



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

NAZIA ISLAM

**Terapêutica atual da Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica e
Perspetivas futuras**

ARTIGO DE REVISÃO NARRATIVA

ÁREA CIENTÍFICA DE PNEUMOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

DRA. SARA ELISABETE MARTA DE OLIVEIRA DA SILVA FREITAS

PROF. DR. TIAGO MANUEL POMBO ALFARO

ABRIL/2023

Terapêutica atual da Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica e Perspetivas Futuras

Trabalho final do 6º Ano do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Medicina da
Universidade de Coimbra

Autores e afiliações

Nazia Islam¹

Orientadora: Dra. Sara Freitas^{1,2}

Co-orientador: Prof. Dr. Tiago Alfaro^{1,2}

Endereço de e-mail: trina12@live.com.pt

¹ Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

² Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra,
Portugal

Índice

1. Abreviaturas	4
2. Resumo	5
3. Abstract	7
4. Introdução	8
5. Metodologia	10
6. Desenvolvimento	11
6.1 A DPOC como doença complexa e heterogénea	11
6.2 Desafios no reconhecimento da DPOC	11
6.3 Diagnóstico e avaliação dos sintomas	12
6.3.1 Diagnóstico	12
6.3.2 Avaliação sintomatológica e combinada	13
6.4 Tratamento atual da DPOC	15
6.4.1 Tratamento não farmacológico e redução dos fatores de risco	15
6.4.2 Tratamento farmacológico	15
6.4.2.1 Objetivos e segurança no uso de broncodilatadores	15
6.4.2.2 Tratamento farmacológico na DPOC estável	16
6.4.2.3 A corticoterapia na DPOC	17
6.4.2.4 Tratamento na exacerbação	17
6.5 Células estaminais no tratamento da DPOC	19
6.5.1 Necessidade da terapia alternativa na DPOC	19
6.5.2 As células estaminais mesenquimatosas na terapia regenerativa	20
6.5.3 Mecanismos de destruição celular estrutural, senescência e envelhecimento	20
6.5.4 Papel das MSC na DPOC	22
6.5.5 Ensaio clínico em progresso	22
7. Conclusão	24
8. Referências	25

1. Abreviaturas

DPOC - Doença pulmonar obstrutiva crónica

GOLD - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

COPD - Chronic obstructive pulmonary disease

FEV1 - Forced expiratory volume in the first second

FVC - Forced vital capacity (Capacidade vital forçada)

mMRC - Modified Medical Research Council

CAT- COPD Assessment Test

SARS-CoV2 - Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

VPC - Vacina pneumocócica conjugada

VHZ - Vírus Herpes zoster

LABA - Long-Acting Beta Agonists

LAMA - Long-acting muscarinic antagonist

ICS - Inhaled corticosteroids

SUMMIT - Study to Understand Mortality and Morbidity in COPD

Eos - Eosinófilos

VAS - Visual Analogue Scale

O2 - Oxigénio

PCR - Proteína C-reativa

PaO2 - Pressão parcial de oxigénio

PaCO2 - Pressão parcial de dióxido de carbono

pH - Potencial hidrogeniónico

mg - Miligramas

MSC - Mesenchymal stem cells

ADN - Deoxyribonucleic acid

2. Resumo

A doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) é uma doença crónica progressiva caracterizada por uma obstrução do fluxo aéreo condicionadora de sintomas respiratórios persistentes (dispneia, tosse e expectoração) que limitam as atividades de vida diária do doente. É uma doença heterogénea com elevada e crescente expressão epidemiológica.

O objetivo deste trabalho é reunir a informação relevante relativa à terapêutica atual e futura da DPOC, com destaque no papel potencial da terapia regenerativa com células estaminais.

A terapêutica atual da DPOC consiste em maximizar benefícios através de terapêuticas farmacológicas e não farmacológicas para tratamento sintomatológico e prevenção de exacerbações, através de uma avaliação personalizada.

A terapêutica farmacológica assenta em broncodilatadores de curta ou longa duração de ação, em certos casos com recurso a corticoterapia inalada, e medidas não farmacológicas de cessação tabágica e reabilitação pulmonar, com o objetivo de minimização do risco de exacerbações.

Perante uma exacerbação é fundamental a estratificação do risco e gravidade tendo por base parâmetros clínicos estabelecidos e o tratamento com recurso a broncodilatadores, glicocorticoides, antibioterapia e suporte respiratório é o recomendado, para alívio sintomático do episódio agudo.

Considerando a inexistência de uma terapia curativa, abordagens como terapia regenerativa podem ser úteis na reparação das estruturas danificadas do tecido pulmonar.

Os mecanismos patológicos na remodelação das vias aéreas permanecem desconhecidos. As hipóteses defendidas estão relacionadas com uma resposta inflamatória anormal aos fatores de risco, o envelhecimento celular acelerado ou senescência que resulta em perturbações na morfologia e função celular.

As MSC (*mesenchymal stem cells*) são extensivamente estudadas para o potencial efeito curativo na DPOC motivado pelos seus benefícios intrínsecos que modulam a atividade regenerativa.

Os resultados positivos no cenário pré-clínico despoletaram a realização de ensaios clínicos com recurso a células estaminais, mas estes enfrentam grandes desafios ainda que com resultados favoráveis, devido a uma necessidade de otimização do protocolo terapêutico.

Apesar desta hipótese terapêutica se encontrar numa fase ainda muito precoce e imatura, demonstra ser uma possível terapia inovadora no campo da DPOC no futuro.

Palavras-chave: DPOC, TRATAMENTO, FUNÇÃO PULMONAR, TERAPIA DE CÉLULAS ESTAMINAIS

3. Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a progressive chronic disease characterized by an obstruction to airflow that triggers persistent clinical symptoms (dyspnoea, cough, and expectoration), limiting patient's daily activities. It is a heterogeneous disease with relevant and progressive epidemiological expression.

The aim of this paper is to gather relevant information regarding current and future COPD therapy, with an emphasis on the potential role of regenerative stem cell therapy for COPD.

Current COPD therapy consists of maximizing benefits through pharmacological and non-pharmacological treatments for symptomatic treatment and prevention of exacerbations, through a personalized assessment.

The present pharmacological treatment of COPD comprises of short or long-acting bronchodilators, in certain cases resorting to inhaled corticosteroids, and nonpharmacological measures of smoking cessation and pulmonary rehabilitation with the aim of minimizing the risk of exacerbations.

Towards an exacerbation, it is essential to stratify risk and severity based on established clinical parameters and treatment using bronchodilators, glucocorticoids, antibiotics, and respiratory support is recommended for symptomatic relief of the acute episode.

Considering the lack of a curative therapy, approaches such as regenerative therapy may be useful in repairing damaged lung tissue structures.

The pathological mechanisms in airway remodelling remain unknown. The hypothesis defended are related to an abnormal inflammatory response to risk factors, accelerated cellular aging, or senescence that results in disturbances in cell morphology and function.

MSC (*mesenchymal stem cells*) are extensively studied for their potential curative effect on COPD, this study directed at MSC cells is motivated by their intrinsic benefits that modulate the regenerative activity.

The positive results in the pre-clinical scenario triggered the performance of clinical trials using stem cells, but these faced major challenges, albeit the proven results, due to a need to optimize the therapeutic protocol.

