

MORBIMORTALIDADE ASSOCIADA AO MANEJO DAS EXACERBAÇÕES DA DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA (DPOC) – UMA REVISÃO DE LITERATURA

Data de submissão: 09/12/2024

Data de aceite: 02/01/2025

Isadora Fagundes de Oliveira

Universidade de Vassouras
Vassouras - Rio de Janeiro

Hélcio Serpa de Figueiredo Júnior

Universidade de Vassouras
Vassouras - Rio de Janeiro

RESUMO: Este estudo aborda a morbimortalidade relacionada ao manejo das exacerbações da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC). As exacerbações são eventos agudos que aceleram a progressão da DPOC, resultando em aumento de hospitalizações e morte precoce. O manejo eficaz dessas exacerbações, que envolve tratamento farmacológico adequado, monitoramento constante e intervenções não farmacológicas, como a reabilitação pulmonar, é essencial para reduzir os impactos negativos da doença. Além disso, a identificação precoce e a prevenção das exacerbações são fundamentais para melhorar a qualidade de vida dos pacientes e reduzir os custos associados ao tratamento. A pesquisa também destaca a importância de seguir as diretrizes atuais e promover o envolvimento multidisciplinar no tratamento.

A combinação de terapias personalizadas com um foco preventivo oferece o melhor prognóstico para os pacientes com DPOC.

PALAVRAS-CHAVE: DPOC; paciente, tratamento.

MORBIDITY AND MORTALITY ASSOCIATED WITH THE MANAGEMENT OF EXACERBATIONS IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD) – A LITERATURE REVIEW

ABSTRACT: This study addresses the morbidity and mortality associated with the management of exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Exacerbations are acute events that accelerate the progression of COPD, leading to increased hospitalizations and early death. Effective management of these exacerbations, which involves appropriate pharmacological treatment, constant monitoring, and non-pharmacological interventions such as pulmonary rehabilitation, is essential for reducing the negative impacts of the disease. Additionally, early identification and prevention of exacerbations are crucial for improving patients' quality of life and reducing

treatment costs. The research also emphasizes the importance of following current guidelines and promoting a multidisciplinary approach to treatment. The combination of personalized therapies with a preventive focus provides the best prognosis for COPD patients.

KEYWORDS: COPD; patients; treatment.

INTRODUÇÃO

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) é uma condição pulmonar progressiva e irreversível que resulta em limitação do fluxo aéreo e é caracterizada principalmente por tosse crônica, dispneia e expectoração. Sua prevalência tem aumentado globalmente, sendo uma das principais causas de morbidade e mortalidade, especialmente em países em desenvolvimento. A DPOC não apenas compromete a qualidade de vida dos indivíduos afetados, mas também gera um grande impacto econômico, devido ao número elevado de hospitalizações, tratamentos prolongados e perda de produtividade. As exacerbações da DPOC, episódios agudos de agravamento dos sintomas respiratórios, desempenham um papel fundamental na morbimortalidade associada à doença, exigindo estratégias de manejo adequadas e eficazes (GOLD, 2023).

A DPOC é uma condição caracterizada pela limitação crônica do fluxo aéreo, que geralmente é progressiva e associada a uma resposta inflamatória anormal dos pulmões a partículas ou gases nocivos, como o fumo do tabaco (Murray et al., 2017). A prevalência global da DPOC tem crescido nos últimos anos, sendo responsável por milhões de mortes a cada ano. De acordo com dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), a DPOC é a quarta principal causa de morte no mundo e prevê-se que essa posição aumente até 2030 (WHO, 2021). A prevalência da doença varia conforme fatores regionais, culturais e socioeconômicos, com uma alta incidência observada em fumantes e em populações expostas a poluentes ambientais.

