



## Fisiopatologia e tratamento da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

Pathophysiology and treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Fisiopatología y tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstrutiva Crónica

Laura Cacho Zanette<sup>1</sup>, Enrique de Miranda Ferreira<sup>2</sup>, Maria Clara Lima Igreja<sup>2</sup>, Mateus Curty Matos<sup>2</sup>, Maria Eduarda de Oliveira Marques<sup>2</sup>, Kariny Dias da Silva<sup>2</sup>, Luiza Penido Campos<sup>2</sup>, Maria Antônia Louro<sup>2</sup>, Beatriz Gonçalves Santiago<sup>2</sup>, Hélcio Serpa de Figueiredo Júnior<sup>2</sup>.

### RESUMO

**Objetivo:** Revisar a fisiopatologia e tratamento da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC). **Revisão bibliográfica:** A DPOC é uma condição pulmonar caracterizada por obstrução crônica e progressiva das vias aéreas, frequentemente associada à exposição prolongada a substâncias irritantes. Sua fisiopatologia envolve uma inflamação contínua das vias respiratórias, que resulta em danos ao parênquima pulmonar e como consequência causa dificuldades respiratórias. Sua prevalência é de cerca de 10% a 15% da população mundial, o que a torna a terceira principal causa de morte no mundo. O diagnóstico da doença realiza-se através da anamnese, exame físico, radiografia de tórax e nos testes de função pulmonar. O tratamento engloba medicamentos como broncodilatadores que são utilizados para abrir as vias aéreas, além da oxigenoterapia em casos de queda significativa de O<sub>2</sub>. **Considerações finais:** Em resumo, a DPOC é uma condição que exige diagnóstico imediato e tratamento o quanto antes, a fim de prevenir complicações que possam agravar o quadro do paciente.

**Palavras-chave:** Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica, Enfisema, Pneumologia.

### ABSTRACT

**Objective:** To provide a didactic review of the pathophysiology and treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). **Bibliographic review:** COPD is a lung condition characterized by chronic and progressive airway obstruction, often associated with prolonged exposure to irritants. Its pathophysiology involves continuous inflammation of the airways, which results in damage to the lung parenchyma and, consequently, causes respiratory difficulties. Its prevalence is around 10% to 15% of the global population, making it the third leading cause of death worldwide. The diagnosis of the disease is made through patient history, physical examination, chest X-ray, and pulmonary function tests. Treatment includes medications such as bronchodilators, which are used to open the airways, along with oxygen therapy in cases of significant O<sub>2</sub> drop. **Final considerations:** In summary, COPD is a condition that requires immediate diagnosis and prompt treatment to prevent complications that may worsen the patient's condition.

**Keywords:** Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Emphysema, Pulmonology.

### RESUMEN

**Objetivo:** Revisar de forma didáctica la fisiopatología y el tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstrutiva Crónica (EPOC). **Revisión bibliográfica:** La EPOC es una condición pulmonar caracterizada por la

<sup>1</sup> Universidade de Vassouras (UV), Vassouras - RJ.

<sup>2</sup> Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Macaé – RJ.

obstrucción crónica y progresiva de las vías respiratorias, frecuentemente asociada con la exposición prolongada a sustancias irritantes. Su fisiopatología implica una inflamación continua de las vías respiratorias, lo que resulta en daños al parénquima pulmonar y, como consecuencia, causa dificultades respiratorias. Su prevalencia es de aproximadamente el 10% al 15% de la población mundial, lo que la convierte en la tercera causa principal de muerte en el mundo. El diagnóstico de la enfermedad se realiza a través de la anamnesis, examen físico, radiografía de tórax y pruebas de función pulmonar. El tratamiento incluye medicamentos como broncodilatadores, que se utilizan para abrir las vías respiratorias, además de oxigenoterapia en casos de caída significativa de O<sub>2</sub>. **Consideraciones finales:** En resumen, la EPOC es una condición que requiere diagnóstico inmediato y tratamiento lo antes posible para prevenir complicaciones que puedan agravar el estado del paciente.