Although this therapeutic hypothesis is still at a very early and immature stage, it proves to be a possible innovative therapy in the field of COPD in the future.

Keywords: COPD, TREATMENT, LUNG FUCNTION, STEM CELL-THERAPY

4. Introdução

A doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) é uma doença heterogénea caracterizada por sintomas respiratórios crónicos (dispneia e tosse com produção de expectoração) devido a alterações das vias aéreas (bronquite ou bronquiolite) e/ou dos alvéolos (enfisema), muitas vezes progressiva, de carácter persistente e que se traduz numa obstrução do fluxo aéreo [1]. Sendo considerada a terceira causa de morte a nível mundial em 2020 [2], a sua prevalência global estimada é de cerca de 10.3% atualmente, segundo estudos epidemiológicos de larga escala [3,4]. É esperado um aumento ainda maior do atual fardo mundial da DPOC nos próximos anos devido ao envelhecimento populacional, e à exposição continuada a fatores de risco como o fumo do tabaco, poeiras decorrentes de atividade ocupacional, combustível de biomassa e poluição atmosférica [5].

Anualmente, 3 milhões de mortes devem-se à DPOC e com uma estimativa de 5.4 milhões de mortes devido a essa doença e/ou comorbilidades relacionadas até 2060 [6]. Como tal, a DPOC é considerada um problema major de saúde pública [7,8]. Na União Europeia, os custos diretos com as doenças respiratórias contabilizam cerca de 6% do orçamento anual para a saúde, e a DPOC é responsável por cerca de 56% dentro destes custos em doenças respiratórias [9].

Estes dados epidemiológicos sobre a DPOC demonstram um grande desafio para os sistemas de saúde, dado que representam um peso muito grande nas hospitalizações quer por exacerbações da doença quer pela sua progressão, com uma redução da qualidade de vida e elevados custos na saúde [10].

As *guidelines* mais recentes da *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD), atualizadas em 2023, defendem a redução do risco de exacerbações como ponto fulcral no tratamento eficaz de qualquer doente com DPOC, incluindo todas as medidas para alívio sintomático, prevenção de exacerbações e progressão de doença, melhoria do estado de saúde e da tolerância ao exercício físico, e medidas para o tratamento de complicações com o mínimo de possíveis efeitos adversos [5].

O tratamento na DPOC continua a ser um desafio na prática diária médica por ser necessário encontrar um máximo benefício entre terapêutica não farmacológica (e.x., cessação tabágica e reabilitação) e terapêutica farmacológica (e.x., broncodilatadores e corticoides inalados) com base na avaliação individualizada dos doentes [11].

Por ser uma doença crónica e heterogénea, acompanhada frequentemente de comorbilidades, é necessária a manutenção de terapêutica a longo prazo o que, por

sua vez, aumenta o risco de efeitos adversos e levanta preocupações sobre a adesão à terapêutica [12].

A terapêutica atual da DPOC é baseada na avaliação individualizada com o objetivo de alívio sintomático e redução do risco futuro de exacerbações; no entanto, não existe nenhum tratamento atual que evite a progressão da doença para estádios avançados ou para a redução da mortalidade, sendo urgente o desenvolvimento de novas terapêuticas alternativas com foco no restabelecimento total da função pulmonar [13].

Uma vez que a DPOC é caracterizada por uma diminuição de tecido pulmonar e a remodelação das vias aéreas, existe interesse particular no uso de células estaminais e progenitoras na regeneração do parênquima pulmonar e as células da via aérea com o intuito de reparação da função pulmonar em falta [13].

Este trabalho tem como objetivo reunir a informação relevante e sistematizada relativa à terapêutica atual e futura da DPOC, com especial enfoque no papel potencial da terapia regenerativa com células estaminais e progenitoras e o seu racional justificativo desta inovadora hipótese terapêutica.

5. Metodologia

Este trabalho foi realizado tendo por base uma pesquisa avançada de estudos publicados e indexados na plataforma PubMed-NCBI (*National Center for Biotechnology Information*), utilizando várias combinações de palavras-chaves e sinónimos em inglês: “*copd*”, “*treatment*”, “*prognosis*”, “*lung function*”, conectados pelo operador booleano AND e, numa segunda etapa de pesquisa, a combinação de “*copd*”, “*stem-cell therapy*”. Após este processo, foram selecionados artigos de revisão, revisão sistemática, meta-análises e artigos de investigação publicados em língua inglesa, entre os anos de 2017-2022.

Como complemento para a informação relevante e atualizada foi selecionada a *guideline* mais importante para a DPOC – o relatório GOLD atualizado em 2023.

Adicionalmente, foram citados artigos fora desta pesquisa avançada, mas muito importantes para a estruturação desta narrativa, nomeadamente sobre os dados epidemiológicos da DPOC.

6. Desenvolvimento

6.1) A DPOC como doença complexa e heterogénea

A DPOC é uma doença multifacetada que é influenciada por fatores genéticos e ambientais [14]. A heterogeneidade desta doença é evidente pela apresentação de variadas características clínicas nos doentes [14]. Esta diferenciação de características permitiu estabelecer quatro grupos de fenótipos: não exacerbador, exacerbador com enfisema, exacerbador com bronquite crónica e síndrome de sobreposição de asma e DPOC [15]. Por outro lado, um outro conceito importante é o endotipo na DPOC que é referente às diferenças biológicas subjacentes (colonização bacteriana e/ou inflamação eosinofílica) [16].

Esta doença é considerada complexa pela existência de vários elementos (exacerbações, comorbilidades, sintomas, FEV₁) sem uma relação linear, isto é, por exemplo, a componente exacerbação não pode ser prevista pelos sintomas do doente ou comorbilidades [17]. Por outro lado, é uma doença heterogénea porque nem todas as componentes podem coexistir no mesmo doente, ou até em toda a história natural da doença [18].

Por várias décadas, a DPOC era associada a pessoas suscetíveis à exposição de partículas, nomeadamente, o fumo do tabaco, que aceleraria o declínio da função pulmonar relacionado com a idade, avaliado pelo FEV₁ [19]. Este paradigma foi o ponto de partida para estudos avançados sobre a doença e declínio do FEV₁, e, contrariamente às expectativas, estudos randomizados comprovaram que outros fatores para além do declínio na função pulmonar devem ser responsabilizados ou levados em consideração para um melhor tratamento dos doentes com DPOC, em que os doentes possam beneficiar de tratamentos distintos [17,20].

Com base em novas evidências, as *guidelines* GOLD recomendam uma abordagem mais personalizada devido a esta heterogeneidade da doença [5].

6.2) Desafios no reconhecimento da DPOC

Apesar do efeito significativo dos sintomas desta doença na atividade de vida diária dos doentes, existe evidência que os sintomas mais comuns como a dispneia, e a tosse produtiva sejam subestimados [5]. Especialmente, sintomas noturnos e distúrbios do sono não são muitas vezes reconhecidos ou reportados o que potenciam consequências a longo prazo, como por exemplo, risco aumentado de exacerbações, comorbilidades cardiovasculares e metabólicas, défices cognitivos, depressão,

qualidade de vida limitada e aumento da mortalidade [21]. Muitos pacientes não reportam os sintomas relacionados com a DPOC por atribuir esses sintomas ao envelhecimento, exposição a poluentes ocupacionais e tabagismo [22]. Existem doentes que adaptam o estilo de vida para compensar os sintomas, apresentando-se ao médico numa fase mais tardia da doença [23].