Os principais fatores de risco para o desenvolvimento da DPOC incluem o tabagismo, a exposição a poluentes ambientais, como a fumaça de biomassa, e uma predisposição genética. O tabagismo é o fator mais significativo e amplamente reconhecido, responsável por até 90% dos casos de DPOC (Pauwels et al., 2001). Outras condições, como a exposição ocupacional a poeiras e produtos químicos, também são importantes fatores de risco, além de infecções respiratórias durante a infância. Embora a DPOC seja mais prevalente em adultos mais velhos, a exposição precoce a esses fatores aumenta o risco de desenvolvimento da doença ao longo da vida.

A exacerbação da DPOC é definida como um agravamento agudo dos sintomas respiratórios, como aumento da dispneia, tosse e produção de escarro, que exige mudanças no tratamento do paciente. Estas exacerbações são fatores importantes que contribuem para o prognóstico da doença, pois estão associadas a um aumento da morbidade, hospitalizações frequentes e uma piora da qualidade de vida (Vestbo et al.,

2013). O manejo eficaz dessas exacerbações é essencial não apenas para o controle dos sintomas, mas também para a redução da morbimortalidade. Durante uma exacerbação, o tratamento adequado pode evitar complicações, minimizar o impacto da hospitalização e melhorar os resultados a longo prazo (GOLD, 2023).

As exacerbações têm um impacto significativo na morbimortalidade da DPOC. Estudos mostram que os pacientes que experimentam exacerbações frequentes têm uma taxa de mortalidade mais elevada, principalmente devido ao agravamento da função pulmonar e ao desenvolvimento de comorbidades associadas (Soler-Cataluña et al., 2005). Cada exacerbação está relacionada a uma diminuição progressiva da função pulmonar, o que piora o quadro clínico do paciente e aumenta a necessidade de cuidados médicos intensivos. Além disso, essas exacerbações são uma das principais causas de hospitalização de pacientes com DPOC, contribuindo substancialmente para os custos econômicos associados à doença (Hurst et al., 2010).

A exacerbação da DPOC é frequentemente desencadeada por infecções respiratórias virais ou bacterianas, embora fatores como a poluição do ar ou a falta de adesão ao tratamento também possam contribuir (Miravittles et al., 2017). O processo inflamatório agudo que ocorre durante uma exacerbação envolve a ativação de células inflamatórias, como neutrófilos, linfócitos T e macrófagos, que liberam mediadores inflamatórios que agravam a obstrução das vias aéreas e a hipoxemia (Barnes et al., 2015). Essa inflamação aumenta a permeabilidade das vias aéreas, favorecendo o acúmulo de secreções e a redução da ventilação pulmonar. Esse ciclo vicioso contribui para o agravamento dos sintomas e pode levar a uma rápida deterioração do estado clínico do paciente.

O diagnóstico da exacerbação da DPOC é clínico, baseado no aumento dos sintomas respiratórios e na história médica do paciente. No entanto, é fundamental realizar exames complementares, como a espirometria, para avaliar a função pulmonar e excluir outras condições que possam mimetizar uma exacerbação, como insuficiência cardíaca ou pneumonia (Jones et al., 2017). O monitoramento contínuo da função pulmonar e a avaliação regular dos níveis de oxigenação são essenciais para identificar a gravidade das exacerbações e ajustar o tratamento de forma eficaz. Além disso, o uso de biomarcadores inflamatórios pode ser útil no monitoramento da resposta ao tratamento e na previsão de futuros eventos de exacerbação (Hodgson et al., 2021).

O tratamento das exacerbações da DPOC envolve medidas farmacológicas e não farmacológicas. O uso de broncodilatadores, como beta-agonistas e anticolinérgicos, é fundamental para aliviar a obstrução das vias aéreas e melhorar a ventilação pulmonar. Em exacerbações graves, a administração de corticosteroides sistêmicos e antibióticos pode ser necessária, especialmente quando há sinais de infecção bacteriana (GOLD, 2023). Além disso, estratégias não farmacológicas, como a oxigenoterapia e a ventilação mecânica, podem ser requeridas para pacientes com insuficiência respiratória grave. O controle rigoroso dos fatores de risco, como o tabagismo, também é essencial no manejo a

longo prazo (McNicholl et al., 2019).

