar, *Textbook of pulmonary and critical care medicine*, New Delhi, Jaypee Brothers Medical Publishers, 2011, p. 1056, ISBN 978-93-5025-073-0.
32. Paolo Palange, *ERS Handbook of Respiratory Medicine*, European Respiratory Society, 2013, p. 194, ISBN 978-1-84984-041-5.
33. Jan Lötvall, *Advances in combination therapy for asthma and COPD*, Chichester, West Sussex, John Wiley & Sons, 2011, p. 251, ISBN 978-1-119-97846-6.
34. Peter Barnes, *Asthma and COPD : basic mechanisms and clinical management*, 2nd, Amsterdam, Academic, 2009, p. 837, ISBN 978-0-12-374001-4.
35. Nicola Hanania, *COPD a Guide to Diagnosis and Clinical Management*, 1st, Totowa, NJ, Springer Science+Business Media, LLC, 9 dicembre 2010, p. 197, ISBN 978-1-59745-357-8.
36. Drummond MB, Dasenbrook EC, Pitz MW, Murphy DJ, Fan E, Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis, in *JAMA*, vol. 300, n° 20, novembre 2008, pp. 2407–16, DOI:10.1001/jama.2008.717, PMID 19033591.
37. COPD - Treatment, U.S. National Heart Lung and Blood Institute.
38. Puhan MA, Gimeno-Santos E, Scharplatz M, Troosters T, Walters EH, Steurer J, Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease, in *Milo A Puhan (a cura di)*, *Cochrane Database Syst Rev*, n° 10, 2011, pp. CD005305, DOI:10.1002/14651858.CD005305.pub3, PMID 21975749.
39. Lacasse Y, Goldstein R, Lasserson TJ, Martin S, Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease, in *Yves Lacasse (a cura di)*, *Cochrane Database Syst Rev*, n° 4, 2006, pp. CD003793, DOI:10.1002/14651858.CD003793.pub2, PMID 17054186.
40. Ferreira IM, Brooks D, White J, Goldstein R, Nutritional supplementation for stable chronic obstructive pulmonary disease, in *Ivone M Ferreira*



- (a cura di), *Cochrane Database Syst Rev*, vol. 12, 2012, pp. CD000998, DOI:10.1002/14651858.CD000998.pub3, PMID 23235577.
41. van Dijk WD, van den Bemt L, van Weel C, Megatrials for bronchodilators in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) treatment: time to reflect, in *J Am Board Fam Med*, vol. 26, n° 2, 2013, pp. 221–4, DOI:10.3122/jabfm.2013.02.110342, PMID 23471939.
 42. Liesker JJ, Wijkstra PJ, Ten Hacken NH, Koëter GH, Postma DS, Kerstjens HA, A systematic review of the effects of bronchodilators on exercise capacity in patients with COPD, in *Chest*, vol. 121, n° 2, febbraio 2002, pp. 597–608, DOI:10.1378/chest.121.2.597, PMID 11834677.
 43. Chong J, Karner C, Poole P, Tiotropium versus long-acting beta-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease, in Jimmy Chong (a cura di), *Cochrane Database Syst Rev*, vol. 9, 2012, pp. CD009157, DOI:10.1002/14651858.CD009157.pub2, PMID 22972134.
 44. Cheyne L, Irvin-Sellers MJ, White J, Tiotropium versus ipratropium bromide for chronic obstructive pulmonary disease, in Leanne Cheyne (a cura di), *Cochrane Database of Systematic Reviews*, vol. 9, n° 9, 16 settembre 2013, pp. CD009552, DOI:10.1002/14651858.CD009552.pub2, PMID 24043433.
 45. C Karner, Chong, J; Poole, P, Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease, in Charlotta Karner (a cura di), *The Cochrane database of systematic reviews*, vol. 7, 11 luglio 2012, pp. CD009285, DOI:10.1002/14651858.CD009285.pub2, PMID 22786525.
 46. Singh S, Loke YK, Furberg CD, Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis, in *JAMA*, vol. 300, n° 12, settembre 2008, pp. 1439–50, DOI:10.1001/jama.300.12.1439, PMID 18812535.
