

**Universitatea de Medicină și Farmacie  
Craiova**

**TEZĂ DE DOCTORAT  
-REZUMAT-**

**EPIDEMIOLOGIA BPOC LA PACIENTUL NEFUMĂTOR**

**Conducător Științific  
Prof. Dr. Valentin Cîrlig**

**Student doctorand:  
Dr. Mincu Bogdan**

Craiova  
2014

## Cuprins

1. BPOC LA PACIENTUL NEFUMĂTOR .....	3
2. EPIDEMIOLOGIA BPOC ÎN LUME.....	4
3. EPIDEMIOLOGIA BPOC ÎN ROMÂNIA.....	5
4. RATIONAMENTUL STUDIULUI .....	6
5. MATERIALE ȘI METODĂ.....	7
6. REZULTATE ȘI DISCUȚII .....	7
7. CONCLUZII .....	9
8. RECOMANDĂRI.....	10
BIBLIOGRAFIE .....	11

**Cuvinte cheie:** epidemiologie, BPOC, nefumător, date demografice, județul Vâlcea, ambulatoriu, spirometrie, biomasă, expunere ocupațională, profil terapeutic, calitatea vieții.

## 1. BPOC LA PACIENTUL NEFUMĂTOR

BPOC este actualmente a 5-a cauza de mortalitate și morbiditate în țările industrializate. Costul ei social și economic este substanțial, boala traducându-se la nivel personal prin suferința cronică a pacientului iar la nivel macroeconomic prin costuri foarte mari. În UE, BPOC reprezintă principala cauză de morbiditate și mortalitate prin boala respiratorie, fiind responsabilă pentru 8% din decesele prin boli respiratorii [1] însă și aceste cifre par a fi o subestimare în condițiile în care în doar 21% și 45,5% din pacienții danezi cu BPOC stad IV GOLD a fost raportată BPOC drept cauză morții respectiv a existat o menționare a BPOC în certificatul de deces. [2]

În țara noastră, o serie de studii efectuate în jurul anilor '70 arată că frecvența BPOC a fost în continuă creștere. Un studiu mai recent (Șt.Dutu și colab, 1996) arată o prevalență a tulburărilor obstructive ale ventilației de 9,99%. În 1998, prevalența BPOC a fost estimată la 4,6% pentru bărbați și 2,3% pentru femei în mediul rural. Mortalitatea generală prin BPOC în România a fost estimată în 1998 la 20 la 100000 pentru bărbați și 5 la 100000 pentru femei.

Deși BPOC este cauzată în cea mai mare parte de fumatul de țigarete, numai 15% din fumatori dezvoltă obstrucție bronșică și BPOC, sugerând astfel că există și alți factori implicați în etiopatogenia bolii [3]. Studiile epidemiologice arată că 5-12% din pacienții diagnosticați cu BPOC nu au fumat niciodată și există dovezi ale creșterii incidenței odată cu vârsta [4]. Pacienții sunt în general femei în vârstă și boala se asociază cu venituri scăzute [5].

Infecțiile cailor respiratorii inferioare în copilărie sunt, în mod uzual, privite ca un factor de risc pentru BPOC. Având în vedere că maturizarea pulmonară și alveolara continuă la începutul copilăriei, este plauzibil ca infecțiile de tract respirator inferior din timpul copilăriei să producă injurii permanente sau deteriorări ale maturizării pulmonare.

Copii expuși la fumat matern au risc crescut de infecții de cai respiratorii Inferioare și astm, având volumele și fluxurile expiratorii scăzute. A fost raportată asocierea dintre fumatul matern și reducerea VEMS la adult, fără a fi influențat de statutul personal de fumător<sup>[34]</sup>.

Asocierea dintre BPOC și poluarea atmosferică este clară [6] și biologic plauzibilă [7]. Multe studii au confirmat un exces al deceselor cardiopulmonare înregistrat odată cu creșterea măsurătorilor obiective ale poluării atmosferice [8] sau cu expunerea prin proximitatea reședinței la autostrăzi aglomerate.

Expunerea ocupațională la diverse noxe respiratorii a fost luată în considerare în multe din studiile recente însă rezultatele au fost de cele mai multe ori neconcludente. Cu toate acestea, în ultimii ani, există un consens în privința riscului expunerii profesionale la praf [9] [10]. În studiile longitudinale efectuate asupra componentei

ocupaționale, declinul VEMS a fost asociat cu expunerea la gaze și vapori și cuantificat în jurul valorii de 7-8 ml/an [11, 12].