**Palabras clave:** Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, Enfisema, Neumología.

## INTRODUÇÃO

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é uma condição de saúde que afeta muitas pessoas ao redor do mundo, sendo responsável por uma grande quantidade de casos de mortes e complicações. Dessa maneira, em sua fase inicial pode-se encontrar sintomas sutis e inespecíficos de forma que dificulta seu diagnóstico e detecção. Pacientes com essa doença frequentemente apresentam um desequilíbrio em seu microbioma pulmonar o que contribui para inflamações crônicas e exacerbações da doença (WANG FY, et al., 2025). A DPOC é causada pela exposição de partículas nocivas inaladas principalmente por fumaça de tabaco e outros poluentes, tendo como consequência a obstrução de vias aéreas, o que dificulta a passagem de ar para os pulmões.

Dessa forma, a principal causa da DPOC é o tabagismo que é responsável por grande parte dos casos, entretanto, também pode ser desencadeado por exposição a poluentes ambientais ou deficiência de alfa-1-antitripsina (CHRISTENSON AS, et al., 2022). A fisiopatologia da DPOC é caracterizada pela limitação crônica do fluxo de ar, que resulta de processos patológicos que afetam as vias aéreas e o parênquima pulmonar. O desenvolvimento da obstrução do fluxo de ar começa com uma inflamação crônica das vias aéreas, levando à destruição do tecido pulmonar e ao estreitamento das vias aéreas pequenas. Esse processo é exacerbado pela inflamação das vias respiratórias, que contribui para a perda de elasticidade pulmonar e aumento da resistência ao fluxo aéreo.

A remodelação das vias aéreas também é um fator chave, com o acúmulo de células inflamatórias e a deposição de colágeno nas paredes das vias aéreas, resultando na perda da capacidade de dilatação normal durante a inspiração. Desse modo, a DPOC é uma doença complexa resultante da interação entre fatores ambientais, como a exposição ao tabaco, e fatores genéticos, como a deficiência de  $\alpha$ 1-antitripsina. Esses fatores contribuem para a inflamação crônica, obstrução das vias aéreas e destruição do tecido pulmonar, características fundamentais da doença. O entendimento desses mecanismos fisiológicos e das condições predisponentes é crucial para o desenvolvimento de tratamentos mais eficazes e estratégias de prevenção (LEAP J, et al., 2021).

O tratamento da DPOC geralmente inclui o uso de medicamentos, oxigênio extra e programas de reabilitação pulmonar. No entanto, em casos mais graves ou difíceis de controlar, as opções de tratamento broncoscópico podem ser uma alternativa menos invasiva. Entre essas opções, estão procedimentos como a colocação de válvulas endobrônquicas, bobinas, selantes poliméricos e ablação térmica, que ajudam a reduzir a hiperinsuflação pulmonar e a melhorar a capacidade respiratória. Para os pacientes com bronquite crônica, novas abordagens terapêuticas estão sendo estudadas, como a denervação pulmonar, crioterapia, balões para desobstrução das vias aéreas e reoplasia brônquica.

O objetivo dessas novas opções é controlar a produção excessiva de muco e aliviar a tosse, proporcionando mais qualidade de vida para quem convive com a DPOC (SCHWALK A, et al., 2024). A oxigenoterapia deve ser realizada com grande cuidado, especialmente em pacientes que sofrem de DPOC. Tanto a falta quanto o excesso de oxigênio podem causar problemas. Para quem tem DPOC, as diretrizes

internacionais sugerem que a saturação de oxigênio seja mantida entre 88% e 92%. Quando há uma falta de oxigênio, o paciente pode apresentar sintomas como ansiedade, agitação e dor de cabeça. Por outro lado, o uso excessivo de oxigênio pode levar ao acúmulo de dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>), resultando em hipercapnia e insuficiência respiratória tipo II.

Embora seja natural tentar aumentar rapidamente a saturação de oxigênio quando um paciente está com dificuldades respiratórias, saturações acima de 95% podem ser prejudiciais e causar complicações respiratórias graves. Por isso, é crucial entender a dosagem correta de oxigênio e estar ciente das faixas de saturação ideais e dos riscos do uso excessivo de oxigênio, como a insuficiência respiratória tipo II (KEDIA YS, et al., 2024). Portanto, este artigo teve como objetivo explorar a fisiopatologia e as opções terapêuticas a partir de uma revisão científica, para assegurar a abordagem adequada no tratamento de quadros de DPOC.

## REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### Epidemiologia

A DPOC é a terceira principal causa de morte no mundo, com cerca de 24% dos pacientes falecendo dentro de cinco anos após o diagnóstico. O envelhecimento, a piora da função pulmonar e as exacerbações da doença aumentam o risco de morte. Fatores como o crescimento da população, a maior expectativa de vida e a redução de outras causas de falecimento contribuem para o aumento das mortes. Embora melhorias nas condições de vida, nutrição e qualidade do ar tenham ajudado a reduzir a mortalidade no passado, a epidemia de tabagismo reverteu esse progresso. Para reduzir a mortalidade, é essencial adotar estratégias como a cessação do tabagismo, o uso de terapia tripla com inalador único, reabilitação pulmonar, oxigenoterapia, ventilação não invasiva e cirurgia.

Países que adotaram abordagens mais completas de prevenção e tratamento têm observado uma diminuição nas taxas de mortalidade (HALPIN DM, 2024). Pesquisas mais recentes têm levado a um entendimento mais abrangente da patogênese da DPOC. Um dos descobrimentos mais relevantes é que entre 20% e 40% dos pacientes diagnosticados com DPOC nunca fumaram, o que demonstra que o tabagismo não é a única causa da doença. Além disso, múltiplos fatores ambientais também estão sendo reconhecidos como contribuintes importantes, e esses fatores podem ter impactos diferentes ao longo da vida, interagindo de maneira complexa à medida que a pessoa envelhece (MERLO JR e BACKUS D, et al., 2023). A ideia de que a DPOC surge da interação entre nossos genes, o ambiente e o tempo tem ganhado cada vez mais atenção.

Esse conceito sugere que os efeitos do tabagismo e outros fatores ambientais não são os mesmos para todas as pessoas, variando conforme a idade e a predisposição genética de cada indivíduo. Em vez de ver a doença como resultado de um único fator, essa abordagem nos mostra que, ao longo da vida, o processo de desenvolvimento e reparo dos órgãos vai se misturando com o acúmulo de lesões causadas pelo envelhecimento, o que influencia nossa saúde e o risco de desenvolver a doença. Isso abre novas possibilidades para a pesquisa, lembrando da importância de olhar para além do tabagismo, e entender como diferentes fatores biológicos e ambientais se interagem ao longo do tempo. Dessa forma, podemos criar novas formas de prevenção, diagnóstico e tratamento da DPOC, de maneira mais personalizada e eficaz (AGUSTÍ A, et al., 2020).

### Fisiopatologia

A DPOC é caracterizada por mudanças estruturais e funcionais nos pulmões, que afetam diretamente a capacidade respiratória. Dentre dessas alterações, o enfisema pulmonar é uma das mais relevantes, pois provoca a destruição dos alvéolos e reduz a elasticidade pulmonar, o que resulta em hiperinsuflação dinâmica. Esse processo aumenta o tempo necessário para a expiração e dificulta a ventilação eficiente. Além disso, o aprisionamento aéreo distal ocorre quando o ar fica retido nos pulmões, comprometendo a troca de gases. A inflamação crônica nas vias aéreas também contribui para a resistência ao fluxo de ar, agravando o quadro respiratório (CORHAY JL, et al., 2022). A perda de massa muscular, especialmente das fibras musculares rápidas, é um aspecto crucial da fisiopatologia da DPOC, resultando em fraqueza muscular e aceleração da

fadiga. Isso dificulta a realização de atividades respiratórias e prolonga o processo de desmame da ventilação assistida.

Em casos graves da doença, a ventilação mecânica, tanto invasiva quanto não invasiva, torna-se essencial para compensar as dificuldades respiratórias. Além disso, o monitoramento contínuo da função pulmonar e as estratégias adequadas para o desmame da ventilação assistida são fundamentais para otimizar o manejo da DPOC (SCARAMUZZO G, et al., 2022). Dessa forma, é evidente a importância de identificar rapidamente a DPOC e suas complicações, para que intervenções terapêuticas sejam iniciadas o quanto antes, prevenindo o risco de morte do paciente. (AARON SD, et al., 2024).