A reabilitação pulmonar é uma abordagem não farmacológica importante no manejo da DPOC, especialmente após exacerbações. Programas de reabilitação incluem exercícios físicos, educação sobre a doença e técnicas de controle respiratório, com o objetivo de melhorar a capacidade funcional e reduzir a dispnéia (Spruit et al., 2013). Esses programas têm mostrado eficácia na redução da frequência de exacerbações e na melhoria da qualidade de vida dos pacientes, além de ajudar na recuperação após um episódio de exacerbação.

Prevenir exacerbações é um dos pilares do manejo da DPOC. Estratégias como o uso de medicamentos de manutenção, incluindo corticosteroides inalatórios e broncodilatadores de longa duração, são recomendadas para reduzir a frequência e a gravidade das exacerbações (GOLD, 2023). A vacinação contra a gripe e a pneumonia, além da cessação do tabagismo, são intervenções preventivas fundamentais. O acompanhamento regular dos pacientes com DPOC e a educação sobre o manejo de sintomas iniciais também contribuem para a redução das exacerbações.

As exacerbações da DPOC representam uma carga significativa para os sistemas de saúde, sendo responsáveis por uma grande parte dos custos relacionados à doença. Estima-se que as hospitalizações devido a exacerbações representem a maior parcela desses custos, além dos gastos com medicamentos, cuidados intensivos e reabilitação. A gestão eficaz das exacerbações pode reduzir significativamente esses custos, melhorando os resultados clínicos e diminuindo a necessidade de hospitalizações frequentes (Soriano et al., 2015).

As diretrizes mais recentes para o manejo da DPOC, como as publicadas pela Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), recomendam um tratamento individualizado com base na gravidade das exacerbações, com foco na redução dos sintomas e na prevenção de futuras complicações (GOLD, 2023). O manejo deve incluir tanto a terapia farmacológica quanto não farmacológica, além de orientações sobre o autocuidado e a adesão ao tratamento. A abordagem multidisciplinar, envolvendo médicos, enfermeiros e fisioterapeutas, é essencial para o sucesso do manejo das exacerbações.

Embora existam várias opções terapêuticas disponíveis, o tratamento da exacerbação da DPOC continua a ser desafiador. A resistência a antibióticos, a falta de adesão ao tratamento e as comorbidades, como doenças cardiovasculares e diabetes, complicam o manejo desses episódios (Shah et al., 2017). Além disso, a identificação precoce das exacerbações e o tratamento imediato nem sempre ocorrem devido à falta de recursos em algumas regiões ou à subestimação da gravidade dos sintomas por parte dos pacientes.

O futuro do manejo da DPOC está voltado para a personalização do tratamento e a melhoria das estratégias preventivas. O avanço nas terapias biológicas, como os anticorpos monoclonais, oferece novas opções para o tratamento das exacerbações,

especialmente para pacientes com fenótipo inflamatório (Barnes et al., 2015). Além disso, o uso de tecnologias digitais para monitoramento remoto e a telemedicina têm o potencial de melhorar o manejo da DPOC, permitindo intervenções precoces e reduzindo a necessidade de hospitalizações. O desenvolvimento de novos biomarcadores também pode melhorar o diagnóstico e o acompanhamento da doença, oferecendo uma abordagem mais precisa e eficaz.

O objetivo deste trabalho foi analisar os impactos da exacerbação da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) na morbimortalidade dos pacientes, investigando as estratégias de manejo mais eficazes para minimizar esses efeitos. A pesquisa também explorou os fatores de risco que contribuem para a exacerbação, os mecanismos fisiopatológicos envolvidos, e as abordagens de tratamento, tanto farmacológicas quanto não farmacológicas, como a reabilitação pulmonar. O estudo visou ainda discutir a importância da prevenção e monitoramento contínuo das exacerbações, destacando as recomendações atuais e os desafios enfrentados no manejo da DPOC.