În studiul NHANES III, Behrendt [13] a identificat câteva ocupații asociate cu prevalențe crescute la BPOC: manufacturile de plastic, textile, cauciuc și pielărie, lucrătorii în transporturi auto, industria alimentară, reparațiile auto și unele servicii personale precum cele de înfrumusețare [14]. În acest studiu, proporția pacienților cu BPOC ocupațional a fost de 19% la nivelul întregului lot și de 31% la nefumători. Creșterea prevalenței BPOC a fost semnalată și în ocupații asociate cu expunere la gaze de eșapament și alte gaze sau vapori iritanți [15].

Folosirea de biomasă pentru producerea energiei termice se asociază cu deteriorări ale funcției pulmonare. Reduceri ușoare spre moderate ale VEMS și VEMS/CV au fost observate, în mai multe studii longitudinale [16] la pacienții expuși la poluare interioară cu fum de biomasa. Alte studii caz-control efectuate în spital au confirmat că persoanele expuse la produși de ardere ai biomasei au risc crescut de a face boli obstructive, cu reducere semnificativă a VEMS și VEMS/CV.

Statutul socioeconomic este dovedit a avea o corelație semnificativă cu funcția pulmonară chiar și după ajustarea statutului de fumător, expunerii ocupaționale și originii etnice [17]. Magnitudinea acestui efect al statutului socioeconomic, deși variabilă, se situează, în medie, în jurul valorii de 300ml VEMS la bărbat și 200ml VEMS la femeie. Din aceste motive, statutul socioeconomic trebuie tratat ca un factor de risc important pentru BPOC [18].

Un factor de risc, independent de statutul de fumător sau nu, este deficitul de alfa 1 antitripsina (AAT). Deficitul de AAT este singurul factor de risc genetic cunoscut pentru BPOC. Este responsabil pentru aproximativ 1% din toate cazurile de BPOC din SUA. AAT este un inhibitor al proteazei produs de către ficat a cărui principală acțiune este aceea de a inhiba neutrofil-elastaza din plămân. Deficitul sever de AAT duce la emfizem prematur la o vârstă medie de 53 de ani la nefumători și 40 de ani la fumători.

Dieta este un factor de risc potențial modificabil pentru deteriorarea funcției pulmonare. Studiile disponibile sugerează că un aport dietar crescut de antioxidanți, în special de vitamina C, protejează plămânul în BPOC [19], deși suplimentarea cu vitamine antioxidante nu pare să aibă același efect. [20].

## 2. EPIDEMIOLOGIA BPOC ÎN LUME

În ceea ce privește epidemiologia bolii, prevalența acesteia la nivel mondial este în mare parte necunoscută însă estimările curente variază între 7-19%. Cel mai recent studiu sugerează o prevalență globală de 10,1% (10). La bărbați, prevalența este de 11,8% iar la femei 8,5%. Aceste numere variază în diferitele regiuni ale lumii. Capetown, Africa de Sud are cea mai înaltă prevalență a BPOC – 22,2% la bărbați și 16,7% la femei.

La polul opus, Hanovra, Germania, are incidenta cea mai mică – numai 8,6% la bărbați și 3,5% la femei. Cu toate acestea, aceste cifre se consideră a subestima adevărata prevalența a bolii deoarece după cum se știe, BPOC este o boală subdiagnosticată și subtratată. Mai mult de atât, prevalența bolii la femei este în creștere, tinzând să egaleze prevalența bolii la bărbat.

Rata mortalității absolute variază și ea la fel de mult, extremele fiind România cu mai mult de 400 de morți la 100.000 de bărbați cu vârste cuprinse între 65-74 de ani și Japonia cu mai puțin de 100 de morți la 100.000 de locuitori. În SUA, BPOC este a 4-a cauză de mortalitate.

Y. Zhou, în articolul „COPD în Chinese nonsmokers” publicat în *European Respiratory Journal* vol 33 nr. 3, articol care analizează porțiunea de nefumători din studiul CESCOPD (Chinese epidemiological Survey of COPD), găsește o prevalență de 5,2% a BPOC în populația nefumătoare [21]. De asemenea C. Behrendt găsește o prevalență de 6,6% a BPOC la nefumători. [13].