O parâmetro FEV₁ é muito importante a nível populacional para antever mortalidade, hospitalização, e como parâmetro de valorização de outras considerações terapêuticas como transplante pulmonar [24]. Não obstante, a nível individual o FEV₁ perde a sua precisão em determinar a melhor opção terapêutica para o doente, não se correlacionando necessariamente com a manifestação dos sintomas no doente, no seu impacto na qualidade de vida e na frequência de exacerbações [23]. Desta forma, na avaliação do doente é importante interpretar resultados espirométricos em associação com os sintomas para evitar o desenvolvimento de episódios respiratórios agudos [5,23].

6.3) Diagnóstico e avaliação dos sintomas

6.3.1) Diagnóstico

O diagnóstico deve ser considerado em qualquer doente que apresente dispneia, tosse crónica ou produção de expectoração e/ou com história de exposição a fatores de risco da doença (tabagismo, fumo, poeiras ocupacionais, gases e/ou químicos, fatores genéticos, baixo peso à nascença, prematuridade e história de infeções respiratórias de repetição na infância) [25]. Mas, para estabelecimento de diagnóstico é obrigatório um teste espirométrico forçado que demonstre a relação FEV₁/FVC<0.7 após broncodilatação [5,25], originando a classificação GOLD quanto à gravidade da obstrução aérea (Tab.1).

Tabela 1- Classificação GOLD quanto à gravidade da obstrução aérea, após broncodilatação

Em doentes com DPOC (FEV₁/FVC<0.7)

GOLD 1	Ligeira	FEV1 ≥ 80% previsto
GOLD 2	Moderada	50% ≤ FEV1 < 80% previsto
GOLD 3	Grave	30% ≤ FEV1 < 50% previsto
GOLD 4	Muito grave	FEV1 < 30% previsto

A espirometria é o exame mais objetivo na avaliação da obstrução das vias aéreas, sendo um teste não invasivo, reprodutível e acessível [5]. Apesar de uma boa sensibilidade, este teste não pode ser unicamente considerado para diagnóstico devido a uma baixa especificidade [26].

6.3.2) Avaliação sintomatológica e combinada

Pela dificuldade na identificação dos sintomas atribuíveis à DPOC, existe necessidade de uso de ferramentas apropriadas para identificação dos sintomas na prática clínica [14].

A dispneia crónica é o sintoma mais característico da DPOC, sendo o sintoma cardinal que causa incapacidade e ansiedade no doente [5]. Este sintoma é altamente prevalente e ocorre, particularmente, durante o esforço ou a atividade física [5]. Pode ser avaliado pela escala modificada de 5 níveis da *Medical Research Council* (mMRC) (Tab.2), sendo muito importante a sua avaliação pois scores mais elevados associam-se um maior risco de admissões hospitalares [27].

Tabela 2- Escala modificada da MRC para avaliação e classificação da dispneia

mMRC Grau 0	Ausência de dispneia, apenas durante exercício físico extenuante
mMRC Grau 1	Dispneia com marcha rápida ou subida em inclinações
mMRC Grau 2	Dispneia que condiciona marcha mais lenta do que pessoas da mesma idade ou até parar
mMRC Grau 3	Dispneia que condiciona paragem após 100 metros ou alguns minutos de marcha
mMRC Grau 4	Dispneia que impede as atividades de vida diária

A tosse crónica também é um sintoma bastante reportado pelo doente, podendo ser produtiva ou não produtiva [5]. A produção de expectoração encontra-se presente em quase 30% dos doentes, podendo variar de dia para dia, sendo por vezes difícil de ser avaliado pela deglutição da expectoração [28].

A pieira bem como sensação de aperto no peito podem variar bastante no decurso de um dia, sendo que a presença dos mesmos não faz diagnóstico diferencial entre DPOC e asma [5].

A fadiga é um sintoma subjetivo de exaustão geral e aflitivo, tendo um impacto significativo na qualidade de vida do doente [29].

Após a confirmação diagnóstica de DPOC por espirometria, a avaliação do doente deve ser focada em 4 aspetos importantes: gravidade da limitação de fluxo das vias aéreas, magnitude e natureza dos sintomas, histórias prévias de exacerbações moderadas ou graves e presença de outras doenças [5]. As ferramentas importantes para esta avaliação combinada, um conceito introduzido no relatório GOLD em 2011, consistem na classificação da limitação do fluxo aéreo GOLD, questionário mMRC sobre a dispneia ou questionários multidimensionais como o CAT (*COPD Assessment Test*) (assenta na avaliação de 8 itens: tosse, expetoração, aperto torácico, dispneia na subida de escadas, tarefas de casa, confiança para sair de casa, sono e níveis de energia) e a história de exacerbações prévias [5].

Com os resultados desta avaliação, foi realizada uma subdivisão dos doentes em 3 categorias (A, B e E) (Fig.1). Esta categorização foi alvo de atualização nas *guidelines* de 2023 da GOLD [5]. Os grupos A e B encontram-se inalterados e referem-se a uma menor ou maior gravidade sintomatológica em doentes com baixo risco de exacerbações (uma ou nenhuma exacerbação moderada), respetivamente; o grupo E consiste numa fusão dos anteriores grupos C e D, para sublinhar a relevância clínica de exacerbações (duas ou mais exacerbações moderadas ou pelo menos uma exacerbação envolvendo hospitalização) [5].

Histórias de exacerbações

≥2 exacerbações moderadas ou ≥1 que requereu hospitalização

0 ou 1 exacerbação moderada (sem hospitalização)

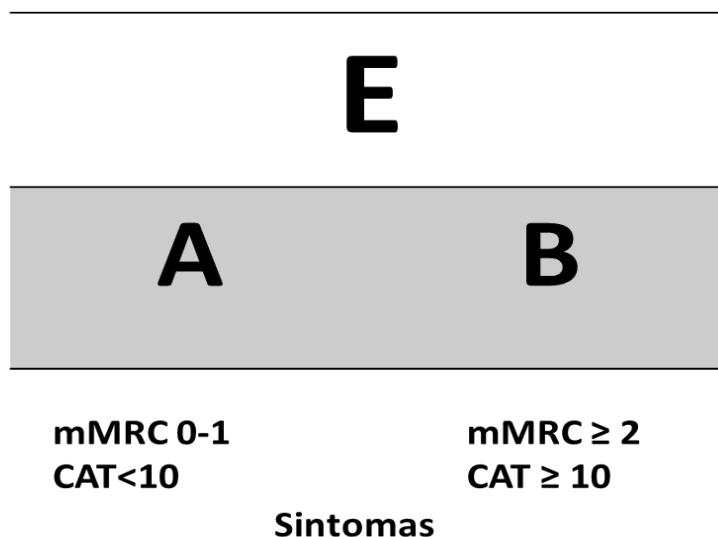


Figura 1- Ferramenta de avaliação combinada ABE da GOLD

6.4) Tratamento atual da DPOC

6.4.1) Tratamento não farmacológico e redução dos fatores de risco

Primeiramente, a cessação tabágica influencia positivamente a história natural da doença, sendo assim é determinante a sua promoção pelos profissionais de saúde com recurso a aconselhamento psicológico, programas de incentivo à cessação tabágica e educação do paciente [30]. A terapia de substituição de nicotina com recurso a gomas/rebuçados, inaladores, *spray* nasal, comprimidos sublinguais de nicotina, vareniclina, bupropiona, citisiniclina e nortriptilina são eficazes para a abstinência tabágica na ausência de contraindicação como enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral [31].

