

Linee Guida per la Pratica Clinica AARC: Efficacia delle  
Terapie Farmacologiche per la Disostruzione Bronchiale dei  
Pazienti Ospedalizzati

Traduzione in italiano di:

*AARC Clinical Practice Guideline: Effectiveness of  
Pharmacologic Airway Clearance Therapies in Hospitalized  
Patients.*

Traduzione in italiano a cura di:

- Angela Bellofiore, PT
- Silvia Bellotti, PT
- Federica Bonvaglia, PT
- Alessandra Cima, PT
- Filippo Nicolis, PT
- Marco Paciullo, PT
- Elena Repossini, PT
- Martina Santambrogio, PT PhD
- Enzo Sapienza, PT
- Hilary Zatti, PT

Tradotto grazie alla collaborazione dei Fisioterapisti Respiratori  
dell'Associazione Riabilitatori dell'Insufficienza Respiratoria  
(ARIR)

*18 Ottobre 2021*

# Linee Guida di Pratica Clinica AARC: Efficacia delle Terapie Farmacologiche per la Disostruzione Bronchiale dei Pazienti Ospedalizzati.

Shawna L Strickland PhD RRT-NPS ACCS AE-C FAARC,  
Bruce K Rubin MD MEngr MBA FAARC, Carl F Haas MLS RRT-ACCS FAARC,  
Teresa A Volsko MHHS RRT FAARC, Gail S Drescher MA RRT, and  
Catherine A O'Malley RRT-NPS

**Il trattamento con farmaci somministrati per via aerosolica viene utilizzato al fine della disostruzione bronchiale in svariate patologie respiratorie. Queste linee guida sono state sviluppate da una revisione sistematica, con l'obiettivo di stabilire se l'utilizzo di farmaci per promuovere la clearance delle vie aeree migliori l'ossigenazione e la meccanica respiratoria, riduca il tempo in ventilazione meccanica e la permanenza in terapia intensiva e/o risolva le atelettasie/consolidamenti rispetto al trattamento usuale. Il dornase alfa non dovrebbe essere somministrato a pazienti adulti e pediatrici che non abbiano fibrosi cistica. L'uso routinario di broncodilatatori per favorire la clearance delle secrezioni non è raccomandato. L'uso routinario di N-acetilcisteina aerosolizzata per migliorare la clearance delle vie aeree non è raccomandato. Le soluzioni che sono in grado di modificare le proprietà biofisiche del muco o promuovere la clearance delle vie aeree non sono raccomandate per pazienti adulti o pediatrici con malattie neuromuscolari, debolezza dei muscoli respiratori o deficit della tosse. I mucolitici non sono raccomandati per il trattamento delle atelettasie in pazienti adulti o pediatrici a seguito di intervento chirurgico, come pure non è raccomandata in questi casi la somministrazione routinaria di broncodilatatori. Non vi sono evidenze di alto livello relative all'uso di broncodilatatori, mucolitici, mucocinetici e nuove formulazioni per promuovere la clearance delle vie aeree in queste popolazioni.** Parole chiave: terapie di clearance delle vie aeree; mucocinetici; Eparina/ N-acetilcisteina.[Respir Care 2015;60(7):1071–1077. © 2015 Daedalus Enterprises]

## Introduzione

L'efficacia della clearance mucocilare può essere compromessa dall'invecchiamento, dal fumo di sigaretta, dall'esposizione ambientale a inquinanti, da patologie acute o croniche delle vie aeree, da inalazione di irritanti e da traumi<sup>1-3</sup>. La clearance delle vie aeree dipende dalla coordinazione e dalla potenza del battito ciliare, dal picco di flusso sotto colpo di tosse e dalla quantità e qualità delle secrezioni<sup>4</sup>.

---

Dr Strickland è affiliato con l'American Association for Respiratory Care, Irving, Texas. Dr Rubin è affiliato con il Children's Hospital of Richmond, Virginia Commonwealth University, Richmond, Virginia. Mr Haas è affiliato con l'University of Michigan Health System, Ann Arbor, Michigan. Ms Volsko è affiliato con il Department of Respiratory Care, Akron Children's Hospital, Akron, Ohio. Ms Drescher è affiliato con MedStar Washington Hospital Center, Washington DC. Ms O'Malley è affiliato con Ann & Robert H Lurie Children's Hospital of Chicago, Chicago, Illinois.

Dr Rubin ha dichiarato relazioni con GlaxoSmithKline, InspiRx, Fisher & Paykel Healthcare, and Philips Respironics. Ms O'Malley ha dichiarato relazioni con Pari Respiratory Equipment. Gli altri autori non hanno dichiarato conflitti di interesse.

Correspondence: Shawna L Strickland PhD RRT-NPS ACCS AE-C FAARC, American Association for Respiratory Care, 9425 North MacArthur Boulevard, Suite 100, Irving, TX 75063. E-mail: shawna.strickland@aarc.org.

DOI: 10.4187/respcare.04165

Vari farmaci nebulizzati sono stati utilizzati per migliorare la clearance delle vie aeree attraverso modificazioni delle proprietà biofisiche del muco. L'indicazione e la somministrazione di farmaci per la disostruzione bronchiale fanno parte delle competenze del fisioterapista respiratorio. La terapia dovrebbe essere adattata alla patologia del paziente e agli obiettivi terapeutici. Inoltre, i potenziali effetti collaterali dei farmaci e il costo delle cure sono fattori importanti da prendere in considerazione in questo processo decisionale. Il fisioterapista respiratorio deve avere familiarità con le evidenze scientifiche a sostegno dell'uso di farmaci per la disostruzione bronchiale. Tuttavia, vi sono poche evidenze pubblicate che dimostrino l'efficacia di questi farmaci<sup>5</sup>.