În paralel cu creșteri ale morbidității și mortalității, s-a observat și o creștere dramatică a costurilor asociate bolii. În 2002, Statele Unite ale Americii au cheltuit 32.1 miliarde de dolari. 18 miliarde au reprezentat cheltuieli directe cu boala iar 14.1 miliarde au reprezentat costurile indirecte ale morbidității și mortalității premature. Cheltuielile Medicare<sup>1</sup> pentru beneficiarii cu BPOC au fost de aproape 2.5 ori mai mari decât cheltuielile cu toți ceilalți pacienți. Am ales prezentarea statisticilor efectuate în SUA deoarece costul în alte regiuni ale lumii depinde de modul în care sunt furnizate serviciile de sănătate și de calitatea acestora. Nu poate fi negată însă o relație de proporționalitate directă între severitatea BPOC și costul asociat managementului acesteia.

### 3. EPIDEMIOLOGIA BPOC ÎN ROMÂNIA

În România, problema BPOC a fost, o perioadă destul de lungă, ignorată de autoritățile de sănătate publică. Fiind o boală relativ greu de definit, dar mai ales de diagnosticat în condițiile în care dotarea cu spirometre a cabinetelor de pneumologie a fost suboptimală, BPOC a rămas subdiagnosticată și subtratată. Datele epidemiologice referitoare la boală sunt relativ puține, ea neafându-se în atenția cercetătorilor din România până în perioadă recentă.

Cel mai vechi studiu de epidemiologie a bolilor obstructive în România datează din 1996, fiind efectuat de Ștefan Duțu și colaboratorii săi, asupra unui număr de 3002 persoane. Acest studiu a relevat o prevalență a BPOC de numai 2,06%, a bronșitei cronice de 10,06% și a tulburărilor obstructive ale ventilației de 9,99%. Aceste cifre apar în contextul în care, definiția bolii este destul de diferită de cea actuală iar etiopatogenia bolii este mai puțin înțeleasă decât în ziua de azi. Ne așteptăm ca această estimare a

---

<sup>1</sup> Sistemul național de asigurări de sănătate al SUA, administrat de guvernul federal.

prevalenței BPOC să scape multe din cazurile pe care le-am diagnosticat după definiția actuală GOLD.

În 1998, într-un nou studiu, se observa o prevalență a bolii de 2.3% la femei și 4.6% la bărbat, creșterea acestor cifre reflectând mai mult ca sigur adoptarea de noi conduite diagnostice în privința bolii. [22] Mortalitatea atribuită BPOC în această perioadă este de patru ori mai mare la bărbat decât la femeie (20‰ respectiv 5‰)

În 2011 este publicat un nou studiu asupra bolilor respiratorii cronice [23], efectuat asupra unui eșantion de 1214 subiecți. Din aceștia, 560 de subiecți aparțin categoriei „probabil bolnavi”. Aceștia sunt predominant de sex masculin, provin mai frecvent din mediul urban și sunt mai degrabă cu studii superioare (14.46%) decât fără studii (2.67%). Remarcabil este faptul că un procent semnificativ, de 34.29% din aceștia sunt nefumători.

Acest studiu cuantifică, printre altele, și statutul de fumător al celor intervievați, demonstrând o prevalență a fumatului superioară datelor oferite anterior de instituțiile publice. Astfel, avem de a face cu o prevalență de 44.1% la bărbat și 22.6% la femeie. Din categoria subiecților „probabil bolnavi” 65.7% sunt fumători. Prevalența bronșitei cronice în acest studiu este de 8.15%, mai mare la bărbați (8.7%) decât la femei (7.7%), fiind apropiată de media europeană raportată în metaanaliza lui Halbert [24] de 6.4%.

O analiză din 2004 arată că BPOC în România este a doua cea mai scumpă boală care are ca factor de risc fumatul de țigăre, după bolile cerebrovasculare. [25] O mare parte din aceste costuri sunt date de exacerbările BPOC care apar, în 75% din cazuri la fumători, majoritatea exacerbărilor apărând la pacienții de sex masculin (72.5%) [26] Durata spitalizării la acești pacienți este în medie de 17 zile, semnificativ mai lungă decât în țări precum SUA (6 zile) sau Spania (11 zile), pacienții fiind spitalizați inclusiv în stadiile I și II ale bolii, stadii care, teoretic, pot fi manageriate în ambulatoriul de pneumologie. Costul mediu per spitalizare rămâne sub costul mediu european, fiind de aproximativ 700 de euro.