### Diagnóstico

O diagnóstico da DPOC é frequentemente realizado através de um exame chamado espirometria, que avalia a relação entre o volume expiratório forçado no primeiro segundo e a capacidade vital forçada (índice FEV1/FVC). Quando esse valor fica abaixo de 0,7, mesmo após o uso de broncodilatadores, ou idealmente abaixo do limite inferior da normalidade (LLN), conforme os parâmetros da Global Lung Initiative (GLI), é um forte indicativo de DPOC. O uso do LLN é importante para evitar diagnósticos incorretos, tanto por exagero quanto por atraso. Além de confirmar a DPOC, é essencial realizar uma avaliação cuidadosa das comorbidades, principalmente as cardíacas, que são frequentes entre os pacientes com essa condição e têm um impacto direto na mortalidade. Isso ocorre porque a presença da DPOC pode mascarar problemas cardíacos, o que torna ainda mais importante investigar ambas as condições simultaneamente.

Como muitas pessoas com DPOC também têm outras doenças associadas, o tratamento precisa ser mais abrangente, considerando não apenas os problemas pulmonares, mas também as comorbidades extrapulmonares que podem afetar a saúde do paciente (AGUSTÍ A, et al., 2024). O diagnóstico precoce e o tratamento eficaz da DPOC, bem como das comorbidades associadas, são essenciais para melhorar o prognóstico desses pacientes. As ferramentas diagnósticas existentes e os tratamentos bem estabelecidos são amplamente descritos nas diretrizes clínicas. Além disso, pesquisas recentes sugerem que tratar as comorbidades pode ter efeitos positivos na evolução da DPOC, apontando para uma abordagem terapêutica integrada que beneficia tanto os aspectos pulmonares quanto as comorbidades associadas (KAHNERT K, et al., 2023).

### Tratamento

No pronto socorro, o primeiro passo para o tratamento da doença pulmonar obstrutiva crônica é uma avaliação completa do paciente, que inclui identificação de fatores de risco para exacerbações severas e análise do estado clínico, focando na função respiratória e hemodinâmica: Exames complementares, como radiografia de tórax, capnografia, ultrassom no local de atendimento e eletrocardiograma, são essenciais para fornecer dados adicionais que ajudarão na condução do tratamento. A DPOC representa uma carga significativa de doença no mundo, e apesar dos tratamentos disponíveis conseguirem melhorar os sintomas, eles não têm a capacidade de reverter os danos causados aos pulmões.

Em busca de soluções mais eficazes, pesquisadores de medicina regenerativa estão investigando uso de células tronco para tratar a DPOC e outras doenças, devido ao potencial dessas células de se renovarem o definitivamente e se diferenciarem em outros tipos celulares. As células tronco podem ser classificadas como embrionárias, pluripotentes induzidas ou adultas (incluindo as mesenquimatosas- MSCs), cada uma com suas próprias vantagens e desvantagens para tratamentos. Apesar de questões como a senescência e heterogeneidade das MSCs exigirem cautela em sua aplicação clínica, essas células têm um baixo risco de causar tumores e apresentam poucas questões éticas, o que as torna uma opção promissora para ser utilizada na doença (LAI S e GUO Z, 2024).

O tratamento das exacerbações agudas da DPOC começa com o uso de broncodilatadores e corticosteroides, que ajudam a aliviar a obstrução das vias aéreas e a inflamação. Em casos mais graves, quando esses tratamentos iniciais não são suficientes, terapias adicionais como ventilação não invasiva, magnésio, cetamina e epinefrina podem ser necessárias. Se esses métodos não forem eficazes, a ventilação mecânica pode ser indicada, mas deve ser usada com cautela, aplicando estratégias específicas, como a

hipercapnia permissiva, para evitar danos pulmonares adicionais. Em resumo, o manejo das exacerbações envolve uma avaliação cuidadosa, com tratamentos iniciais para controle rápido e intervenções mais intensivas conforme a gravidade do caso (LONG B e REZAIE SR, 2024).

