



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL**

**HELENA OLIVEIRA SILVA**

***Terapêutica farmacológica não inalada na DPOC***

ARTIGO DE REVISÃO NARRATIVA

ÁREA CIENTÍFICA DE PNEUMOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

DRA. CIDÁLIA MARIA REGINO RODRIGUES

PROFESSORA DRA. CLÁUDIA CATARINA FERREIRA CHAVES LOUREIRO BARBOSA E SILVA

FEVEREIRO/2024

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

Terapêutica farmacológica não inalada na DPOC

Non-inhaled pharmacological therapy in COPD

**Autor:** Helena Oliveira Silva <sup>1</sup>

**Orientador:** Dra. Cidália Maria Regino Rodrigues <sup>2</sup>

**Co-orientador:** Professora Dra. Cláudia Catarina Ferreira Chaves Loureiro Barbosa e  
Silva<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

<sup>2</sup> Unidade Local de Saúde de Coimbra - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Correio Eletrónico: [helena.silvaoliveira@hotmail.com](mailto:helena.silvaoliveira@hotmail.com)

## Índice

Índice de figuras .....	3
Lista de abreviaturas .....	4
Resumo .....	5
Abstract .....	6
1. Introdução .....	7
2. Materiais e Métodos .....	10
3. Discussão .....	11
3.1 Fisiopatologia da DPOC .....	11
3.2 Agonistas beta-2 adrenérgicos orais .....	12
3.3 Antibioterapia .....	12
3.4 Corticosteróides orais .....	15
3.5 Inibidores da Fosfodiesterase-4 .....	16
3.6 Agentes biológicos .....	17
3.7 Agentes mucolíticos .....	18
3.8 Metilxantinas .....	19
3.9 Beta-bloqueadores .....	20
3.10 Estatinas .....	21
4. Conclusão .....	22
5. Agradecimentos .....	24
6. Referências bibliográficas .....	25

## Índice de figuras

Figura 1.....	8
Figura 2.....	8
Figura 3.....	10

## **Lista de Abreviaturas**

CAT – *COPD Assessment Test*

DPOC – Doença pulmonar obstrutiva crónica

FEV1 – Volume expiratório forçado no 1º segundo

FVC – Capacidade vital forçada

GOLD – *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*

IL-5R – Recetor da Interleucina-5

IL-5R $\alpha$  – subunidade  $\alpha$  do recetor da Interleucina-5

NAC – N-acetilcisteína

SGRQ – *St. George's Respiratory Questionnaire*

## RESUMO

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC) é uma doença inflamatória crónica, complexa, de elevada prevalência, sendo atualmente a terceira principal causa de morte a nível mundial. Caracteriza-se por sintomas respiratórios e limitação do fluxo aéreo não reversível. O tratamento de primeira linha é a broncodilatação, no entanto, em situações específicas como exacerbações, nas quais o doente não fica controlado com terapêutica médica otimizada, estão indicados tratamentos sistémicos.

Esta revisão oferece uma perspetiva atual sobre os fármacos sistémicos indicados na DPOC (agonistas beta-2 adrenérgicos orais, antibióticos, corticosteroides orais, inibidores da fosfodiesterase-4, agentes biológicos, agentes mucolíticos, metilxantinas, beta-bloqueadores e Estatinas), bem como o seu mecanismo, eficácia, indicações e efeitos adversos. Finalmente são também discutidas as limitações dos estudos atuais.

Com esse objetivo e recorrendo à Medline e Pubmed selecionaram-se revisões sistemáticas, meta-análises, ensaios controlados randomizados e revisões de literatura publicadas entre Janeiro de 2013 e Dezembro de 2023 nos idiomas português, inglês e espanhol. Também foram abrangidos no estudo artigos mencionados nas referências dos estudos pesquisados. Para além destes, foram ainda consultados três livros e duas revistas acerca do tema e a Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease de 2023.

O tratamento sistémico na DPOC é de elevada importância, permitindo controlar a resposta inflamatória, contribuindo para a redução dos sintomas e prevenção das exacerbações. A escolha do tratamento deve ser individualizada, considerando a gravidade da doença e as características do doente.

**PALAVRAS CHAVE:** DPOC; doença pulmonar obstrutiva crónica; terapêutica não inalada; exacerbações

## **ABSTRACT**

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is a chronic, complex, highly prevalent inflammatory disease, currently the third leading cause of death worldwide. It is characterized by respiratory symptoms and non-reversible airflow limitation. The first line treatment is bronchodilation, however, in specific situations such as exacerbations, in which the patient is not controlled with optimized medical therapy, systemic treatments are indicated.

This review offers a current perspective on systemic drugs indicated in COPD (oral beta-2 adrenergic agonists, antibiotics, oral corticosteroids, phosphodiesterase-4 inhibitors, biological agents, mucolytic agents, methylxanthines, beta-blockers and statins), as well as their mechanism, efficacy, indications, and adverse effects. Finally, the limitations of current studies are also discussed.