## II. PARTEA SPECIALĂ

### 4. RATIONAMENTUL STUDIULUI

Incriminarea fumatului ca factor de risc exclusiv pentru apariția bolii, chiar dacă este mai ușor de cuantificat, exclude date importante despre boală care pot parveni din comparațiile făcute între rezultatele diferite care pot fi date de expunerea la poluanți atmosferici diferiți. Analiza mai multor factori de risc în cazul unei boli incomplet înțelese cum este BPOC poate duce la descoperirea unor modalități noi de intervenție epidemiologică sau terapeutică asupra bolii.

Obiectivul primar al acestui studiu este de a determina diferențele clinice și epidemiologice între BPOC apărută la persoane actualmente nefumătoare, în special

compararea datelor de la pacienti cu diagnostic cert de BPOC in functie de statutul de niciodata fumator sau de fost fumator. Obiectivul secundar al studiului este de a evalua impactul terapiei bronhodilatatoare asupra evolutiei bolii pe perioada urmaririi raportata la functia respiratorie a pacientilor si calitatea vietii acestora.

## 5. MATERIALE ȘI METODĂ

Am ales sa efectuez un studiu observational, prospectiv, pe o durata de 6 luni, asupra pacientilor cu BPOC nefumatori care s-au prezentat in perioada 2007-2010 la Dispensarul de Pneumologie Râmnicu Vâlcea. Au fost inclusi pacienti cu diagnostic anterior de BPOC carora li s-a facut o spirometrie post bronhodilatatie pentru confirmarea diagnosticului si au completat un chestionar CAT, acestia fiind apoi chemati la control dupa 3 si apoi 6 luni. La controlul efectuat la 6 luni s-a efectuat o spirometrie de control, urmata de inca o evaluarea a calitatii vietii prin intermediul chestionarului CAT.

Pacienții înrolați în studiu au fost împărțiți în două loturi – unul al pacienților care nu au fumat niciodată, în număr de 169 de persoane, și un lot de pacienți cu istoric de cel puțin 100 de țigarete fumate, dar care sistaseră fumatul cu cel puțin 6 luni înaintea înrolării în studiu.

## 6. REZULTATE ȘI DISCUȚII

Vârsta mediana a celor 398 de pacienti a fost de 67 de ani, avand o deviatie standard de 9.032 ani. Vârsta maxima a fost de 88 de ani. Vârsta medie a nefumătorilor este de 69 de ani pe cand cea a foștilor fumători este de 65.84(tabelul 2).

La nivelul întregii baze de date, se observa predominanta neta a sexului masculin, barbatii reprezentand 68.8% din totalul pacientilor(n=274). Diferentele dintre cele doua sexe devin mai pronuntate in cazul fostilor fumatori – unde doar 27.9% sunt femeii (n=64) si se estompeaza in cazul nefumatorilor, acolo unde 35.5% din pacienti sunt femeii(n=60).

În cazul pacienților studiați, se observă o distribuție predominant rurală a cazurilor. 62.1% (n=105) din cazurile la nefumători și 59.8%(n=137) din cazurile apărute la foști fumători au ca reședință mediul rural. (tabelul 6).

Raportul dintre sexe în funcție de mediul de reședință pentru lotul A este de 1.9:1 în favoarea bărbaților din mediul rural și 1.7:1 în favoarea acestora în mediul urban. În cazul lotului B, sex-ratio este 2.3:1 în favoarea bărbaților din mediul rural și 3.1:1 în favoarea pacienților de sex masculine din mediul urban.

La nivelul întregului lot, aproape jumătate din pacienți (49.2%, n=196) erau absolvenți de gimnaziu și doar 7%(n=28) aveau studii superioare. Observăm astfel că nivelul educațional al pacienților studiați este unul scăzut, în concordanță cu literatura de specialitate.

Comorbiditățile apar la 53% din foștii fumători, afectând cel mai frecvent aparatul cardiovascular (32.3% din pacienți). La pacienții care nu au fumat niciodată, observăm un procent semnificativ crescut al celor care au patologii asociate BPOC în momentul diagnosticului – 63.9%, aparatul cardiovascular fiind afectat în 50.9% din cazuri.