### **Broncodilatadores**

Os broncodilatadores desempenham um papel fundamental no tratamento da DPOC, ajudando a aliviar os sintomas respiratórios e facilitando a respiração. Eles atuam relaxando os músculos das vias aéreas, o que melhora a ventilação pulmonar e torna a respiração mais fácil. Existem diferentes tipos desses medicamentos, como os beta2-agonistas, que podem ser de ação curta ou longa, e os antagonistas antimuscarínicos. Enquanto os beta2-agonistas proporcionam um alívio rápido ao dilatar as vias aéreas, os antimuscarínicos bloqueiam substâncias responsáveis pela constrição das vias respiratórias, oferecendo um efeito de longo prazo.

Esses medicamentos são indispensáveis no tratamento diário da DPOC, especialmente para pacientes que enfrentam dificuldades respiratórias contínuas. Eles não só ajudam a controlar crises agudas, mas também melhoram a função pulmonar e a qualidade de vida ao longo do tempo. Ao aliviar a falta de ar, os broncodilatadores proporcionam uma respiração mais tranquila e eficaz, sendo cruciais para o bem-estar dos pacientes com DPOC (JACQUES MR, et al., 2024).

### **Oxigenoterapia e suporte ventilatório**

O tratamento das exacerbações da DPOC requer uma abordagem cuidadosa e personalizada, sendo a oxigenoterapia controlada fundamental para garantir que o paciente tenha uma oxigenação adequada e evitar problemas respiratórios graves. Em casos mais complicados, o suporte ventilatório também se torna essencial para estabilizar o quadro do paciente. Assim, a oxigenoterapia controlada é particularmente importante para manter os níveis de oxigênio no sangue dentro dos limites ideais, prevenindo falhas respiratórias e diminuindo as chances de complicações sérias.

Quando os níveis de oxigênio estão muito baixos, essa terapia pode ser a chave para evitar uma falha respiratória maior e até mesmo reduzir o risco de morte. O suporte ventilatório, por sua vez, é indispensável em situações de insuficiência respiratória grave. Combinadas, essas terapias não só ajudam a melhorar a função pulmonar, mas também reduzem o esforço respiratório e os sintomas da doença, proporcionando uma melhor qualidade de vida e ajudando a controlar os efeitos da DPOC (KATZENBERG G, et al., 2021).

### **Cessação do tabagismo**

A cessação do tabagismo é uma das medidas mais eficazes no tratamento da doença pulmonar obstrutiva crônica, ajudando a retardar a progressão da doença e a melhorar a qualidade de vida dos pacientes. O tabagismo é a principal causa da DPOC, e a sua continuidade acelera a inflamação e o estreitamento das vias aéreas, agravando os sintomas. Parar de fumar reduz a perda de função pulmonar e diminui o risco de exacerbações, como falta de ar e tosse crônica, além de diminuir a inflamação pulmonar e melhorar a resposta ao tratamento com broncodilatadores e corticosteroides.

Também impacta positivamente outras condições associadas à DPOC, como doenças cardiovasculares e diabetes, ao reduzir o risco de complicações cardíacas. No aspecto psicológico, a cessação do tabagismo diminui o estresse, a ansiedade e a depressão, que frequentemente são exacerbados pela dependência do tabaco. Dessa forma, parar de fumar é essencial no manejo da DPOC, ajudando a reduzir a carga da doença e melhorar o prognóstico e o bem-estar dos pacientes (OLSCHEWSKI H, et al., 2021).

### **Ensifentrina: medicamento**

A ensifentrina é um medicamento em desenvolvimento para tratar a DPOC. Ela atua como um inibidor duplo das enzimas fosfodiesterase 3 e 4, responsáveis pela regulação da inflamação e da função das vias aéreas. Ao bloquear essas enzimas, a ensifentrina favorece a broncodilatação, controla a inflamação e melhora a função ciliar. Administrada por inalação, age diretamente nas vias respiratórias, reduzindo efeitos colaterais sistêmicos. Nos testes clínicos, o medicamento demonstrou melhorar o fluxo de ar, reduzir sintomas