Queste linee guida sono state sviluppate insieme alla revisione sistematica di Sathe et al.<sup>5</sup>, e sono un'integrazione alle linee guida di pratica clinica AARC del 2013<sup>6</sup>. Lo scopo di queste linee guida è di fornire ai clinici le istruzioni per l'identificazione, la selezione e la somministrazione di farmaci per la disostruzione bronchiale. Queste linee guida non includono l'utilizzo di farmaci per i pazienti con fibrosi cistica, poiché questo aspetto è già stato affrontato in altra sede<sup>7</sup>.

## Linee guida di pratica clinica AARC: efficacia delle terapie farmacologiche per la disostruzione bronchiale dei pazienti ospedalizzati.

Tavola 1. Farmaci per la Clearance delle vie aeree inclusi in questa Revisione Sistemática

$\beta$ Agonisti	Anticolinergici	Farmaci Mucoattivi	Nuove Terapie
Albuterolo solfato	Ipratropio bromuro	N-Acetilcisteina	Eparina inalatoria
Salbutamolo	Oxítropio bromuro	Dornase alfa	Eparina inalatoria + N-acetilcisteina (burn cocktail)
Pirbuterolo	Glicopirronio bromuro	Sodio bicarbonato	Eparina inalatoria + N-acetilcisteina
Levalbuterolo	Tiotropio bromuro	Guaifenesina	Attivatore tissutale del plasminogeno inalatorio
Salmeterolo		Mannitolo	
Formoterolo		Soluzione Iper-tonica	
		Soluzione salina	

### Valutazione delle evidenze

Queste linee guida si sono focalizzate sull'efficacia, sugli effetti avversi e sui costi associati all'utilizzo di farmaci aerosolizzati per la disostruzione bronchiale in pazienti adulti e pediatrici non affetti da fibrosi cistica (FC) ospedalizzati; pazienti adulti e pediatrici con malattie neuromuscolari (Neuromuscular Disease - NMD), debolezza dei muscoli respiratori o deficit della tosse; e pazienti adulti e pediatrici sottoposti a intervento chirurgico. Abbiamo cercato di comprendere se l'utilizzo di questi farmaci modifichi le proprietà dell'espettorato, migliori l'ossigenazione, diminuisca il tempo in ventilazione meccanica, diminuisca la permanenza in terapia intensiva, diminuisca il numero di ri-ospedalizzazioni o di accessi in pronto soccorso, migliori la funzionalità polmonare, migliori la qualità di vita o diminuisca la frequenza delle infezioni rispetto ai trattamenti usuali. Abbiamo inoltre cercato di determinare quali effetti collaterali e complicanze potrebbero accompagnare l'utilizzo di questi farmaci. I farmaci presi in considerazione sono elencati nella Tabella 1. Analogamente a quanto descritto nelle linee guida di pratica clinica per le terapie non farmacologiche di disostruzione bronchiale<sup>6</sup>, in letteratura non erano disponibili evidenze di alto livello. Poiché le raccomandazioni si basano su evidenze di basso livello, non abbiamo avuto modo di utilizzare un procedimento formale per sviluppare queste linee guida. Piuttosto, le raccomandazioni sono basate sul consenso del comitato scientifico, informato da una revisione sistemática della letteratura<sup>5</sup> e formato dall'esperienza clinica. La revisione sistemática ha contribuito a inquadrare i problemi e ha permesso di identificare potenziali effetti avversi.

#### Pazienti adulti e pediatrici non affetti da fibrosi cistica ospedalizzati

Traumi, inalazione di irritanti, infezioni virali, asma, bronchite e BPCO possono causare infiammazione delle vie aeree, secrezione di muco, edema e danno epiteliale delle vie aeree, che contribuiscono a determinare

ostruzione al flusso, air trapping, atelettasie e alterazione del rapporto ventilazione/perfusione<sup>8-11</sup>. L'ipossiemia e l'aumento del lavoro respiratorio possono contribuire all'insufficienza respiratoria e l'intubazione con la ventilazione meccanica possono ulteriormente compromettere la clearance bronchiale. La tabella 1 elenca diversi farmaci spesso usati per migliorare la clearance delle secrezioni. Questi farmaci per inalazione includono broncodilatatori, mucolitici per fluidificare le secrezioni, mucoregolatori per ridurre l'infiammazione e la secrezione di muco ed espettoranti per favorire l'eliminazione attraverso la tosse<sup>12</sup>.

In questa revisione sistemática, siamo giunti alla conclusione che le evidenze provenienti da studi randomizzati controllati (RCT) sono deboli e insufficienti a supportare l'utilizzo di farmaci per migliorare la clearance delle vie aeree o l'ossigenazione, ridurre il tempo di ventilazione meccanica o i giorni di ricovero in ospedale, modificare le proprietà dell'espettorato, migliorare la qualità di vita o la meccanica respiratoria, rispetto ai trattamenti usuali<sup>5</sup>. Uno studio di coorte retrospettivo su soggetti pediatrici ha valutato l'uso sia di eparina che di N-acetilcisteina in soggetti ustionati ventilati meccanicamente. I risultati di questo studio monocentrico suggeriscono che 5.000 unità di eparina aerosolizzata alternate a 3 mL di N-acetilcisteina al 20% ogni 2 ore per i primi 7 giorni di ricovero riducono la necessità di reintubazione, il tempo di ventilazione meccanica e la mortalità in soggetti pediatrici ustionati<sup>13</sup>. Un RCT ha incluso 20 soggetti maschi con bronchite cronica o bronchite asmatica e ha confrontato N-acetilcisteina aerosolizzata e isoproterenolo, riportando una ridotta viscosità dell'espettorato (valutata con criteri soggettivi), ma nessun cambiamento significativo della funzionalità polmonare o della quantità giornaliera di espettorato<sup>14</sup>. La mancanza di evidenze di alta qualità provenienti dagli studi inclusi in questa revisione non supporta la raccomandazione di queste terapie.