Majoritatea cazurilor (80%) sunt diagnosticate în stadiile II (44%) și III (36%). Chiar dacă este oarecum îmbucurător procentul relativ redus al pacienților cu în stadii foarte severe ale bolii (7%), trebuie observat și numărul relativ redus al pacienților diagnosticați în stadii incipiente – doar 13% (n=50).

Expunerea ocupațională la noxe respiratorii s-a regăsit în ambele loturi în procent egal – 60%, reprezentând un număr de 101 pacienți care nu au fumat niciodată și 137 de foști fumători. La pacienții nefumători, expunerea profesională la noxe se transpune prin creșterea procentului de cazuri grave. Dacă la pacienții nefumători și fără expunere profesională, procentul de pacienți foarte severi – în stadiul IV GOLD – este de doar 6%, acesta crește la 14% odată cu apariția expunerii profesionale.

În ceea ce privește expunerea la produși de ardere ai combustibililor fosili se observă o pondere mai mare a femeilor cu expunere la fum de biomasă în lotul pacienților niciodată fumători față de pacienții foști fumători. 38.2% (n=44) din pacienții care nu au fumat niciodată și aveau expunere la produși de ardere ai biomasei la domiciliu erau de gen feminin pe când doar 30.9% (n=48) din pacienții foști fumători erau femei. Din femeile nefumătoare, doar 26.6% aveau încălzire centralizată, procent asemănător cu cel al femeilor care fumaseră țigarete în trecut (25%). Bărbații nefumători aveau încălzire de la rețeaua de termoficare în 34.8% din cazuri (n=38) procent asemănător celui înregistrat în cazul foștilor fumători (35.1%).

La nivelul întregii baze de date se observă că femeile au un VEMS median de 55.36% din valoarea prezisă conform formulelor NHANES III. Această valoare este superioară bolnavilor de sex masculin al căror VEMS se ridică doar la 51.9% din prezis. Bărbații sunt diagnosticați la valori mai mici ale VEMS decât femeile, iar dacă am compara persoanele care nu au fumat niciodată cu foștii fumători observăm că aceștia au valori mai reduse, indiferent de lotul din care fac parte. Diferența este de aproximativ șapte procente din valoarea prezisă.

În momentul controlului de 6 luni, observăm îmbunătățiri ale VEMS indiferent de sex, mediu de reședință sau istoricul de fumător. Acestea au valori între 6.82% la femeile foste fumătoare din mediul urban și 10.42% la foștii fumători de sex masculin din mediul rural.

Valoarea mediană a scorului CAT în momentul diagnosticului a fost de 17.21 puncte la pacienții din lotul A și de 15.03 puncte la pacienții din lotul B. Defalcarea pe sexe arată că femeile au o valoare mediană a CAT mai mică, de aproximativ 14 puncte, indiferent de existența statutului de fumător în antecedente. Bărbații, pe de altă parte, au



valori mediane de 18.63 puncte în lotul A și 16.12 puncte în lotul B. Este surprinzător faptul că, la controlul de la 6 luni, apare scădere a valorii mediane a CAT-ului care se situează la 11 puncte în lotul A, indiferent de sexul pacienților, în vreme ce în lotul B, această valoare.

La nivelul întregului lot, marea majoritate a pacienților (54%) primeau tratament inhalator cu beta-agonist cu durată lungă de acțiune și corticosteroid inhalator în doză mare. Alți 16% primeau același tip de combinație, însă cu doză medie de corticosteroid. La 19%, combinației de BADLA și CSI i-a fost adăugat și un antimuscarinic(AM). Doar 11% din pacienți primeau monoterapie cu bronhodilatator antimuscarinic.

În lotul A, 57% din pacienți primeau combinație BADLA+CSI în doză mare, alți 12% primind doza medie de CSI în combinație. 23% primeau asociere de 2 bronhodilatatoare – BADLA si AM – cu un CSI. Anticolinergic în monoterapie a fost prescris la 8% din subiecți a fost de 12.78 puncte.