MÉTODOS

A busca de artigos científicos foi feita a partir do banco de dados contidos no National Library of Medicine (PubMed). Os descritores foram “*COPD; patients; treatment*” considerando o operador booleano “AND” entre as respectivas palavras. As categorias foram: ensaio clínico e estudo clínico randomizado. Os trabalhos foram selecionados a partir de publicações de 2024, utilizando como critério de inclusão artigos no idioma inglês e português. Como critério de exclusão foi usado os artigos que acrescentavam outras patologias ao tema central, desconectado ao assunto proposto. A revisão dos trabalhos acadêmicos foi realizada por meio das seguintes etapas, na respectiva ordem: definição do tema; estabelecimento das categorias de estudo; proposta dos critérios de inclusão e exclusão; verificação e posterior análise das publicações; organização das informações; exposição dos dados.

RESULTADOS

Diante da associação dos descritores utilizados, obteve-se um total de 46452 trabalhos analisados da base de dados PubMed. A utilização do critério de inclusão: artigos publicados no último anos (2024), resultou em um total de 2368 artigos. Em seguida foi adicionado como critério de inclusão os artigos do tipo ensaio clinico, ensaio clinico controlado randomizado ou artigos de jornal, totalizando 143 artigos. Foram selecionados os artigos em português ou inglês, resultando em 141 artigos e depois adicionado a opção texto completo gratuito, totalizando 83 artigos. Após a leitura dos resumos foram excluídos aqueles que não se adequaram ao tema abordado ou que estavam em duplicação,

totalizando 20 artigos, conforme ilustrado na Figura 1.

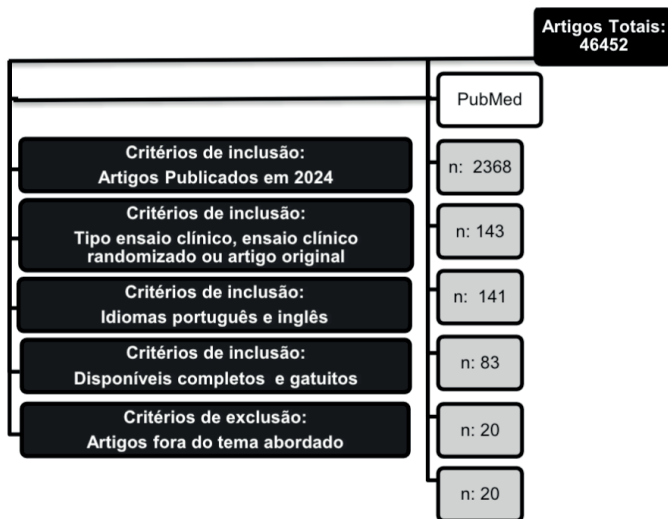


FIGURA 1: Fluxograma para identificação dos artigos no PubMed.

Fonte: Autores (2024)

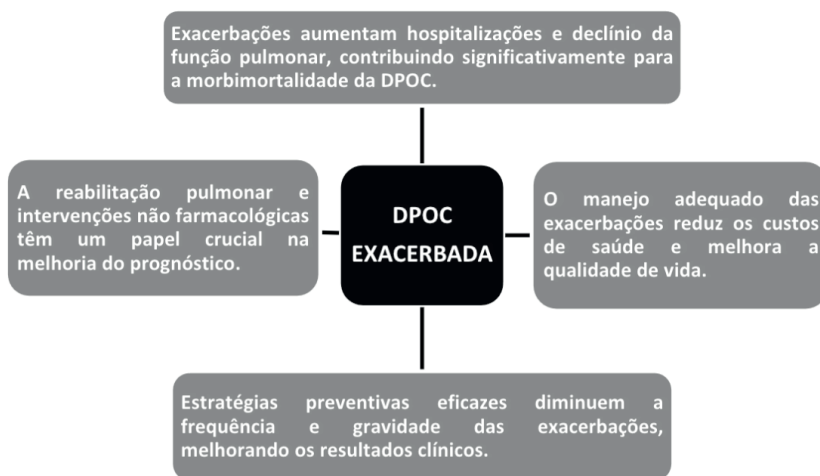


FIGURA 2: Síntese dos resultados mais encontrados de acordo com os artigos analisados.