Le linee guida di altri gruppi supportano l'uso di farmaci come broncodilatatori inalatori a breve o lunga

## Linee guida di pratica clinica AARC: efficacia delle terapie farmacologiche per la disostruzione bronchiale dei pazienti ospedalizzati.

durata d'azione e corticosteroidi inalatori per alleviare i sintomi di pazienti sintomatici con patologie polmonari ostruttive croniche. Invece, per quanto riguarda i farmaci mucolitici per la clearance delle vie aeree, il Dornase alfa non è raccomandato per i pazienti con bronchiectasie non correlate a fibrosi cistica<sup>15,16</sup>. Sono necessari studi con misure di outcome clinicamente rilevanti per stabilire l'efficacia dei farmaci mucoattivi in pazienti che non siano affetti da fibrosi cistica<sup>17</sup>.

### Raccomandazioni

(1) Negli adulti e nei bambini con bronchiectasie non correlate a fibrosi cistica il dornase alfa umana ricombinante non dovrebbe essere utilizzato. (2) Non è raccomandato l'uso routinario di broncodilatatori per favorire la clearance delle secrezioni. (3) Non è raccomandato l'uso routinario di aerosol di N-acetilcisteina per migliorare la clearance delle vie aeree.

### Pazienti Pediatrici e Adulti Con Patologie Neuromuscolari, Debolezza Dei Muscoli Respiratori o Deficit Della Tosse.

Le complicanze respiratorie sono le principali cause di morbilità e mortalità nei pazienti con patologie neuromuscolari (NMD) e con debolezza dei muscoli respiratori.<sup>18,19</sup> La ritenzione delle secrezioni è un problema comune in questi pazienti ed è principalmente dovuto all'incapacità di produrre una tosse efficace. La tosse è composta da 3 fasi: inspirazione, compressione attraverso la chiusura della glottide e la contrazione dei muscoli toracici e addominali, e successiva espirazione forzata.<sup>20</sup> L'interazione di queste tre fasi produce una tosse efficace e l'espettorazione delle secrezioni. La debolezza o la paralisi dei muscoli inspiratori e addominali possono inibire rispettivamente lo sviluppo di volumi polmonari sufficienti e di flussi espiratori adeguati.<sup>21</sup> Pazienti con NMD o stroke potrebbero avere anche difficoltà alla chiusura glottica con conseguente difficoltà a generare adeguate pressioni intratoraciche o potrebbero avere difficoltà a immagazzinare l'aria non riuscendo quindi a raggiungere un sufficiente volume inspiratorio. La tosse inefficace è un problema comune nelle patologie del primo motoneurone e nelle lesioni midollari, ma in queste ultime vi è anche ipersecrezione ed aumento del tono della muscolatura liscia bronchiale. Nelle fasi iniziali di una lesione cervicale vi è una iperstimolazione del sistema parasimpatico dovuto alla denervazione del sistema simpatico, questo porta ad una variazione anomala della qualità e della quantità delle secrezioni bronchiali.<sup>22</sup> Nonostante la clearance mucociliare risulti conservata nei pazienti con NMD<sup>23</sup>, i soggetti con infezioni croniche respiratorie, dovute ad aspirazione o ritenzione

delle secrezioni possono sviluppare un circolo di infiammazioni ed infezioni che può danneggiare la funzione ciliare, causare un rimodellamento delle vie aeree<sup>24</sup> e infine alterare le proprietà fisiche delle secrezioni.<sup>12,25</sup>

I neonati e i bambini presentano instabilità della gabbia toracica, ridotta capacità funzionale residua e vie aeree molto piccole, caratteristiche che rendono già difficile la pulizia delle vie aeree dalle secrezioni in assenza di patologie che inibiscano il riflesso della tosse.<sup>26</sup> In questo tipo di popolazione la presenza di NMD e di malattie del motoneurone aumenta la probabilità di complicanze polmonari, la morbilità e la mortalità. Per questo tipo di pazienti non sono stati trovati RCT di buona qualità sull'uso di farmaci inalatori per migliorare la clearance delle vie aeree.

Solo 2 linee guida raccomandano l'uso di farmaci inalatori in questa popolazione<sup>29,30</sup> nonostante, alcune organizzazioni, raccomandino l'utilizzo di trattamenti non farmacologici per la disostruzione bronchiale<sup>27-29</sup>.

Le linee guida pratiche redatte dal Consortium for Spinal Cord Medicine raccomandano l'uso di mucolitici, per la gestione delle secrezioni, nel caso in cui le altre modalità risultino insufficienti.<sup>29</sup> Queste linee guida suggeriscono inoltre, senza nessun livello di evidenza e senza supporto della letteratura, di utilizzare soluzione salina isotonica per secrezioni dense o disidratate. La British Thoracic Society raccomanda la nebulizzazione di soluzione salina isotonica nei bambini affetti da NMD con secrezioni tenaci nonostante non esistano evidenze a supporto.<sup>30</sup> In questa raccomandazione è inclusa la somministrazione di un broncodilatatore pre-dosato per ridurre al minimo il broncospasmo ed un test iniziale di tolleranza per determinare che il farmaco sia sicuro per il paziente. Tuttavia, le linee guida dell'American College of Chest Physicians' sull'utilizzo di farmaci favorevoli la tosse, specificano, sulla base di un buon livello di evidenze, che questi farmaci non dovrebbero essere prescritti in pazienti affetti da NMD per promuovere la clearance delle vie aeree.<sup>31</sup>

### Raccomandazioni

Le scarse evidenze suggeriscono che i farmaci aerosolici non possono essere raccomandati nei pazienti affetti da NMD o da debolezza della muscolatura respiratoria al fine di migliorare la clearance delle vie aeree.