A vacinação pode reduzir o risco de doença grave e alguns estudos demonstram uma redução das exacerbações [32]. Dito isto, é recomendada a vacinação contra influenza, SARS-CoV2, pneumococos (VPC 20 ou VPC 15 e 23), VHZ e pertussis [5].

A reabilitação pulmonar deve ser considerada como uma importante componente na gestão do doente combinada com a terapia farmacológica [30]. Esta reabilitação consiste numa intervenção extensa baseada na avaliação do doente seguida por um plano terapêutico personalizado que pode incluir exercício físico, educação do doente e promoção de adesão à terapêutica a longo prazo [33].

Um suporte nutricional complementa a terapêutica porque a perda de peso e malnutrição estão relacionados com a DPOC e, como consequência, traduz um pior prognóstico, sabendo-se que cerca de 30-60% dos doentes hospitalizados encontram-se malnutridos [34].

A redução à exposição de poluentes dentro e fora de casa é aconselhada e um passo determinante para a saúde do doente; para tal, um objetivo fundamental é a redução à exposição de fumos provenientes de combustível de biomassa a nível mundial [5]. A nível individual, devem ser tomadas medidas como ventilação eficiente da casa, ou uso de utensílios de cozinha não poluentes [35].

6.4.2) Tratamento farmacológico

6.4.2.1) Objetivos e segurança no uso de broncodilatadores

O objetivo do tratamento farmacológico consiste em aliar o tratamento sintomático com a redução da frequência e gravidade das exacerbações e melhorar a tolerância ao exercício físico [14]. As classes medicamentosas mais utilizadas incluem: broncodilatadores β_2 agonistas de longa duração de ação (LABA), broncodilatadores antagonistas muscarínicos de longa duração de ação (LAMA) e corticosteroides inalados (ICS) [5,30].

Os broncodilatadores sempre ocuparam uma posição central na terapêutica farmacológica, uma vez que a maioria dos pacientes respondem à broncodilatação, ou seja, todos os estudos comparando broncodilatadores com placebo demonstram melhoria significativa da dispneia devido a um retardamento dinâmico da hiperinsuflação durante situações de demandas aumentadas da ventilação [36,37].

No entanto, no passado, existiu um conflito no que diz respeito à segurança no uso de broncodilatadores a longo prazo, mais especificamente, relacionado com o efeito intrínseco adrenérgico do LABA e a supressão parassimpática no controlo cardíaco do LAMA [38,39]. Esta hipótese veio a ser desconsiderada devido a vários ensaios clínicos realizados, de entre os quais, o ensaio de larga escala SUMMIT, realizado em doentes com risco cardiovascular aumentado, que não revelou aumento da incidência de eventos cardiovasculares ou arritmias com o uso do LABA [40]. Uma meta análise, que incluiu 23 ensaios clínicos, mostrou que o uso da combinação LAMA/LABA não tem efeitos adversos significativos em comparação com a monoterapia [41].

6.4.2.2) Tratamento farmacológico na DPOC estável

O tratamento deve ser personalizado baseado na avaliação inicial dos sintomas e risco de exacerbação, tendo por base o sistema de classificação ABE, e para alívio sintomático imediato deve ser efetuada a prescrição de broncodilatadores de curta duração de ação [5].

Todos os doentes do grupo A devem efetuar tratamento baseado na dispneia, e, por conseguinte, devem ser oferecidos broncodilatadores de curta ou longa duração, devendo efetuar continuamente se mantiver uma boa resposta à terapia [5].

Os indivíduos do grupo B devem iniciar tratamento com a combinação LABA+LAMA. Foi comprovado num ensaio clínico randomizado que a dupla terapia broncodilatadora é superior ao uso singular de LAMA, sem aumento da incidência de efeitos adversos [42].

Finalmente, para os pacientes do grupo E a terapia preferencial é também a prescrição da combinação LABA+LAMA. Uma revisão sistemática e meta-análise da Cochrane que comparou a dupla terapia em relação ao uso singular de broncodilatador de ação prolongada comprovou a eficácia superior na redução de exacerbações neste grupo, sem impacto no custo, disponibilidade e efeitos adversos [43]. Pode existir um subgrupo na classe E com fenótipo do tipo eosinofílico ou associado a asma ($eos > 300 \text{ cel}/\mu\text{l}$) em que é recomendada a terapia tripla LABA+LAMA+ICS [11].

6.4.2.3) A corticoterapia na DPOC

Recentemente, a utilidade dos ICS tem sido questionada por motivos de efeitos adversos potenciais como o aumento de incidência na pneumonia, mas tem sido comprovado que os efeitos do fármaco são dose relacionadas, e administrando ICS em baixa dose é possível reduzir o risco de efeitos indesejados [44].

O conceito da contagem eosinofílica foi introduzido, pela primeira vez nas atualizações das *guidelines* GOLD em 2019, após ter sido identificado como biomarcador preditivo de exacerbações. Na verdade, em vários estudos clínicos foi encontrada uma relação entre a contagem de eosinófilos e o efeito do ICS, ou seja, foi comprovado que quanto maior a contagem eosinofílica maior a probabilidade de beneficiar do ICS [17]. O limiar para estabelecimento do benefício da ICS é de uma contagem eosinofílica >300 cel/ μ l [45].

6.4.2.4) Tratamento na exacerbação

O objetivo do tratamento da exacerbação é a minimização do impacto negativo na saúde, taxa de hospitalização, readmissão e progressão de doença. Estes eventos estão associados a uma inflamação aumentada das vias aéreas, aumento de produção de expectoração, hiperinsuflação e retenção marcada de gases o que provoca dispneia, o sintoma chave durante uma exacerbação [14].

Por definição, uma exacerbação da DPOC é definida como um evento caracterizado pelo aumento de dispneia, tosse e/ou expectoração piorando num intervalo de tempo inferior a 14 dias, podendo ser acompanhado por taquipneia e/ou taquicardia, causada por infecção, poluição e, descompensação de comorbidades, entre outras causas precipitantes [5].

Perante uma exacerbação é fundamental a avaliação do doente para estratificar o risco em ligeiro, moderado ou grave [5]. A avaliação do risco é efetuada tendo por base parâmetros clínicos como a escala de dispneia VAS, frequência respiratória > 24 movimentos por minuto, frequência cardíaca > 95 batimentos por minuto, saturação de $O_2 < 92\%$, PCR > 10 mg/dL, gasometria arterial confirmando hipoxemia ($PaO_2 < 60$ mmHg) e/ou hipercapnia ($PaCO_2 > 45$ mmHg) e $pH < 7,35$ [5].

As classes medicamentosas utilizadas mais frequentemente incluem broncodilatadores, glicocorticoides e antibióticos, com o suporte respiratório dependendo da gravidade do evento [5].