Fonte: Autores (2024)

DISCUSSÃO

A morbimortalidade associada ao manejo das exacerbações da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) é um desafio significativo para os sistemas de saúde, especialmente devido à alta taxa de complicações e à necessidade de intervenções eficazes. A análise dos artigos disponíveis revela abordagens diversificadas para a gestão

dessas exacerbações, com foco em estratégias de manejo, terapias medicamentosas, reabilitação pulmonar, e intervenções complementares, destacando a importância de um tratamento adequado para reduzir os impactos negativos da DPOC sobre a saúde dos pacientes.

O artigo de Adams et al. (2024) descreve a utilização de um gráfico de cores de escarro como ferramenta para promover a autogestão de exacerbações agudas da DPOC, visando reduzir o uso desnecessário de antibióticos. A pesquisa qualitativa sugere que a capacitação dos pacientes para interpretar sinais como a coloração do escarro pode melhorar o controle da doença e reduzir a automedicação com antibióticos, contribuindo para a diminuição do risco de complicações associadas a tratamentos inadequados (ADAMS et al., 2024). A abordagem baseada na educação e autogestão mostra-se crucial para a promoção de um controle mais eficiente da DPOC.

A questão do uso racional de antibióticos também é explorada por Sewell et al. (2024), que investigaram a eficácia do teste de proteína C-reativa (PCR) no ponto de cuidado para reduzir o consumo de antibióticos em pacientes com exacerbações agudas de DPOC. O estudo mostra que a utilização do teste de PCR, de forma a identificar a presença de infecção bacteriana, pode resultar em menor prescrição de antibióticos, promovendo benefícios tanto para o paciente quanto para a saúde pública ao combater a resistência bacteriana (SEWELL et al., 2024). Este achado reforça a importância de estratégias que não apenas tratem, mas previnam complicações decorrentes de intervenções excessivas.

No manejo clínico de pacientes com DPOC, a necessidade de uma abordagem multimodal é evidente, conforme destacado por Rouby et al. (2024), que abordam a importância da monitorização cuidadosa no processo de extubação de pacientes de risco, incluindo aqueles com DPOC. A pesquisa sugere que a avaliação adequada dos riscos de falha na extubação e o acompanhamento pós-operatório são fundamentais para melhorar os resultados em pacientes críticos, mostrando a interdependência entre manejo respiratório e cuidados intensivos (ROUBY et al., 2024).

No campo das terapias farmacológicas, o estudo de Wen et al. (2024) sobre o uso de beclometasona dipropionato/formoterol fumarato em comparação com outras combinações de medicamentos para DPOC em pacientes chineses revela resultados promissores. A pesquisa indicou que essa combinação terapêutica tem eficácia similar à do budesonida/formoterol, com benefícios substanciais na redução das exacerbações da DPOC, um fator importante para melhorar a qualidade de vida dos pacientes (WEN et al., 2024). Essas evidências reforçam a necessidade de personalizar o tratamento conforme as características individuais de cada paciente, levando em consideração a resposta a diferentes regimes terapêuticos.

Além disso, Shekar et al. (2024) investigaram os efeitos do treinamento PACK sobre o manejo da asma e DPOC em médicos de atenção primária. Os resultados do estudo indicaram que a educação contínua dos profissionais de saúde, associada a programas

de treinamento estruturados, pode melhorar a qualidade do atendimento e a gestão das exacerbações da DPOC, refletindo na redução da morbimortalidade (SHEKAR et al., 2024). Essa abordagem evidencia a importância do fortalecimento das habilidades dos profissionais de saúde como uma estratégia complementar para o manejo eficaz da doença.

O estudo de Zhang et al. (2024) sobre reabilitação pulmonar baseada na teoria do empoderamento, aplicada a pacientes com DPOC e insuficiência cardíaca, é outro exemplo de como programas de reabilitação podem ser eficazes no controle das exacerbações. A pesquisa demonstrou que a combinação de exercícios respiratórios com educação do paciente sobre a gestão da doença pode melhorar significativamente os sintomas respiratórios e a função cardíaca, resultando em menos hospitalizações e complicações (ZHANG et al., 2024). Isso reforça a ideia de que uma abordagem holística e personalizada é essencial no tratamento de comorbidades associadas à DPOC.