## Linee guida di pratica clinica AARC: efficacia delle terapie farmacologiche per la disostruzione bronchiale dei pazienti ospedalizzati.

### Pazienti Pediatrici ed Adulti nel Post-operatorio

I pazienti che vengono sottoposti a chirurgia sono a rischio di complicanze polmonari post-operatorie come atelettasie, polmonite, pneumotorace, versamento pleurico, embolia polmonare, ARDS, empiema, esacerbazioni di problematiche polmonari già esistenti ed insufficienza respiratoria.<sup>32,33</sup> Le complicanze post-operatorie fanno parte dei rischi legati alla chirurgia, in particolare alla chirurgia cardio-toracica ed addominale.<sup>33</sup> I pazienti sottoposti a chirurgia toracica hanno una maggior incidenza di complicanze post-operatorie (19-59%) rispetto ai pazienti sottoposti a chirurgia addominale superiore (16-20%) o inferiore (0-5%).<sup>34</sup>

Le atelettasie, comprese quelle sub-cliniche, sono state riportate in più del 90% dei soggetti sottoposti ad anestesia.<sup>35</sup> Le atelettasie possono durare per diversi giorni dopo l'intervento e, oltre a causare ipossiemia, portano ad accumulo delle secrezioni e polmoniti. Le atelettasie possono inoltre peggiorare o innescare un danno polmonare acuto.<sup>35,36</sup> Una delle cause di atelettasie post-operatorie è l'accumulo delle secrezioni che possono ostruire le vie aeree, causando disventilazione a livello distale e portare al collasso alveolare.<sup>37,38</sup> La prescrizione di farmaci mucoattivi è motivata soprattutto dall'accumulo di secrezioni.

In questa revisione sistematica, abbiamo trovato solo 2 studi che si occupano di pazienti nel post-operatorio; entrambi gli studi sono di bassa qualità ed utilizzano N-acetilcisteina.<sup>39,40</sup> L'outcome primario in questi studi è l'incidenza di atelettasie. In un RCT danese, pazienti sottoposti a laparotomia superiore sono stati suddivisi e successivamente confrontati in due gruppi. Al gruppo sperimentale è stato somministrato un ciclo di N-acetilcisteina per via orale in fase pre-operatoria e successivamente N-acetilcisteina intravenosa in fase post-operatoria; al gruppo di controllo è stata somministrata nelle stesse modalità una soluzione salina placebo.<sup>39</sup> Gli autori non hanno trovato differenze significative, tra i due gruppi, sia nella variazione di incidenza di atelettasie sia nella variazione della funzione polmonare. Il secondo report include due studi svolti su soggetti sottoposti a chirurgia addominale.<sup>40</sup> Nel primo studio ai soggetti veniva somministrato o N-acetilcisteina intra-tracheale ogni 2 ore o una soluzione salina placebo. L'incidenza di atelettasie è stata del 45% (9/20) nel gruppo placebo contro il 10% (2/20) nel gruppo di studio. Nel secondo studio è stata messa a confronto la somministrazione di N-acetilcisteina intra-tracheale con la somministrazione di N-acetilcisteina nebulizzata attraverso un sistema respiratorio a pressione positiva intermittente. L'incidenza di atelettasie è stata del 20% (4/20) in entrambi i gruppi. Due studi non-comparativi che somministravano

Table 2. Eventi avversi riportati dai produttori nei foglietti illustrativi per i pazienti trattati con 2 broncodilatatori di uso comune

Reazioni avverse	Reazioni avverse verificate nel > 3% dei soggetti (%)		
	Ipratropio (n = 219)*	Ipratropio + Albuterolo (n = 100)*	Albuterolo (n = 135)†
<b>Sistema nervoso centrale</b>			
Cefalea	6.4	9.0	3
Tremori	ND	ND	20
Nervosismo	ND	ND	4
Vertigini	2.3	4	7
<b>Gastrointestinale</b>			
Nausea	4.1	2	4
<b>Orecchio, naso, e gola</b>			
Bocca secca	3.2	3	ND
Faringite	3.7	4	< 1
Sinusite	2.3	4	ND
<b>Cardiovascolare</b>			
Ipertensione	0.9	4	1
Dolore toracico	3.2	ND	ND
<b>Respiratory</b>			
Tosse	4.6	6	4
Dispnea	9.6	9	ND
Bronchite	14.6	20	4
Broncospasmo	2.3	5	8
Disordini respiratori	ND	4	ND
Infezioni delle vie aeree superiori	13.2	16	ND
<b>General</b>			
Artrite	0.9	3	ND
Dolore	4.1	5	ND
Sintomi para-influenzali	3.7	1	ND
Mal di schiena	3.2	ND	ND

Eventi avversi per l'albuterolo sono riportati in tutti i soggetti. Eventi avversi per l'ipratropio e per la combinazione di albuterolo e ipratropio sono riportati solo per i soggetti con BPCO. Ipratropio è stato somministrato a 500 µg per 3 volte/giorno, e l'albuterolo è stato somministrato a 2.5 mg per 3 volte/giorno.  
\* Dati rilevati dal riferimento 43.  
† Dati rilevati dal riferimento 44.  
ND = nessun dato