## 7. CONCLUZII

- Județul Vâlcea este un candidat bun pentru analiza epidemiologică a BPOC la nefumători datorită heterogenității sale sociale, demografice, ocupaționale și geografice, rezultatele obținute aici putând fi extrapolate la nivel național.
- Vârsta mediană a pacienților incluși în studiu a fost de 67 de ani, ușor mai mare în rândul celor care nu au fumat – 68.99 ani – și mai mică în rândul fumătorilor – 65.84 ani. Putem spune ca boala apare la o vârstă mai înaintată dacă pacientul nu a fumat niciodată.
- Pacienții nefumători au o vârstă mai mare în mediul rural decât în mediul urban – situație care nu se observă în cazul foștilor fumători. Dincolo de procesul de îmbătrânire evident în mediul rural, fumatul în antecedente pare să „niveleze” vârsta la care apare boala, indiferent de mediul de reședință.
- Distribuția pe sexe favorizează net bărbatul atât la nefumători (sex ratio: 1.81:1) cât și la foștii fumători (sex ratio: 2.57:1). Scoaterea fumatului din ecuație pare să ducă spre o egalizare a sex ratio.
- 62% din nefumători și 59.8% din foștii fumători erau domiciliați în mediul rural, valoare peste media județului de 55%. Doar 23.9% din femeile foste fumătoare locuiau la oraș. Accesul la servicii de sănătate este cunoscut ca fiind suboptim în mediul rural.
- Încălzirea domiciliară cu ajutorul combustibililor fosili, si implicit riscul de expunere la producția de ardere ai acestora, s-a regăsit în rândul a 68% din bolnavii nefumători și la 67.6% din foștii fumători. Condițiile necesare pentru expunerea la fum de biomasă se regăsesc astfel la majoritatea pacienților studiați, însă nivelul expunerii este greu de cuantificat.
- Femeile au un risc mai mare de expunere la produși de ardere ai biomasei indiferent de istoricul de fumător. Riscul este însă mai mare în rândul celor care nu au fumat.

- Nivelul educațional al pacienților studiați a fost unul scăzut – 49% absolviseră doar gimnaziul și numai 7% aveau studii superioare. Putem considera aceste cifre drept un indicator destul de fiabil al unui statut socio-economic scăzut.

## 8. RECOMANDĂRI

În rândul medicilor, mai ales a specialităților care tratează patologie sau simptomatologie comună cu pneumologia, trebuie subliniată existența BPOC ca boală dispneizantă, cu simptomatologie uneori relativ nespecifică, dar cu diagnostic facil și tratament eficient.

Lipsa fumatului în antecedentele pacientului conduce, de cele mai multe ori, diagnosticul către alte patologii respiratorii obstructive precum astmul bronșic. Confuzia este cu atât mai mare cu cât metodele de diagnostic lipsite de un grad mare de suspiciune, pot conduce în aceeași direcție. Un diagnostic greșit duce invariabil către o abordare terapeutică greșită, cu rezultate care, de cele mai multe ori, sunt departe de a fi optime pentru pacient. De aceea, consider necesară creșterea vizibilității noțiunii de BPOC la nefumător.

. În această lucrare am detaliat profilul demografic al pacientului nefumător dintr-un areal relativ restrâns. Acest profil poate fi folosit pentru a selecta pacienții care vor beneficia de viitoarele campanii de screening, astfel

Consider oportună încercarea de a crea un chestionar de evaluare a calității vieții bolnavilor de boli obstructive pulmonare creionat după principii psihometrice care să releve mai bine severitatea cu care pacientul român își percepe boala.

Efectele neaderenței la tratament se traduc prin creșterea dramatică a costurilor legate de boală. Economiiile făcute astfel de autorități prin ținerea prețului medicației peste nivelul la care pacientul și le poate permite, merg astfel în costurile crescute ale internărilor succesive. La acești pacienți ar putea fi oportună implementarea unui sistem de compensare care să ia în calcul venitul pacientului și costul tratamentului tuturor comorbidităților.