Relativamente aos broncodilatadores, apesar de não existir uma comprovação de qualidade superior nos ensaios clínicos [46], o recurso a broncodilatador agonista β_2 de curta duração é o recomendado [5]. O nebulizador de oxigénio deve ser evitado, na

administração de broncodilatador, para impedir o potencial risco de hipercapnia ou hipoxia de ressalto pelo uso abrupto, de maneira que a preferência é dada para o nebulizador de ar [47].

No que se refere aos glucocorticoides, a recomendação passa pelos corticosteroides sistêmicos que em estudos hospitalares mostraram encurtar o período de exacerbações com melhoria da função pulmonar (FEV₁) e de oxigenação nos doentes [48]. A dose de 40 mg de prednisolona durante 5 dias é o recomendado [49].

A antibioterapia durante uma exacerbação pode ser controversa, porque o agente etiológico pode ser viral ou bacteriano, mas a evidência suporta o uso de antibióticos perante sinais clínicos de infeção bacteriana, como por exemplo, purulência e/ou volume aumentado do muco com dispneia, ou a necessidade de ventilação mecânica (invasiva ou não invasiva) [50].

A duração aconselhada para a antibioterapia é de cerca de 5-7 dias e para doentes com tratamento para a exacerbação em ambulatório esta duração é inferior a 5 dias [5]. A escolha antibiótica para tratamento inicial empírico consiste num betalactâmico, macrólido ou tetraciclina e a via de administração (oral ou intravenosa) depende da tolerância do doente à ingestão e da farmacocinética; no entanto, a preferência deve incidir na administração oral [5].

Outros aspetos a considerar no tratamento de exacerbação é a necessidade do tratamento de comorbilidades, a anticoagulação, o balanço hídrico, o uso de diuréticos e o suporte nutricional [5]. Cerca de 5.9% de doentes hospitalizados por uma exacerbação da DPOC também manifestaram uma tromboembolia pulmonar, pelo que medidas profiláticas devem ser tomadas para prevenir este tipo de complicações [51].

O suporte respiratório faz parte de um dos pilares do tratamento numa exacerbação, recorrendo a oxigenoterapia convencional, oxigenoterapia nasal de alto fluxo ou ventilação mecânica [5].

A suplementação com oxigénio deve ser realizada para melhorar a hipoxemia dos doentes, tendo por objetivo atingir valores da saturação de O₂ de 88-92% [5]. A gasometria arterial deve ser realizada frequentemente para monitorizar os valores reais da oxigenação, evitando o aumento de retenção de dióxido de carbono e a consequente acidose respiratória [5]. A precisão da máscara de Venturi na administração do oxigénio é superior à dos óculos nasais [46].

Relativamente à oxigenoterapia nasal de alto fluxo, o oxigénio administrado é humidificado e entregue por dispositivos especiais permitindo fluxos até 60 L/min em adultos [52]. Esta terapêutica está associada a uma diminuição do esforço respiratório

e melhoria nas trocas gasosas que por sua vez, melhora positivamente a oxigenação e a resposta nos doentes com insuficiência respiratória hipoxêmica [53]. No entanto, atualmente, a pequena amostragem, a heterogeneidade da doença e um seguimento de curta duração nos ensaios clínicos são limitações na interpretação do significado terapêutico [54].

Finalmente, a ventilação mecânica pode ser invasiva ou não invasiva, dependendo dos critérios clínicos do doente que necessita de admissão imediata na unidade de cuidados intensivos [5]. Os critérios para a admissão na unidade de cuidados intensivos são dispneia grave com resposta inadequada ao tratamento inicial, alterações de consciência (confusão, letargia e coma), hipoxemia persistente ($\text{PaO}_2 < 40$ mmHg), acidose respiratória grave ($\text{pH} < 7.25$) apesar de suplementação de oxigênio e instabilidade hemodinâmica [5].

A ventilação não invasiva é escolhida como suporte inicial para tratamento de insuficiência respiratória aguda. Esta via de tratamento tem uma taxa de sucesso de 80-85% [55]. Com esta intervenção, a mortalidade e as taxas de entubação são mais reduzidas [55].

As indicações para a ventilação invasiva (entubação ou ventilação por pressão positiva) são: a ineficácia de ventilação não invasiva, paragem cardiorrespiratória, arritmia ventricular grave, níveis de consciência diminuídos, agitação psicomotora, vômitos persistentes, aspiração massiva, instabilidade hemodinâmica e hipoxemia em risco de vida [5]. Os efeitos adversos desta intervenção são relacionados com a pneumonia adquirida associada à ventilação, barotrauma e risco de traqueostomia, e, nos doentes com ausência de resposta à ventilação não invasiva inicial, posteriormente submetidos a ventilação invasiva têm maiores taxas de mortalidade, morbidade e internamento hospitalar prolongado [56].

6.5) Células estaminais no tratamento da DPOC

6.5.1) Necessidade da terapia alternativa na DPOC

Atualmente, o tratamento da DPOC é personalizado à apresentação clínica do doente para reduzir a sintomatologia e risco futuro de exacerbações, minimizando a limitação da obstrução das vias aéreas e retardando a progressão da doença, mas sem cura pela persistência de stress oxidativo e inflamação crónica [57,58]. Assim, torna-se necessário o desenvolvimento de uma nova terapêutica para a DPOC com intuito curativo [57].

Considerando a não existência de terapêutica curativa, abordagens como a terapia regenerativa com o objetivo de reparação ou regeneração das estruturas danificadas com melhoria funcional comprovaram ser uma hipótese [59].

A terapia regenerativa baseada em células estaminais é realizada para tratamento de qualquer condição médica com recurso a células estaminais humanas viáveis, exemplificando, células embrionárias pluripotentes induzidas e células estaminais adultas para infusão autóloga ou alogênica [59].

Esta hipótese terapêutica é relativamente recente no campo da DPOC e, por isso, as *guidelines* da GOLD não providenciaram informações relativas a esta inovação terapêutica [5,59].

6.5.2) As células estaminais mesenquimatosas na terapia regenerativa

As células MSC (*mesenchymal stem cells*) são extensivamente estudadas para o potencial efeito curativo na DPOC em modelos pré-clínicos de doenças pulmonares [60]. Este estudo dirigido às MSC é motivado pelos benefícios intrínsecos ao mesmo, ou seja, por englobar várias moléculas bioativas como as citocinas, fatores de crescimento e fatores angiogénicos que modulam a atividade regenerativa [59].

As MSC são células multipotentes e não hematopoiéticas que podem ser cultivadas com eficácia em vários tecidos (adiposo, umbilical, fluido amniótico e medula óssea) e expandidas *in vitro* [57]. Estudos pré-clínicos demonstram a sua eficácia em diversas condições médicas como asma, fibrose pulmonar, hipertensão pulmonar e DPOC [60,61].

6.5.3) Mecanismos de destruição celular estrutural, senescência e envelhecimento

Para melhor compreensão do racional para a terapia regenerativa, é importante examinar as teorias na patogénese da DPOC [13].

A função pulmonar máxima é atingida aproximadamente aos 25 anos de idade, existindo um declínio na função pulmonar após essa idade, sendo progressiva e consequência de alterações estruturais e fisiológicas no pulmão [62].