N-acetilcisteina nel post-operatorio in pazienti sottoposti a chirurgia toracica; non sono stati inclusi in questa revisione sistematica in quanto non rispettavano i criteri di inclusione.<sup>37,41</sup> In uno dei due studi non si osservano differenze nella variazione dell'incidenza di atelettasie massive post-operatorie tra i pazienti trattati con N-acetilcisteina nebulizzata e quelli non trattati.<sup>37</sup> Nell'altro lavoro, uno studio cross-over nel gruppo di intervento, sottoposto a trattamento con N-acetilcisteina nebulizzata, si osserva la soggettiva percezione di riduzione della viscosità dell'escreato e della difficoltà nell'espettorazione; inoltre si osserva un incremento del peso dell'espessorato e della SpO<sub>2</sub>, rispetto al gruppo di controllo trattato con soluzione salina.<sup>41</sup>

## Raccomandazioni

(1)A causa della scarsità di evidenze, non può essere raccomandato l'utilizzo di mucolitici nel trattamento dell'atelettasia. (2)Non è raccomandata la somministrazione di routine di broncodilatatori nei pazienti post-chirurgici.

### Effetti dannosi fisici ed economici

La mancanza di evidenza a supporto del beneficio di tutti i farmaci somministrati per via aerosolica elencati nella Tabella 1 non implica che il loro utilizzo sia innocuo. Gli effetti collaterali della somministrazione di farmaci o della loro reciproca interazione incidono sulla morbilità e sulla mortalità. In aggiunta, la somministrazione di farmaci che hanno un beneficio scarso o nullo per il paziente contribuiscono al carico economico, aumentando i costi dell'assistenza sanitaria.

Molti degli studi inclusi nella revisione sistematica condotta da Sathe et al.<sup>5</sup> presentavano una scarsa qualità nel riportare il danno come variabile di risultato o non riguardavano le reazioni avverse associate all'intervento. I foglietti illustrativi sono utili e indicano gli effetti indesiderati più comuni e le reazioni avverse. I professionisti sanitari dovrebbero essere consapevoli delle interazioni tra farmaci e valutare anche la possibilità di interrompere la terapia.

Gli effetti collaterali associati all'assunzione di N-acetilcisteina nebulizzata sono nausea, vomito, stomatite, febbre, rinorrea, sonnolenza, oppressione toracica, irritazione bronchiale e, meno frequentemente, broncospasmo in pazienti con storia di asma<sup>4,42</sup>. Il sanguinamento in sede di iniezione in soggetti post-operati è stato riportato come evento avverso in un trial che comparava l'instillazione di N-acetilcisteina per via tracheale con la nebulizzazione di N-acetilcisteina attraverso un dispositivo per la respirazione a pressione positiva intermittente<sup>40</sup>. Questo evento è stato attribuito alla tecnica di somministrazione invasiva piuttosto che al farmaco stesso.

Simili reazioni avverse sono riportate in letteratura e dalle aziende produttrici per albuterolo e ipratropio. La Tabella 2 riporta gli effetti avversi riportati dai produttori nel foglietto illustrativo. Gli effetti collaterali meno comuni riportati in associazione all'utilizzo di ipratropio bromuro includono: tachicardia, cardiopalmo, dolore oculare, infezioni del tratto urinario e ritenzione urinaria. Poiché l'ipratropio bromuro è un farmaco anticolinergico, non è raccomandato in pazienti con glaucoma ad angolo chiuso, ipertrofia prostatica o sclerosi del collo vescicale<sup>43</sup>. Anche se il tasso

di incidenza non è riportato, il produttore segnala per l'utilizzo di soluzioni per via inalatoria di albuterolo reazioni avverse come orticaria, angioedema, rash cutaneo, broncospasmo, raucedine, edema orofaringeo, fibrillazione atriale, tachicardia sopraventricolare ed extrasistole. Dosi ripetute di questo farmaco sono associate alla diminuzione di potassio sierico<sup>44</sup>.

Anche se la soluzione salina ipertonica è raccomandata per pazienti con Fibrosi Cistica, non esistono studi che ne dimostrino l'efficacia in altre popolazioni di pazienti ospedalizzati. Ricerche indicano che un singolo trattamento con soluzione ipertonica (la maggior parte degli studi ha utilizzato una concentrazione al 3%) può indurre broncospasmo; ridurre significativamente FEV1 (>20%) e la SpO2; aumentare la permeabilità vascolare, l'adesione neutrofila e la secrezione ghiandolare (infiammazione neurogenica) sia in tessuti polmonari normali che patologici<sup>45-48</sup>. Questi effetti possono presentarsi nonostante una premedicazione con  $\beta_2$  agonisti<sup>46-52</sup>. I criteri di sicurezza per la somministrazione di anche un solo trattamento con soluzione salina ipertonica dipendono dalla premedicazione con  $\beta_2$  agonisti, dalla funzione polmonare di base, dal precedente sovrautilizzo di  $\beta_2$  agonisti, dall'output del nebulizzatore, dalla concentrazione salina e dalla durata e frequenza del trattamento<sup>47,48</sup>. La premedicazione con broncodilatatori prima della somministrazione di un mucolitico richiede tempo e la letteratura non fornisce sufficienti informazioni per stabilire la sicurezza, la stabilità e l'efficacia nel combinare entrambi gli agenti farmacologici<sup>53</sup>. Le evidenze suggeriscono che ci sono possibilità di contenere il costo legato alla cura senza incorrere in conseguenze avverse per la salute<sup>54</sup>. L'utilizzo di percorsi di cura, linee guida e/o protocolli offrono la possibilità ai sanitari di ridurre l'utilizzo di risorse non necessarie e di migliorare il valore della cura fornita facendo combaciare la terapia con i bisogni del paziente. Quando vengono utilizzate linee guida, protocolli o percorsi di cura, si impiegano strumenti che stabiliscono raccomandazioni sull'inizio, la titolazione, la valutazione e l'interruzione dei farmaci. Nella valutazione dell'impatto di linee guida nazionali per il trattamento di pazienti ospedalizzati affetti da bronchiolite, McCulloh et al<sup>55</sup> riportano i risultati dopo l'inserimento di linee guida internazionali per la bronchiolite in due centri medici universitari. Un minor numero di bambini ha ricevuto la somministrazione di adrenalina racemica (17.8% vs 12.2%,  $P = .006$ ) o di salbutamolo (81.6% vs 72.6%,  $P < .001$ ), e il salbutamolo è stato sospeso più frequentemente dopo l'introduzione delle linee guida (28.6% vs 78.9%,  $P < .001$ ). Il ricorso a corticosteroidi nei bambini senza storia di asma è stato ridotto seguendo