Em relação a terapias complementares, Phantayuth et al. (2024) demonstraram os benefícios do programa combinado de tai chi e yoga no tratamento da DPOC. A pesquisa revelou melhorias significativas na função pulmonar e na capacidade física dos pacientes após 12 semanas de intervenções, sugerindo que essas práticas podem ser eficazes na melhoria da qualidade de vida e na redução das exacerbações, oferecendo uma alternativa viável para pacientes que buscam tratamentos menos invasivos (PHANTAYUTH et al., 2024). A adoção de terapias complementares destaca-se como uma opção promissora para o manejo de exacerbações em DPOC.

LeMaster et al. (2024) conduziram um estudo sobre o efeito do revefenacine na função pulmonar de pacientes com DPOC moderada a grave. Os resultados indicaram que o medicamento foi eficaz em melhorar a função pulmonar e reduzir os sintomas da DPOC, além de diminuir a incidência de exacerbações, contribuindo diretamente para a redução da morbimortalidade da doença (LEMASTER et al., 2024). O uso de novos medicamentos e terapias respiratórias demonstra ser um fator importante no manejo da DPOC, especialmente em estágios mais avançados da doença.

Por outro lado, o estudo de Govoni et al. (2024) sobre o uso de um inibidor de fosfoinosítido 3-quinase delta, o CHF6523, mostrou que esse alvo terapêutico não é eficaz no controle das exacerbações da DPOC, sugerindo que novas abordagens farmacológicas precisam ser mais bem investigadas. Embora esse tipo de pesquisa seja crucial, o estudo também destaca a complexidade do tratamento da DPOC e a necessidade de uma avaliação rigorosa da eficácia dos tratamentos antes de sua adoção generalizada (GOVONI et al., 2024).

No contexto de novos tratamentos, o trabalho de Watz et al. (2024) explorou os efeitos de uma combinação de beclometasona dipropionato, formoterol fumarato e glicopirônio na hiperinflamação pulmonar e na resistência ao exercício. O estudo revelou que essa combinação teve efeitos positivos significativos, especialmente na redução da hiperinflamação pulmonar, um fator importante na prevenção de exacerbações e na

melhoria da qualidade de vida dos pacientes com DPOC (WATZ et al., 2024). A combinação de medicamentos para DPOC continua sendo uma área de intensa pesquisa, com o objetivo de encontrar soluções mais eficazes para o controle da doença.

O uso de N-acetilcisteína (NAC) também foi investigado em diversos estudos, incluindo o de Kwok et al. (2024), que demonstraram os benefícios dessa terapia em pacientes com exacerbações agudas de DPOC. A N-acetilcisteína tem mostrado ser eficaz na redução da inflamação e na melhoria da função pulmonar, especialmente em exacerbações graves da doença (KWOK et al., 2024). Este estudo enfatiza a importância de tratamentos acessíveis e bem tolerados, como o NAC, que podem ser empregados para melhorar o prognóstico dos pacientes com DPOC em exacerbação.

A discussão sobre a morbimortalidade associada à DPOC evidencia a complexidade da doença e a importância de um manejo bem estruturado, que combine a educação do paciente, intervenções farmacológicas eficazes, terapias complementares e monitoramento rigoroso. O tratamento personalizado, que considere as comorbidades e a gravidade da doença, é fundamental para a redução das exacerbações e da morbimortalidade associada à DPOC, além de melhorar a qualidade de vida dos pacientes e reduzir os custos com hospitalizações. As estratégias de manejo devem ser continuamente avaliadas e adaptadas para atender às necessidades individuais de cada paciente, com base nas melhores evidências científicas disponíveis.