As alterações estruturais estão relacionadas com as alterações pulmonares, da parede torácica e músculos respiratórios [62]. A nível pulmonar, a alteração mais significativa é o aumento do espaço alveolar, consequência de uma perda de tecido de suporte do parênquima pulmonar [62]. Por outro lado, existe uma diminuição progressiva da complacência da parede torácica, explicada pela alteração do formato da parede torácica por redução da espessura dos discos intervertebrais e um aumento de rigidez

das costelas, e diminuição da força dos músculos respiratórios, mais significativamente, o diafragma [62].

Morfologicamente, a DPOC é caracterizada por inflamação brônquica/bronquiolar e enfisema que se caracteriza por uma destruição e perda de tecido pulmonar, sendo as alterações patofisiológicas mais importantes, a perda de retração pulmonar elástica devido a uma destruição alveolar e terminal dos bronquíolos e resistência aumentada ao fluxo aéreo com a remodelação das vias aéreas e impactação mucóide no lúmen brônquico [13].

Os mecanismos patológicos na remodelação das vias aéreas permanecem desconhecidos, apesar dos vários desenvolvimentos no campo da DPOC [13]. Uma das hipóteses defendidas está relacionada com resposta inflamatória anormal aos fatores de risco com uma imunidade inata e adaptativa excessiva que é agravada pelas exacerbações [63]. Existem dois processos patologicamente importantes na resposta inflamatória anormal, o *stress* oxidativo e o proteolítico devido ao influxo de células inflamatórias, como os neutrófilos, macrófagos e linfócitos [62].

É de sublinhar que, uma vez estabelecida a inflamação pulmonar, mesmo com a remoção de fatores predisponentes como o fumo do cigarro, não se verifica a reversão completa desta resposta inflamatória anormal [13].

Outra hipótese emergente é o envelhecimento celular acelerado, ou senescência que resulta em perturbações na morfologia e função celular, associado a danos e reparação anormal no DNA, comprometimento epigenético, encurtamento dos telómeros e formação de radicais livres com dano proteico [64].

Em doentes com enfisema, existem diversas alterações estruturais relacionadas com o envelhecimento, por exemplo, os fibroblastos pulmonares dos doentes enfisematosos demonstram marcação positiva à β -galactosidase, um marcador associado à senescência, e, redução na capacidade proliferativa [65].

Em células somáticas, verifica-se a redução dos telómeros a cada ciclo celular, e após atingir um comprimento crítico, entram na fase de senescência, sendo, por isso, um bom biomarcador de envelhecimento celular [13]. No que se refere ao envelhecimento sistémico na DPOC, existe evidência do encurtamento telomérico relacionado com a proteína surfactante D, um biomarcador específico do pulmão, mas não em biomarcadores sistémicos como a proteína C reativa ou interleucina 6, levantando a hipótese de a doença pulmonar provocar o envelhecimento generalizado [13,66].

6.5.4) Papel das MSC na DPOC

Existe um consenso de que as MSC podem diferenciar na medula óssea ou cartilagem *in vitro*, mas, raramente, a diferenciação ocorre nos tecidos das células residentes no pulmão, agindo efetivamente através de mecanismos parácrinos e imunomodulatórios *in vivo* [57,67].

A imunomodulação induzida pelas MSC é o principal mecanismo de ação, no caso de enfisema, envolvendo um *downregulation* de mediadores pro-inflamatórios (fator de necrose tumoral α , interleucina 1 β , interleucina 6) e proteases (MMP-6 e MMP-12) e um *upregulation* de mediadores como fator de crescimento β 1 e VEGF no tecido pulmonar [57].

Adicionalmente, as MSC interagem com o sistema imune em vez de uma ação direta no pulmão, modulando a atividade dos macrófagos, revertendo a inflamação e disfunção pulmonar, através de reprogramação dos macrófagos pela via ciclooxigenase-2-prostaglandina E2 [57].

6.5.5) Ensaios clínicos em progresso

Os resultados positivos no cenário pré-clínico, ainda que com as suas limitações, despoletaram a realização de ensaios clínicos com recurso a células estaminais para o tratamento da DPOC [13].

Existem limitações no que respeita à tradução dos estudos pré-clínicos em ensaios clínicos, nomeadamente o facto de os modelos animais utilizados mimetizarem estádios ligeiros a moderados da DPOC, enquanto nos ensaios clínicos o estudo incide sobre doentes com DPOC em estádios avançados, dificultando a reversão de lesões mais graves [59]. Para além disso, não existe um consenso científico sobre a dosagem terapêutica, *timings* na administração e a fonte das células estaminais, como tal, a administração da infusão é efetuada empiricamente, dependente do peso corporal [59].

Nos Estados Unidos, foi realizado um estudo prospetivo, randomizado, duplamente cego em 62 doentes com DPOC (GOLD 2 OU 3), divididos em 2 grupos, no grupo placebo e no grupo que recebeu a infusão alogénica de MSC, recebendo 4 administrações mensais da infusão e um *follow-up* com duração de 2 anos [68]. O estudo incidiu na avaliação da segurança, função pulmonar, grau de dispneia, indicadores de qualidade de vida e inflamação sistémica. O resultado do estudo revelou não existirem alterações significativas na qualidade de vida ou função pulmonar entre os dois grupos, sem efeitos adversos graves, mas revelou uma

diminuição significativa nos níveis circulantes de PCR no grupo MSC, previamente alto no início do ensaio clínico [68].

Os ensaios clínicos preliminares encontram dificuldades como aprovação das autoridades competentes, participantes da amostra e patrocínio [59]. Atualmente, os ensaios clínicos são conduzidos para esclarecimento de vários fatores como a via de administração, a dosagem e a frequência do tratamento para determinar o protocolo terapêutico otimizado. É evidente que os *outcomes* dos ensaios preliminares publicados até ao momento ficam aquém das conclusões e expectativas retiradas na experimentação pré-clínica [57].

Considerando que esta terapêutica não se encontra aprovada pelas autoridades competentes, surgiu um problema maior em relação ao turismo na procura desta terapia alternativa, admitindo que as autoridades internacionais como a sociedade internacional de pesquisa com células estaminais promovem a maior transparência e rigor contra intervenções terapêuticas não autorizadas [69].

7. Conclusão

Atualmente, a terapêutica da DPOC encontra-se estabelecida com base numa avaliação mais individualizada, o que permite ultrapassar parcialmente as dificuldades enfrentadas, de certa forma, como a heterogeneidade da doença.

As *guidelines* GOLD 2023 apresentaram uma atualização major em relação à ferramenta de avaliação inicial ABCD que foi transformada em ABE, demonstrando a grande importância no tratamento das exacerbações para evitar o declínio da função pulmonar dos doentes.

É de aceitar a inexorabilidade desta doença incurável: apesar de todos os esforços e armas terapêuticas atuais, não é possível um impedimento total na progressão da DPOC. Com esta certeza, é imperativo procurar novas soluções, uma vez que a doença se traduz num impacto epidemiológico e financeiro significativo.

Uma das hipóteses emergentes é a terapia celular estaminal, que se encontra numa fase ainda muito precoce e imatura, mas demonstra ser uma possível terapia inovadora no campo da DPOC no futuro.