## Linee guida di pratica clinica AARC: efficacia delle terapie farmacologiche per la disostruzione bronchiale dei pazienti ospedalizzati.

le linee guida (26.5% vs 17.5%,  $P < .001$ ).<sup>55</sup> L'utilizzo di questi strumenti migliora il rapporto costo/beneficio e la gestione delle cure indirizzando gli interventi terapeutici ai pazienti che possono maggiormente beneficiarne.

### Discussione

Nonostante sia stato affermato che l'assenza di evidenza non equivalga all'assenza di efficacia, anche gli studi meno rigorosi inclusi in questa revisione sistematica non supportano l'utilizzo di broncodilatatori o di farmaci mucoattivi nel trattamento o nella prevenzione di complicanze polmonari in pazienti adulti o pediatrici ospedalizzati non affetti da Fibrosi Cistica. Anche se sarebbe interessante estrapolare alcuni trattamenti mucoattivi efficaci nei pazienti con Fibrosi Cistica per applicarli nella promozione della disostruzione bronchiale in pazienti non affetti da questa patologia, ad oggi sembra che questo processo sia infruttuoso e, in molti casi, dannoso. Tutti i professionisti sanitari sono consapevoli del criterio fondamentale del "primum non nocere". Il danno può avvenire in diverse forme, tra cui il danno fisico, lo spreco di risorse come tempo e denaro, e il danno intellettuale, in cui l'esperienza prevale sull'evidenza clinica. Crediamo fermamente che queste considerazioni dovrebbero stimolare un agire clinico basato sull'evidenza nella gestione delle problematiche respiratorie.

Questo non per suggerire che non esiste valenza nell'utilizzo efficace di farmaci mucoattivi per migliorare la disostruzione bronchiale e per prevenire complicanze come l'atelettasia. Tuttavia, quello che manca sono RCT ben disegnati, appropriatamente monitorati e con misure di outcome di rilevanza clinica sia per farmaci mucoattivi esistenti che di nuova generazione, utilizzati da soli o combinati con altri dispositivi per la disostruzione bronchiale.

### Implicazioni e suggerimenti per le future ricerche

In teoria, l'impiego di farmaci per migliorare la disostruzione bronchiale dovrebbe essere una pratica accettabile. Tuttavia, le evidenze a supporto dell'usuale pratica clinica sono eccezionalmente limitate<sup>5</sup>.

I Beta-agonisti possono aumentare la frequenza di battito cardiaco in soggetti sani, ma l'impatto nella clearance delle secrezioni in soggetti con malattia polmonare non è significativo<sup>56,57</sup>. Come agenti mucoregolatori, i farmaci anticolinergici possono ridurre la produzione del muco, ma le evidenze non dimostrano miglioramenti nella clearance in pazienti con o senza malattie polmonari<sup>13</sup>. Alcuni farmaci mucoattivi migliorano la clearance quando impiegati nel

trattamento di pazienti affetti da Fibrosi Cistica, ma le evidenze non supportano l'utilizzo di questi farmaci per pazienti con patologia polmonare non correlata a Fibrosi Cistica<sup>58-61</sup>. Nuove terapie per migliorare la clearance delle secrezioni in casi eccezionali, come ustioni e lesioni da inalazione, si sono dimostrate promettenti, ma il numero di evidenze è piccolo e sono necessari maggiori studi prima di fornire raccomandazioni definitive<sup>7</sup>.

La mancanza di evidenze di alto livello ha un impatto significativo nella capacità del fisioterapista respiratorio di consigliare o meno l'utilizzo di farmaci per via inalatoria per il miglioramento della clearance delle secrezioni. La scelta terapeutica dovrebbe basarsi sui bisogni del singolo paziente, sulla risposta alla terapia e sui potenziali danni. Ulteriori indagini dovrebbero essere disegnate con speciale riguardo alle caratteristiche della popolazione, alle misure di outcome e alle modalità di intervento<sup>62,63</sup>.

### RINGRAZIAMENTI

Ringraziamo per il significativo contributo Sign.na Nila Sathe, Ms Shanthi Krishnaswami, Sign.na Cathy Ficzere, Dott. Jeff Andrews, e Dott.ssa Melissa McPheeters (Vanderbilt Evidence-based Practice Center, Nashville, Tennessee); Dott. Dean Hess (Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts); e Sign.re Richard Branson (University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, Ohio).

## Linee guida di pratica clinica AARC: efficacia delle terapie farmacologiche per la disostruzione bronchiale dei pazienti ospedalizzati.