CONCLUSÃO

O manejo adequado da exacerbação da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) tem um impacto significativo na morbimortalidade associada à doença, visto que essas exacerbações são responsáveis por um aumento substancial das hospitalizações e da progressão do declínio da função pulmonar. As exacerbações da DPOC têm um efeito negativo direto na qualidade de vida dos pacientes, com repercussões tanto para os pacientes quanto para os sistemas de saúde, devido aos elevados custos associados ao seu tratamento. Portanto, o manejo eficiente dessas exacerbações, que inclui tanto intervenções farmacológicas quanto não farmacológicas, é crucial para minimizar esses impactos e melhorar os resultados clínicos. A importância de estratégias preventivas também não pode ser subestimada, pois estas visam reduzir a frequência e a gravidade das exacerbações, com destaque para a reabilitação pulmonar como uma intervenção importante na melhoria da função pulmonar e da qualidade de vida dos pacientes. O diagnóstico precoce e o monitoramento contínuo são essenciais para garantir que as exacerbações sejam tratadas de maneira adequada e tempestiva. O uso de biomarcadores para monitoramento das exacerbações, aliado a um tratamento farmacológico eficaz, pode proporcionar um controle mais preciso da doença. Além disso, as diretrizes e recomendações atuais oferecem uma base sólida para o manejo da DPOC, embora existam desafios contínuos em termos de

adesão ao tratamento, recursos e educação dos pacientes. O tratamento farmacológico, incluindo o uso de broncodilatadores e corticosteroides, desempenha um papel fundamental, mas é a combinação com intervenções não farmacológicas, como a reabilitação pulmonar e a orientação sobre mudanças no estilo de vida, que oferece os melhores resultados. Por fim, o estudo destaca a necessidade de estratégias mais personalizadas e uma abordagem multidisciplinar no manejo da exacerbação da DPOC, além de uma maior atenção às diretrizes preventivas e ao controle dos fatores de risco. A pesquisa também sugere que futuras inovações em terapias farmacológicas e métodos de diagnóstico podem melhorar ainda mais o manejo dessa condição, reduzindo a carga global de morbimortalidade associada à DPOC.

REFERÊNCIAS

ADAMS RL et al. **“I know this is on my chest, let’s act”**: a qualitative study exploring self-management of acute COPD exacerbations with a sputum colour chart to reduce unnecessary antibiotic use. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2024 Nov 30;34(1):41.

SEWELL B et al. **Cost-effectiveness of C-reactive protein point of care testing for safely reducing antibiotic consumption for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease as part of the multicentre, parallel-arm, open, individually randomised, controlled PACE trial**. *BMJ Open*. 2024 Nov 27;14(11):e084144.

ROUBY JJ et al. **Weaning of non COPD patients at high-risk of extubation failure assessed by lung ultrasound: the WIN IN WEAN multicentre randomised controlled trial**. *Crit Care*. 2024 Nov 26;28(1):391.

WEN F et al. **Beclometasone Dipropionate/Formoterol Fumarate is Similarly Effective to Budesonide/Formoterol Fumarate in Chinese Patients with COPD: The FORSYYN Double-Blind, Randomised Study**. *COPD*. 2024 Dec;21(1):2425157.

SHEKAR S et al. **Effects of PACK training on the management of asthma and chronic obstructive pulmonary disease by primary care clinicians during 2 years of implementation in Florianópolis, Brazil: extended follow-up after a pragmatic cluster randomised controlled trial with a stepped-wedge design**. *BMJ Glob Health*. 2024 Oct 28;9(Suppl 3):e013819.

ZHANG Y et al. **The application effect of a pulmonary rehabilitation program based on empowerment theory for patients with COPD combined with heart failure**. *Medicine (Baltimore)*. 2024 Oct 11;103(41):e40067.

PHANTAYUTH D et al. **Effectiveness of a 12-week combining tai chi and yoga program on pulmonary function and functional fitness in COPD patients**. *Respir Med*. 2024 Nov-Dec;234:107842.

LEMASTER WB et al. **Revefenacin Area Under the Curve Spirometry in Patients with Moderate to Very Severe COPD**. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2024 Oct 16;19:2299-2308.