With this objective and using Medline and Pubmed, systematic reviews, meta-analyses, randomized controlled trials and literature reviews published from January 2013 to December 2023 in Portuguese, English and Spanish were selected. The study also included articles mentioned in the references of the studies researched. In addition to these, three books and two magazines on the topic and the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease of 2023 were also consulted.

The systemic treatment in COPD is of high importance, allowing for the control of the inflammatory response, contributing to the reduction of symptoms, and preventing exacerbations. The choice of treatment should be individualized, considering the severity of the disease and the characteristics of the patient.

**KEYWORDS:** COPD; chronic obstructive pulmonary disease; non-inhaled therapy; exacerbations

## 1. INTRODUÇÃO

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC) é uma doença complexa que se manifesta por sintomas respiratórios persistentes e progressivos como a dispneia, tosse e produção de muco, por alterações nas vias aéreas e/ou nos alvéolos, resultando na obstrução persistente e muitas vezes progressiva do fluxo aéreo.[1]

Representa uma condição de saúde desafiante, uma vez que é prevenível mas não dispõe até ao momento de uma cura definitiva.[1]

Em 2019 a sua prevalência era de 10.3% na população mundial entre os 30 e 79 anos e, nesse mesmo ano, destacou-se como a terceira principal causa de morte a nível mundial, enfatizando a necessidade urgente de medidas preventivas e de gestão eficazes para reduzir a incidência e mitigar o impacto da doença.[2,3]

A prevenção envolve a cessação do tabagismo, adesão a hábitos saudáveis e fomentação de locais livres de poluentes.[1]

A gestão da doença está intrinsecamente ligada às estratégias de tratamento adotadas e ao acompanhamento médico regular. Estas medidas são fundamentais não apenas para controlar os sintomas, como também para prevenir e tratar exacerbações, melhorar a tolerância ao exercício e estado de saúde global, prevenir a progressão da doença, minimizar a mortalidade e proporcionar uma melhoria substancial da qualidade de vida destes pacientes que enfrentam desafios de saúde crónicos.[1]

Diversos fatores de risco foram reconhecidos como significativos na etiologia da DPOC, destacando-se como principais o tabagismo, exposição passiva ao fumo do tabaco, poluição atmosférica por combustíveis fósseis, partículas ocupacionais e a suscetibilidade genética.[1]

Além destes, a asma, alergias, tuberculose, infeções respiratórias graves na criança e exposição a baixa/ alta temperatura também demonstraram aumentar o risco de desenvolver doença.[3,4]

Em pacientes com sintomas sugestivos e fatores de risco deve-se realizar uma espirometria, que analisa a relação entre o volume expiratório forçado no 1º segundo (FEV1) e a capacidade vital forçada (FVC) após uma prova de broncodilatação, permitindo fazer o diagnóstico de DPOC se o resultado for inferior a 0.7.[1]



Posteriormente ao diagnóstico, a *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) recomenda avaliar a gravidade da limitação do fluxo aéreo de acordo com o valor do FEV1, avaliar as exacerbações/hospitalizações e classificar os sintomas de acordo com as escalas *Modified MRC Dyspnea Scale* (mMRC) e *COPD Assessment Test* (CAT).[1]

Grau	FEV1 (%)
GOLD 1	≥ 80
GOLD 2	50 - 79
GOLD 3	30 - 49
GOLD 4	< 30

Figura 1. Classificação da gravidade da limitação do fluxo aéreo, baseada no valor de FEV1 pós broncodilatação (adaptado de GOLD 2023) [1]

#### História de exacerbações

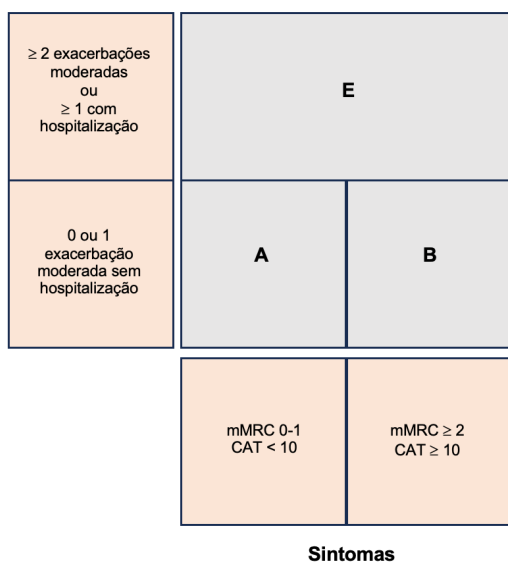


Figura 2. Classificação ABE com base nos sintomas e exacerbações (adaptado de GOLD 2023 [1])

A terapêutica de primeira linha normalmente é por via inalada, através de um dispositivo inalador, proporcionando alívio sintomático ao paciente.