### REFERENCES

1. Foster WM. Mucociliary transport and cough in humans. *Pulm Pharmacol Ther* 2002;15(3):277-282.
2. Zaugg M, Lucchinetti E. Respiratory function in the elderly. *Anesthesiol Clin North America* 2000;18(1):47-58.
3. Hernandez ML, Harris B, Lay JC, Bromberg PA, Diaz-Sanchez D, Devlin RB, et al. Comparative airway inflammatory response of normal volunteers to ozone and lipopolysaccharide challenge. *Inhal Toxicol* 2010;22(8):648-656.
4. Rogers DF. Mucoactive agents for airway mucus hypersecretory diseases. *Respir Care* 2007;52(9):1176-1193; discussion 1193-1197.
5. Sathe NA, Krishnaswami S, Andrews J, Ficzer C, McPheeters ML. Pharmacologic agents that promote airway clearance in hospitalized patients: a systematic review. *Respir Care* 2015;60(7):1061-1070.
6. Strickland SL, Rubin BK, Drescher GS, Haas CF, O'Malley CA, Volsko TA, et al. AARC Clinical Practice Guideline: effectiveness of nonpharmacologic airway clearance therapies in hospitalized patients. *Respir Care* 2013;58(12):2187-2193.
7. Flume PA, Robinson KA, O'Sullivan BP, Finder JD, Vender RL, Willey-Courand DB, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: airway clearance therapies. *Respir Care* 2009;54(4):522-537.
8. Park GY, Park JW, Jeong DH, Jeong SH. Prolonged airway and systemic inflammatory reactions after smoke inhalation. *Chest* 2003;123(2):475-480.
9. Zorc JJ, Hall CB. Bronchiolitis: recent evidence on diagnosis and management. *Pediatrics* 2010;125(2):342-349.
10. Maselli R, Paciocco G. Asthma: pathophysiology of the bronchial obstruction. *Allergy* 2000;55(Suppl 61):49-51.
11. Milne S, King GG. Advanced imaging in COPD: insights into pulmonary pathophysiology. *J Thorac Dis* 2014;6(11):1570-1585.
12. Rubin BK. The pharmacologic approach to airway clearance: mucoactive agents. *Paediatr Respir Rev* 2006;7(Suppl 1):S215-S219.
13. Desai MH, Mlcak R, Richardson J, Nichols R, Herndon DN. Reduction in mortality in pediatric patients with inhalation injury with aerosolized heparin/N-acetylcysteine therapy. *J Burn Care Rehabil* 1998;19(3):210-212.
14. Pulle DF, Glass P, Dulfano MJ. A controlled study of the safety and efficacy of acetylcysteine-isoproterenol combination. *Curr Ther Res Clin Exp* 1970;12(8):485-492.
15. Pasteur MC, Bilton D, Hill AT. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. *Thorax* 2010;65(Suppl 1):i1-i58.
16. Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE, Hanania NA, Criner G, van der Molen T, et al. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann Int Med* 2011;155(3):179-191.
17. Bye PT, Lau EM, Elkins MR. Pharmacologic airway clearance strategies in bronchiectasis. *Eur Respir Monogr* 2011;52:239-247.
18. Haas CF, Loik PS, Gay SE. Airway clearance applications in the elderly and in patients with neurologic or neuromuscular compromise. *Respir Care* 2007;52(10):1362-1381; discussion 1381.
19. McCool FD. Global physiology and pathophysiology of cough. *Chest* 2006;129(1 Suppl):48S-53S.
20. Boitano LJ. Management of airway clearance in neuromuscular disease. *Respir Care* 2006;51(8):913-22; discussion 922-924.
21. Berly M, Shem K. Respiratory management during the first five days after spinal cord injury. *J Spinal Cord Med* 2007;30(4):309-318.
22. Arora S, Flower O, Murray NP, Lee BB. Respiratory care of patients with cervical spinal cord injury: a review. *Crit Care Resusc* 2012;14(1):64-73.
23. Finder JD. A 2009 perspective on the 2004 American Thoracic Society Statement, "respiratory care of the patient with Duchenne muscular dystrophy. *Pediatrics* 2009;123(Suppl 4):S239-S241.
24. Livraghi A, Randell SH. Cystic fibrosis and other respiratory diseases of impaired mucus clearance. *Toxicol Pathol* 2007;35(1):116-129.
25. Fahy JV, Dickey BF. Airway mucus function and dysfunction. *NEJM* 2010;363(23):2233-2247.
26. Oberwaldner B. Physiotherapy for airway clearance in paediatrics. *Eur Respir J* 2000;15(1):196-204.
27. Finder JD, Birnkrant D, Carl J, Farber HJ, Gozal D, Iannaccone ST, et al. Respiratory care of the patient with Duchenne muscular dystrophy. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(4):456-465.
28. Miller RG, Jackson CE, Kasarskis EJ, England JD, Forshew D, Johnston W, et al. Practice parameter update: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: drug, nutritional, and respiratory therapies (an evidence-based review). *Neurology* 2009;73(15):1218-1226.
29. Birnkrant DJ, Bushby KM, Amin RS, Bach JR, Benditt JO, Eagle M, et al. The respiratory management of patients with Duchenne muscular dystrophy: a DMD care considerations working group specialty article. *Pediatr Pulmonol* 2010;45(8):739-748.
30. Bott J, Blumenthal S, Buxton M, Ellum S, Falconer C, Garrod R, et al. Guidelines for the physiotherapy management of the adult, medical, spontaneously breathing patient. *Thorax* 2009;64(Suppl 1):i1-i51.
31. Bolser DC. Cough suppressant and pharmacologic protussive therapy. *Chest* 2006;129(1 Suppl):238S-249S.
32. Sabaté S, Mazo V, Canet J. Predicting postoperative pulmonary complications: implications for outcomes and cost. *Curr Opin Anaesthesiol* 2014;27(2):201-209.
33. Shander A, Fleisher LA, Barie PS, Bigatello LM, Sladen RN, Watson CB. Clinical and economic burden of postoperative pulmonary complications: patient safety summit on definition, risk-reducing interventions, and prevention strategies. *Crit Care Med* 2011;39(9):2163-2172.
34. Sachdev G, Napolitano LM. Postoperative pulmonary complications: pneumonia and acute respiratory failure. *Surg Clin North Am* 2012;92(2):321-344.
35. Hedenstierna G, Edmark L. Mechanisms of atelectasis in the perioperative period. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2010;24(2):157-169.
36. Muders T, Wrigge H. New insights into experimental evidence on atelectasis and causes of lung injury. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2010;24(2):171-182.
37. Silvola HJ, Salonen I, Tala P. Acetylcysteine inhalations and postoperative atelectasis in thoracic surgery. *Ann Chir Gynaecol Fenn* 1967;56(2):233-236.
38. Kreider ME, Lipson DA. Bronchoscopy for atelectasis in the ICU: a case report and review of the literature. *Chest* 2003;124(1):344-350.
39. Jepsen S, Klaerke A, Nielsen PH, Nielsen ST, Simonsen O. Systemic administration of N-acetylcysteine has no effect on postoperative lung function following elective upper laparotomy in lung healthy patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 1989;33(3):219-222.
40. Thomas PA, Lynch RE, Merrigan EH. Prevention of postoperative pulmonary atelectasis: review of 215 cases and evaluation of acetylcysteine. *Am Surgeon* 1966;32(5):301-307.
41. Gallon AM. Evaluation of nebulized acetylcysteine and normal saline in the treatment of sputum retention following thoracotomy. *Thorax* 1996;51(4):429-432.