GOVONI M et al. **CHF6523 data suggest that the phosphoinositide 3-kinase delta isoform is not a suitable target for the management of COPD**. *Respir Res*. 2024 Oct 19;25(1):380.

WATZ H et al. **Effects of inhaled beclometasone dipropionate/formoterol fumarate/glycopyrronium vs. beclometasone dipropionate/formoterol fumarate and placebo on lung hyperinflation and exercise endurance in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial.** *Respir Res.* 2024 Oct 17;25(1):378.

BAN YL et al. **The benefits of early pulmonary rehabilitation with incentive spirometer among chronic obstructive pulmonary disease patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease.** *Med J Malaysia.* 2024 Sep;79(5):561-568.

ZHOU Y et al. **Effect of high-dose N-acetylcysteine on exacerbations and lung function in patients with mild-to-moderate COPD: a double-blind, parallel group, multicentre randomised clinical trial.** *Nat Commun.* 2024 Sep 30;15(1):8468.

SHEN H et al. **Efficacy of pulmonary rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea; a randomized controlled trial.** *J Rehabil Med.* 2024 Sep 24;56:jrm23757.

ATAÇ A et al. **The Impact of Different Telerehabilitation Methods on Peripheral Muscle Strength and Aerobic Capacity in COPD Patients: A Randomized Controlled Trial.** *Adv Respir Med.* 2024 Sep 20;92(5):370-383.

THONGCHOTE K et al. **Effects of scapulothoracic exercises on chest mobility, respiratory muscle strength, and pulmonary function in male COPD patients with forward shoulder posture: A randomized controlled trial.** *F1000Res.* 2024 Aug 20;11:1284.

RHEE CK et al. **The effect of nebulized N-acetylcysteine on the phlegm of chronic obstructive pulmonary disease: the NEWEST study.** *BMC Pulm Med.* 2024 Sep 2;24(1):434.

SADIQ MW et al. **Population pharmacokinetic/target engagement modelling of tozorakimab in healthy volunteers and patients with chronic obstructive pulmonary disease.** *Br J Clin Pharmacol.* 2024 Dec;90(12):3286-3295.

ZENG Y et al. **Early comprehensive pulmonary rehabilitation for hospitalized patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial.** *J Rehabil Med.* 2024 Aug 22;56:jrm39953.

KWOK WC et al. **A double-blind randomized controlled trial of N-acetylcysteine (NAC) for the treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease.** *Respirol Case Rep.* 2024 Aug 6;12(8):e01449.

MURO S et al. **Benefits of budesonide/glycopyrronium/formoterol fumarate dihydrate on lung function and exacerbations of COPD: a post-hoc analysis of the KRONOS study by blood eosinophil level and exacerbation history.** *Respir Res.* 2024 Aug 5;25(1):297.

BARNES, P. J. et al. **Cellular and molecular mechanisms of chronic obstructive pulmonary disease.** *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2015.

GOLD. **Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.** 2023.

HODGSON, M. et al. **Biomarkers in COPD: A comprehensive review.** *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2021.

HURST, J. R. et al. **Frequency, severity, and duration of COPD exacerbations: A systematic review and meta-analysis.** *Lancet Respiratory Medicine*, 2010.

JONES, P. W. et al. **Spirometry and the diagnosis of COPD.** *European Respiratory Journal*, 2017.

MCMICHOLL, M. et al. **Non-pharmacological management of COPD: Rehabilitative interventions.** *Chest Journal*, 2019.

MURRAY, C. J. et al. **Global burden of disease in 2017: High-income countries.** *Lancet*, 2017.

PAUWELS, R. et al. **The impact of COPD exacerbations on the long-term decline in lung function.** *Thorax*, 2001.

SPRUIT, M. A. et al. **Pulmonary rehabilitation and its effect on the frequency of exacerbations in COPD.** *Thorax*, 2013.

VESTBO, J. et al. **The impact of exacerbations on the natural history of chronic obstructive pulmonary disease.** *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2013.