 47. Gartlehner G, Hansen RA, Carson SS, Lohr KN, Efficacy and Safety of Inhaled Corticosteroids in Patients With COPD: A Systematic Review and Meta-Analysis of Health Outcomes, in *Ann Fam Med*, vol. 4, n° 3, 2006, pp. 253–62, DOI:10.1370/afm.517, PMC 1479432, PMID 16735528.
 48. Shafazand S, ACP Journal Club. Review: inhaled medications vary substantively in their effects on mortality in COPD, in *Ann. Intern. Med.*, vol. 158, n° 12, giugno 2013, pp. JC2, DOI:10.7326/0003-4819-158-12-201306180-02002, PMID 23778926.
 49. Mammen MJ, Sethi S, Macrolide therapy for the prevention of acute exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease, in *Pol. Arch. Med. Wewn.*, vol. 122, 1–2, 2012, pp. 54–9, PMID 22353707.
 50. SC Herath, Poole, P, Prophylactic antibiotic therapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD)., in *The Cochrane database of systematic reviews*, vol. 11, 28 novembre 2013, pp. CD009764, PMID 24288145.
 51. S Simoens, Laekeman, G; Decramer, M, Preventing COPD exacerbations with macrolides: a review and budget impact analysis, in *Respiratory medicine*, vol. 107, n° 5, maggio 2013, pp. 637–48, DOI:10.1016/j.rmed.2012.12.019, PMID 23352223.
 52. Group COPD Working, Long-term oxygen therapy for patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): an evidence-based analysis, in *Ontario health technology assessment series*, vol. 12, n° 7, 2012, pp. 1–64, PMC 3384376, PMID 23074435.
 53. Bradley JM, O'Neill B, Short-term ambulatory oxygen for chronic obstructive pulmonary disease, in Judy M Bradley (a cura di), *Cochrane Database Syst Rev*, n° 4, 2005, pp. CD004356, DOI:10.1002/14651858.CD004356.pub3, PMID 16235359.
 54. Uronis H, McCrory DC, Samsa G, Currow D, Abernethy A, Symptomatic oxygen for non-hypoxaemic chronic obstructive pulmonary disease, in Amy Abernethy (a cura di), *Cochrane Database Syst Rev*, n° 6, 2011, pp. CD006429, DOI:10.1002/14651858.CD006429.pub2, PMID 21678356.
 55. BR O'Driscoll, Howard, LS; Davison, AG; British Thoracic, Society, BTS guideline for emergency oxygen use in adult patients, in *Thorax*, 63 Suppl 6, ottobre 2008, pp. vi1–68, DOI:10.1136/thx.2008.102947, PMID 18838559.
 56. E Jeppesen, Brurberg, KG; Vist, GE; Wedzicha, JA; Wright, JJ; Greenstone, M; Walters, JA, Hospital at home for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease., in *The Cochrane database of systematic reviews*, vol. 5, 16 maggio 2012, pp. CD003573, DOI:10.1002/14651858.CD003573.pub2, PMID 22592692.
 57. prepared by the Department of Medicine, Washington University School of Medicine, *The Washington manual general internal medicine subspecialty consult.*, 2ª ed., Philadelphia, Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2009, p. 96, ISBN 978-0-7817-9155-7.
 58. Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RW, Cates CJ, Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease, in Phillippa Poole (a cura di), *Cochrane Database Syst Rev*, n° 1, 2006, pp. CD002733, DOI:10.1002/14651858.CD002733.pub2, PMID 16437444.
 59. Tønnesen P, Smoking cessation and COPD, in *Eur Respir Rev*, vol. 22, n° 127, marzo 2013, pp. 37–43, DOI:10.1183/09059180.00007212, PMID 23457163.
 60. Marinkovic D, Aleksic-Kovacevic S, Plamenac P, Cellular basis of chronic obstructive pulmonary disease in horses, in *Int. Rev. Cytol., International Review of Cytology*, vol. 257, 2007, pp. 213–47, DOI:10.1016/S0074-7696(07)57006-3, ISBN 978-0-12-373701-4, PMID 17280899.
 61. Miller MS, Tilley LP, Smith FW, Cardiopulmonary disease in the geriatric dog and cat, in *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, vol. 19, n° 1, gennaio 1989, pp. 87–102, PMID 2646821
 62. Gold Guidelines, update 2015, www.goodcopd.org
 63. *Manuale di Malattie dell'Apparato respiratorio.* Lucio Casali