## Linee guida di pratica clinica AARC: efficacia delle terapie farmacologiche per la disostruzione bronchiale dei pazienti ospedalizzati.

42. Acetylcysteine: package insert and label information. <http://druginserts.com/lib/rx/meds/acetylcysteine-7>. Accessed January 25, 2015.
43. Ipratropium bromide inhalation solution 0.02% package insert. Columbia, SC: Ritedose Pharmaceuticals; 2013.
44. Albuterol sulfate inhalation solution 0.5% package insert. Tampa, FL: Bausch & Lomb; 2013.
45. Umeno E, McDonald DM, Nadel JA. Hypertonic saline increases vascular permeability in the rat trachea by producing neurogenic inflammation. *J Clin Invest* 1990;85(6):1905-1908.
46. Taube C, Holz O, Mücke M, Jörres RA, Magnussen H. Airway response to inhaled hypertonic saline in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(10):1810-1815.
47. Pizzichini E, Pizzichini MM, Leigh R, Djukanović R, Sterk PJ. Safety of sputum induction. *Eur Respir J* 2002;20(37 Suppl):9s-18s.
48. Ryttilä PH, Lindqvist AE, Laitinen LA. Safety of sputum induction in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2000;15(6):1116-1119.
49. Wong HH, Fahy JV. Safety of one method of sputum induction in asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156(1):299-303.
50. Hunter CJ, Ward R, Woltmann G, Wardlaw AJ, Pavord ID. The safety and success rate of sputum induction using a low output ultrasonic nebuliser. *Respir Med* 1999;93(5):345-348.
51. Pizzichini MM, Pizzichini E, Clelland L, Efthimiadis A, Mahony J, Dolovich J, Hargreave FE. Sputum in severe exacerbations of asthma: kinetics of inflammatory indices after prednisone treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155(5):1501-1508.
52. Vlachos-Mayer H, Leigh R, Sharon RF, Hussack P, Hargreave FE. Success and safety of sputum induction in the clinical setting. *Eur Respir J* 2000;16(5):997-1000.
53. Burchett DK, Darko W, Zahra J, Noviasky J, Probst L, Smith A. Mixing and compatibility guide for commonly aerosolized medications. *Am J Health Syst Pharm* 2010;73(3):227-230.
54. Orszag PR, Ellis P. Addressing rising health care costs—a view from the Congressional Budget Office. *N Engl J Med* 2007;357(19):1885-1887.
55. McCulloh RJ, Smitherman SE, Koehn KL, Alverson BK. Assessing the impact of national guidelines on the management of children hospitalized for acute bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 2014;49(7):688-694.
56. Rubin BK. Mucus, phlegm, and sputum in cystic fibrosis. *Respir Care* 2009;54(6):726-732; discussion 732.
57. Restrepo RD. Inhaled adrenergics and anticholinergics in obstructive lung disease: do they enhance mucociliary clearance? *Respir Care* 2007;52(9):1159-1173; discussion 1173-1175.
58. Rubin BK. Mucolytics, expectorants, and mucokinetic medications. *Respir Care* 2007;52(7):859-865.
59. Rubin BK. Pediatric aerosol therapy: new devices and new drugs. *Respir Care* 2011;56(9):1411-1421; discussion 1421-1423.
60. Judson MA, Chaudhry H, Compa DR, O'Donnell AE. A Delphi study of pharmacotherapy for non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am J Med Sci* 2014;348(5):387-393.
61. Hart A, Sugumark K, Milan SJ, Fowler SJ, Crossingham I. Inhaled hyperosmolar agents for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;5:CD002996.
62. Rubin BK. Designing clinical trials to evaluate mucus clearance therapy. *Respir Care* 2007;52(10):1348-1358; discussion 1358-1361.
63. Donaldson SH, Corcoran TE, Laube BL, Bennett WD. Mucociliary clearance as an outcome measure for cystic fibrosis clinical research. *Proc Am Thorac Soc* 2007;4(4):399-405.