como falta de ar e tosse, além de aumentar a qualidade de vida dos pacientes. Também mostrou eficácia quando usada em combinação com outros tratamentos, como broncodilatadores e esteroides, ampliando seu potencial terapêutico. Com um perfil de segurança favorável e efeitos colaterais leves, a ensifentrina se apresenta como uma opção viável para o tratamento prolongado da DPOC. Atualmente, está na fase final de desenvolvimento, podendo ser uma importante alternativa para controlar a doença, reduzir exacerbações e melhorar a qualidade de vida dos pacientes, oferecendo novos caminhos no tratamento da DPOC (DONOHUE JF, et al., 2023).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nas informações apresentadas, é essencial que o diagnóstico da DPOC seja feito precocemente, a fim de evitar complicações. O médico, por sua vez, precisa ser capaz de identificar a doença de forma precisa, atentando-se aos sinais clínicos e utilizando corretamente os exames complementares. Além disso, é importante que o profissional conheça as diversas alternativas de tratamento, tanto farmacológicas quanto não farmacológicas, para proporcionar ao paciente um alívio efetivo dos sintomas e garantir uma boa qualidade de vida.

## REFERÊNCIAS

1. AARON SD, et al. Early diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease: the costs and benefits of case finding. *Am J Respir Crit Care Med*, 2024; 209(8): 928-937.
2. AGUSTÍ A, et al. COPD 2020: Changes and challenges. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2020; 319(5): 879-883.
3. AGUSTÍ A, et al. Gold copd document 2023: a brief update for practicing cardiologists. *Clin Res Cardiol*, 2024; 113(2): 195-204.
4. CHRISTENSON SA, et al. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*, 2022; 399(10342): 2227-2242.
5. CORHAY JL, et al. Chronic obstructive pulmonary disease. A chronic inflammatory disease. *Université de Liège. Revue Médicale de Liège, Liège, Be*, 2022; (5-6): 295-301.
6. DONOHUE JF, et al. Ensifentrina as a Novel, Inhaled Treatment for Patients with COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 2023; 18: 1611-1622.
7. HALPIN DM. Mortality of patients with COPD. *Expert Rev Respir Med*, 2024; 18(6): 381-395.
8. KAHNERT K, et al. The diagnosis and treatment of COPD and its comorbidities. *Deutsches Ärzteblatt International*, 2023; 120(25): 434-444.
9. KATZENBERG G, et al. Management of chronic obstructive pulmonary disease. *British Journal of Hospital Medicine*, 2021; 82(7): 1-10.
10. KEDIA YS, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and oxygen therapy: a double-edged sword. *J Assoc Physicians India*, 2024; 72(6): 87-90.
11. LAI S e GUO Z. Stem cell therapies for chronic obstructive pulmonary disease: mesenchymal stem cells as a promising treatment option. *Stem Cell Res Ther*, 2024; 15(1): 312.
12. LEAP J, et al. Pathophysiology of COPD. *Critical Care Nursing Quarterly*, 2021; 44(1): 2-8.
13. LONG B e REZAIE SR. Evaluation and Management of Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation in the Emergency Department. *Emerg Med Clin North Am*, 2022; 40(3): 539-563.
14. MACLEOD M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation fundamentals: Diagnosis, treatment, prevention and disease impact. *Respirology*, 2021; 26(6): 532-551.
15. MERLO JR e BACKUS D. Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Part 1: Disease State Review. *Sr Care Pharm*, 2023; 38(6): 214-222.
16. OLSCHEWSKI H, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: the right treatment for the right patient. *Der Internist*, 2021; 62(6): 679-685.
17. SCARAMUZZO G, et al. Mechanical ventilation and COPD: from pathophysiology to ventilatory management. *Minerva Med*, 2024; 113(3): 460-470.
18. SCHWALK AJ, et al. Developing interventions for chronic obstructive pulmonary disease. *Semin Respir Crit Care Med*, 2024; 45(5): 582-592.
19. SINGH D. Pharmacological treatment of stable chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology*, 2021; 26(7): 643-651.
20. WANG FY, et al. Annual research progress in chronic obstructive pulmonary disease. *Jie He He Hu Xi ZaZhi*, 2025; 48(1): 60-65.