## Bibliografie

- [1] G. Viegi, F. Pistelli, D.L. Sherrill, S. Maio, S. Baldacci and L. Carrozzi, „Definition, epidemiology and natural history of COPD,” *Eur Respir J*, vol. 30, p. 993–1013, 2007.
- [2] Jensen HH, Godtfredsen NS, Lange P, Vestbo J. , „Potential misclassification of causes of death from COPD.” *Eur Respir J*, nr. 28, pp. 781-785, 2006.
- [3] Barnes PJ., „ Chronic Obstructive Pulmonary Disease,” *N Engl J Med* , vol. 343, pp. 269-280, 2000.
- [4] Coultas DB, Mapel D, Gagnon R, Lydick E., „ The health impact of undiagnosed airflow obstruction in a national sample of United States adults.” *Am J Respir Crit Care Med* , vol. 164, pp. 372-377, 2001.
- [5] Whittemore AŞ, Perlin SA, DiCiccio Y. , „Chronic Obstructive Pulmonary Disease in lifelong nonsmokers: Results from NHANES.” *Am J Public Health* , vol. 85, pp. 702-706, 1995.
- [6] American Thoracic Society., „ What constitutes an adverse health effect of air pollution?,” *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 161, pp. 665-673, 2000.
- [7] Bernstein JA, Alexis N, Barnes C, et al. , „Health effects of air pollution,” *J Allergy Clin Immunol*, vol. 114, pp. 1116-1123, 2004;.
- [8] Pope CĂ 3rd, Burnett RT, Thun MJ, et al., „ Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution.” *JAMA*, vol. 287, pp. 1132-1141, 2002.
- [9] Becklake MR. , „Occupational exposures: evidence for a causal association with chronic obstructive pulmonary disease.” *Am Rev Respir Dis*, vol. 140, pp. S85-S91, 1989.
- [10] Coggon D, Newman Taylor A. , „Coal mining and chronic obstructive pulmonary disease: a review of the evidence.” *Thorax*, vol. 53, pp. 398-407, 1998.
- [11] Love RG, Miller BG. , „Longitudinal study of lung function in coal miners,” *Thorax*, vol. 37, pp. 193-197, 1982 .
- [12] Seixas NS, Robins TG, Attfield MD, Moulton LH., „ Longitudinal and cross-sectional analyses of coal mine dust and pulmonary function in new miners.” *Br J Ind Med*, vol. 50, pp. 929-937, 1993.
- [13] Behrendt, Carolyn E. , „Mild and Moderate-to-Severe COPD în Nonsmokers.” *CHEST*, vol. 128, 2005.
- [14] Hnizdo E, Sullivan PA, Bang KM, Wagner G. , „Association between chronic obstructive pulmonary disease and employment by industry and occupation in the US population: a study of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey,” *Am J Epidemiol*, vol. 156, pp. 738-746, 2002.

- [15] Weinmann S, Vollmer WM, Breen V, et al., „ COPD and occupational exposures: a case-control study.,” *J Occup Environ Med* , vol. 50, pp. 561-69, 2008.
- [16] Saha A, Rao NM, Kulkarni PK, Majumdar PK, Saiyed HN. , „Pulmonary function and fuel use: a population survey.,” *Respir Res* , vol. 6, p. 127, 2005.
- [17] Hegewald MJ, Crapo RO., „ Socioeconomic status and lung function.,” *Chest*, vol. 132, p. 1608–14, 2007.
- [18] Prescott E, Vestbo J. , „Socioeconomic status and chronic obstructive pulmonary disease.,” *Thorax* , vol. 54, p. 737–41, 1999.
- [19] Tricon S, Willers S, Smit HA, et al. , „Nutrition and allergic disease.,” *Clin Exp Allergy Reviews*, vol. 6, p. 117–188, 2006.
- [20] Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF, „Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation în 20,536 High-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial.,” *Lancet*, vol. 360, pp. 23-33, 2002.
- [21] Zhou, Y. , „COPD în Chinese nonsmokers.,” *Eur Respir J*, vol. 33, p. 509–518, 2009.
- [22] D utu St, Paun G., „ Prevalenta simptomelor respiratorii, a astmului bronșic și bronșitei cronice (simple și obstructive) într-un esanșion reprezentativ de populație adultă rurală.,” *Pneumoftiziologia* , vol. 47, nr. 3, pp. 151-160., Jul-Sep 1998.
- [23] Centrul pentru Politici și servicii de Sănătate, „Bolile respiratorii cronice - problemă de sănătate publică în România,” București, 2011.
- [24] Halbert RJ, Isonaka S, George D, Iqbal A. , „Interpreting COPD prevalence estimates: what is the true burden of disease?,” *Chest*, vol. 123, pp. 1684-1692, 2003.
- [25] „Anuar de Statistica Sanitara, Cheltuieli sanitare.” Bucuresti, 2005.