8. Referências

1. Celli B, Fabbri L, Criner G, Martinez FJ, Mannino D, Vogelmeier C, et al. Definition and Nomenclature of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Time for Its Revision. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022 Dec 1;206(11):1317–25.
2. World Health Organization. The top 10 causes of death. 2020.
3. Adeloye D, Chua S, Lee C, Basquill C, Papan A, Theodoratou E, et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2015;5(2).
4. Adeloye D, Song P, Zhu Y, Campbell H, Sheikh A, Rudan I. Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Respir Med*. 2022 May 1;10(5):447–58.
5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2023 report.
6. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, Mathers CD, Hansell AL, Held LS, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: Current burden and future projections. *European Respiratory Journal*. 2006 Feb;27(2):397–412.
7. Soriano JB, Brusasco V, Dinh-Xuan AT. The European Respiratory Journal makes COPD a priority. Vol. 38, *European Respiratory Journal*. 2011. p. 999–1001.
8. Chapman KR, Mannino DM, Soriano JB, Vermeire PA, Buist AS, Thun MJ, et al. Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease. Vol. 27, *European Respiratory Journal*. 2006. p. 188–207.
9. Forum of international respiratory societies. The global impact of respiratory disease.
10. Halpin DMG, Decramer M, Celli B, Kesten S, Liu D, Tashkin DP. Exacerbation frequency and course of COPD. *International Journal of COPD*. 2012;7:653–61.
11. Izquierdo JL, Cosio BG. The dose of inhaled corticosteroids in patients with COPD: When less is better. Vol. 13, *International Journal of COPD*. Dove Medical Press Ltd.; 2018. p. 3539–47.
12. Bourbeau J, Bartlett SJ. Patient adherence in COPD. Vol. 63, *Thorax*. BMJ Publishing Group; 2008. p. 831–8.
13. Hackett TL, Knight DA, Sin DD. Potential role of stem cells in management of COPD. Vol. 5, *International Journal of COPD*. 2010. p. 81–8.
14. Vogelmeier CF, Román-Rodríguez M, Singh D, Han MLK, Rodríguez-Roisin R, Ferguson GT. Goals of COPD treatment: Focus on symptoms and exacerbations. Vol. 166, *Respiratory Medicine*. W.B. Saunders Ltd; 2020.
15. Barrecheguren M, Miravittles M. COPD heterogeneity: Implications for management. Vol. 11, *Multidisciplinary Respiratory Medicine*. BioMed Central Ltd.; 2016.
16. Sterk PJ. Chronic diseases like asthma and COPD: Do they truly exist? Vol. 47, *European Respiratory Journal*. European Respiratory Society; 2016. p. 359–61.
17. Celli BR, Singh D, Vogelmeier C, Agusti A. New Perspectives on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *International Journal of COPD*. 2022;17:2127–36.
18. Agusti A. The path to personalised medicine in copd. Vol. 69, *Thorax*. BMJ Publishing Group; 2014. p. 857–64.
19. Charles Fletcher RP. The natural history of chronic airflow obstruction. In *British Medical Journal*; 1977. p. 645–8.

20. Celli BR, Anderson JA, Cowans NJ, Crim C, Hartley BF, Martinez FJ, et al. Pharmacotherapy and Lung Function Decline in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease A Systematic Review. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021 Mar 15;203(6):689–98.
21. Agusti A, Hedner J, Marin JM, Barbéle F, Cazzola M, Rennard S. Night-time symptoms: A forgotten dimension of COPD. Vol. 20, *European Respiratory Review*. 2011. p. 183–94.
22. Hansen EC, Walters J, Wood Baker R. Explaining chronic obstructive pulmonary disease (COPD): Perceptions of the role played by smoking. *Sociol Health Illn*. 2007 Jul;29(5):730–49.
23. van der Molen T, Miravitlles M, Kocks JWH. COPD management: Role of symptom assessment in routine clinical practice. Vol. 8, *International Journal of COPD*. 2013. p. 461–71.
24. Duong ML, Islam S, Rangarajan S, Leong D, Kurmi O, Teo K, et al. Mortality and cardiovascular and respiratory morbidity in individuals with impaired FEV₁ (PURE): an international, community-based cohort study. *Lancet Glob Health*. 2019 May 1;7(5):e613–23.
25. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM, et al. International variation in the prevalence of COPD (The BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet*. 2007 Sep 1;370(9589):741–50.
26. Jackson H, Hubbard R. Detecting chronic obstructive pulmonary disease using peak flow rate: Cross sectional survey. Vol. 327, *British Medical Journal*. BMJ Publishing Group; 2003. p. 653–4.
27. Lewthwaite H, Jensen D, Ekström M. How to assess breathlessness in chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of COPD*. 2021;16:1581–98.
28. Kessler R, Partridge MR, Miravitlles M, Cazzola M, Vogelmeiere C, Leynaud D, et al. Symptom variability in patients with severe COPD: A pan-European cross-sectional study. *European Respiratory Journal*. 2011 Feb 1;37(2):264–72.
29. Goërtz YMJ, Looijmans M, Prins JB, Janssen DJA, Thong MSY, Peters JB, et al. Fatigue in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Protocol of the Dutch multicentre, longitudinal, observational FANTASIGUE study. *BMJ Open*. 2018 Apr 1;8(4).
30. Celli BR, Wedzicha JA. Update on Clinical Aspects of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *New England Journal of Medicine*. 2019 Sep 26;381(13):1257–66.
31. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: An overview and network meta-analysis. Vol. 2013, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2013.
32. Walters JA, Tang JNQ, Poole P, Wood-Baker R. Pneumococcal vaccines for preventing pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease. Vol. 2017, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2017.
33. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, Zu Wallack R, Nici L, Rochester C, et al. An official American thoracic society/European respiratory society statement: Key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Oct 15;188(8).
34. Collins PF, Elia M, Stratton RJ. Nutritional support and functional capacity in chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. Vol. 18, *Respirology*. 2013. p. 616–29.
35. Liu S, Zhou Y, Wang X, Wang D, Lu J, Zheng J, et al. Biomass fuels are the probable risk factor for chronic obstructive pulmonary disease in rural South China. *Thorax*. 2007 Oct;62(10):889–97.

36. Vanfleteren L, Fabbri LM, Papi A, Petruzzelli S, Celli B. Triple therapy (ICS/LABA/LAMA) in COPD: Time for a reappraisal. Vol. 13, *International Journal of COPD*. Dove Medical Press Ltd.; 2018. p. 3971–81.
37. O'Donnell DE, Flüge T, Gerken F, Hamilton A, Webb K, Aguilaniu B, et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *European Respiratory Journal*. 2004;23(6):832–40.
38. D'Urzo AD, Jugovic P, Jhirad R, Bouchard J. Four-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Canadian Family Physician*. 2012 Aug;58(8):848–9.
39. Stanbrook MB. Review: Inhaled anticholinergics increase risk of major cardiovascular events in COPD. Vol. 14, *Evidence-Based Medicine*. 2009. p. 42–3.
40. Calverley PMA, Anderson JA, Brook RD, Crim C, Gallot N, Kilbride S, et al. Fluticasone furoate, vilanterol, and lung function decline in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease and heightened cardiovascular risk. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 Jan 1;197(1):47–55.
41. Oba Y, Sarva ST, Dias S. Efficacy and safety of long-acting β -agonist/ long-acting muscarinic antagonist combinations in COPD: a network meta-analysis. *Thorax* [Internet]. 2016;71:15–25. Available from: <http://thorax.bmj.com/>
42. Maltais F, Bjermer L, Kerwin EM, Jones PW, Watkins ML, Tombs L, et al. Efficacy of umeclidinium/vilanterol versus umeclidinium and salmeterol monotherapies in symptomatic patients with COPD not receiving inhaled corticosteroids: the EMAX randomised trial. *Respir Res*. 2019 Oct 30;20(1):238.
43. Oba Y, Keeney E, Ghatehorde N, Dias S. Dual combination therapy versus long-acting bronchodilators alone for chronic obstructive pulmonary disease (COPD): A systematic review and network meta-analysis. Vol. 2018, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2018.
44. Pandya D, Puttanna A, Balagopal V. Send Orders for Reprints to reprints@benthamscience.ae Systemic Effects of Inhaled Corticosteroids: An Overview. Vol. 8, *The Open Respiratory Medicine Journal*. 2014.
45. Agusti A, Fabbri LM, Singh D, Vestbo J, Celli B, Franssen FME, et al. Inhaled corticosteroids in COPD: Friend or foe? *European Respiratory Journal*. 2018 Dec 1;52(6).
46. Celli BR, MacNee W, Agusti A, Anzueto A, Berg B, Buist AS, et al. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: A summary of the ATS/ERS position paper. Vol. 23, *European Respiratory Journal*. European Respiratory Society; 2004. p. 932–46.
47. Bardsley G, Pilcher J, McKinstry S, Shirtcliffe P, Berry J, Fingleton J, et al. Oxygen versus air-driven nebulisers for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: A randomised controlled trial 11 *Medical and Health Sciences* 1102 *Cardiorespiratory Medicine and Haematology*. *BMC Pulm Med*. 2018 Oct 3;18(1).
48. Alía I, De La Cal MA, Esteban A, Abella A, Ferrer R, Molina FJ, et al. Efficacy of Corticosteroid Therapy in Patients With an Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Receiving Ventilatory Support [Internet]. Available from: <https://jamanetwork.com/>
49. Sivapalan P, Rutishauser J, Ulrik CS, Leuppi JD, Pedersen L, Mueller B, et al. Effect of different corticosteroid regimes for hospitalised patients with exacerbated COPD: pooled analysis of individual participant data from the REDUCE and CORTICO-COP trials. *Respir Res*. 2021 Dec 1;22(1).

50. Stockley RA, Bayley D, Hill SL, Hill AT, Crooks S, Campbell EJ. Assessment of airway neutrophils by sputum colour: Correlation with airways inflammation. *Thorax*. 2001;56(5):366–72.
51. Couturaud F, Bertolotti L, Pastre J, Roy PM, Le Mao R, Gagnadoux F, et al. Prevalence of Pulmonary Embolism among Patients with COPD Hospitalized with Acutely Worsening Respiratory Symptoms. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2021 Jan 5;325(1):59–68.
52. Roca O, Hernández G, Díaz-Lobato S, Carratalá JM, Gutiérrez RM, Masclans JR. Current evidence for the effectiveness of heated and humidified high flow nasal cannula supportive therapy in adult patients with respiratory failure. Vol. 20, *Critical Care*. BioMed Central Ltd.; 2016.
53. Fraser JF, Spooner AJ, Dunster KR, Anstey CM, Corley A. Nasal high flow oxygen therapy in patients with COPD reduces respiratory rate and tissue carbon dioxide while increasing tidal and end-expiratory lung volumes: A randomised crossover trial. *Thorax*. 2016 Aug 1;71(8):759–61.
54. Bonnevie T, Elkins M, Paumier C, Medrinal C, Combret Y, Patout M, et al. Nasal High Flow for Stable Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2019 Nov 2;16(5–6):368–77.
55. Osadnik CR, Tee VS, Carson-Chahhoud K V., Picot J, Wedzicha JA, Smith BJ. Non-invasive ventilation for the management of acute hypercapnic respiratory failure due to exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Vol. 2017, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2017.
56. Chandra D, Stamm JA, Taylor B, Ramos RM, Satterwhite L, Krishnan JA, et al. Outcomes of noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the United States, 1998-2008. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Jan 15;185(2):152–9.
57. Antunes MA, Lapa e Silva JR, Rocco PRM. Mesenchymal stromal cell therapy in COPD: From bench to bedside. Vol. 12, *International Journal of COPD*. Dove Medical Press Ltd.; 2017. p. 3017–27.
58. Armitage JD, Tan DBA, Sturm M, Moodley YP. Transcriptional profiling of circulating mononuclear cells from patients with chronic obstructive pulmonary disease receiving mesenchymal stromal cell infusions. *Stem Cells Transl Med*. 2021 Nov 1;10(11):1470–81.
59. Calzetta L, Aiello M, Frizzelli A, Camardelli F, Cazzola M, Rogliani P, et al. Stem Cell-Based Regenerative Therapy and Derived Products in COPD: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cells*. 2022 Jun 1;11(11).
60. Antunes MA, Abreu SC, Cruz FF, Teixeira AC, Lopes-Pacheco M, Bandeira E, et al. Effects of different mesenchymal stromal cell sources and delivery routes in experimental emphysema. *Respir Res*. 2014 Oct 3;15(1).
61. Geiger S, Hirsch D, Hermann FG. Cell therapy for lung disease. *European Respiratory Review*. 2017 Jun 30;26(144).
62. Brandsma CA, De Vries M, Costa R, Woldhuis RR, Königshoff M, Timens W. Lung ageing and COPD: is there a role for ageing in abnormal tissue repair? Number 5 in the Series “Pathology for the clinician” Edited by Peter Dorfmüller and Alberto Cavazza. Available from: <http://ow.ly/OLtW30gE3ct>
63. Chronic obstructive pulmonary disease v 12: New treatments for COPD [Internet]. Vol. 58, *Thorax*. 2003. Available from: www.thoraxjnl.com

64. Friguet B. Oxidized protein degradation and repair in ageing and oxidative stress. Vol. 580, FEBS Letters. 2006. p. 2910–6.
65. Müller KC, Welker L, Paasch K, Feindt B, Erpenbeck VJ, Hohlfield JM, et al. Lung fibroblasts from patients with emphysema show markers of senescence in vitro. *Respir Res.* 2006 Feb 21;7.
66. Mui TSY, Man JM, McElhaney JE, Sandford AJ, Coxson HO, Birmingham CL, et al. Telomere length and chronic obstructive pulmonary disease: Evidence of accelerated aging. Vol. 57, *Journal of the American Geriatrics Society.* 2009. p. 2372–4.
67. Kim YS, Kakturk N, Kim JY, Lee SW, Lim J, Choi SJ, et al. Gene profiles in a smoke-induced COPD mouse lung model following treatment with mesenchymal stem cells. *Mol Cells.* 2016 Oct 1;39(10):728–33.
68. Weiss DJ, Casaburi R, Flannery R, LeRoux-Williams M, Tashkin DP. A placebo-controlled, randomized trial of mesenchymal stem cells in COPD. *Chest.* 2013;143(6):1590–8.
69. Daley GQ, Hyun I, Apperley JF, Barker RA, Benvenisty N, Bredenoord AL, et al. Setting global standards for stem cell research and clinical translation: The 2016 ISSCR guidelines. Vol. 6, *Stem Cell Reports.* Cell Press; 2016. p. 787–97.