Esta via apresenta vários benefícios tais como a deposição direta do fármaco no pulmão permitindo uma ação localizada no órgão-alvo, rápido início de ação, necessidade de dose inferior para obter o mesmo efeito terapêutico devido à deposição direta no local de ação e redução dos efeitos adversos sistêmicos.[5,6]

No entanto, em casos selecionados, especialmente em exacerbações graves ou estadios avançados da doença e sempre tendo em conta a gravidade da situação e a resposta individual do paciente, pode ser necessário recorrer a medicamentos sistémicos.

Com esta revisão de literatura pretende-se oferecer uma visão geral sobre terapêutica não inalada, resumizando a evidência mais atual relativamente à farmacoterapia sistémica aprovada na DPOC, as suas indicações, riscos, benefícios e impacto na doença.

## 2. MATERIAIS E MÉTODOS

A literatura foi selecionada através base de dados Medline e Pubmed utilizando a equação de pesquisa em linguagem MESH “Pulmonary Disease, Chronic Obstructive/drug therapy”[Mesh] NOT “Administration, Inhalation”[Mesh] e linguagem natural (“Chronic obstructive pulmonary disease” OR COPD OR “bronchitis, chronic” OR “pulmonary emphysema”) AND (Azithromycin OR Roflumilast OR aminophylline OR “biological therap\*” OR “biological product\*” OR “biologic therap\*”).

Os artigos foram limitados ao período temporal de Janeiro de 2013 a Dezembro de 2023. Foram empregues os filtros de idioma português, inglês e espanhol.

Todas as referências obtidas foram revistas para possível inclusão na revisão de literatura. Foram também analisados artigos que constavam como referências dos artigos inicialmente pesquisados.

Foram objeto de análise ensaios controlados randomizados, meta-análises, revisões sistemáticas e revisões de literatura. Para além destes, foram ainda consultados três livros e duas revistas acerca do tema e a *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* de 2023.

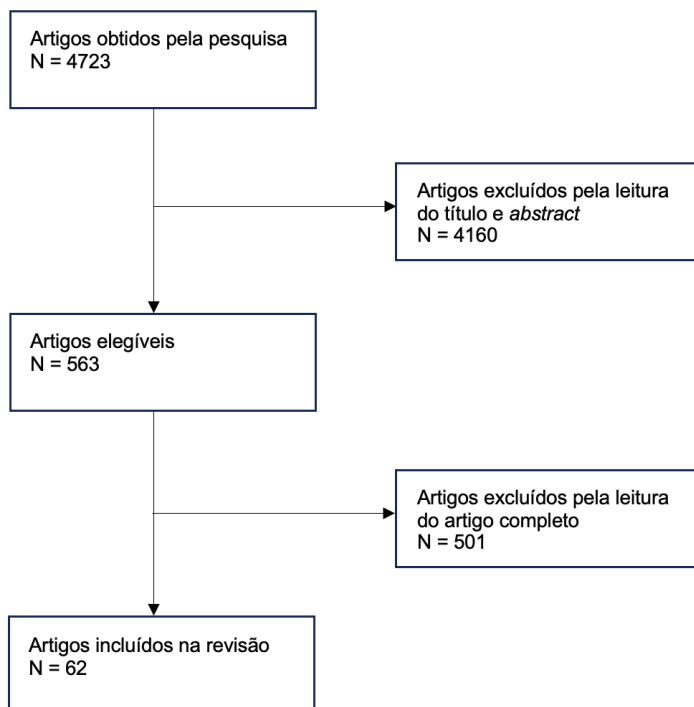


Figura 3. Algoritmo de seleção de artigos

### 3. DISCUSSÃO

#### 3.1 FISIOPATOLOGIA DA DPOC

A DPOC é caracterizada por uma resposta inflamatória crónica nas vias aéreas e pulmões, envolvendo várias vias inflamatórias.[7,8]

A inflamação neutrofílica, observada na maioria dos doentes com DPOC, leva a uma resposta imunológica tipo 1, que é caracterizada pela ativação de células T helper tipo 1 (Th1), células citotóxicas tipo 1 e células fagocíticas, como macrófagos. Além disso, há produção de citocinas como interferão-gama (IFN-gama) e interleucina-2 (IL-2), Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF-  $\alpha$ ) e elevação dos neutrófilos.[7,8]

Por outro lado, a inflamação eosinofílica, existente em cerca de 30-40% dos doentes com DPOC, induz uma resposta imunológica tipo 2, caracterizada pela ativação de células T helper tipo 2 (Th2) e células linfoides inatas do grupo 2, resultando na produção de citocinas específicas como interleucina-4 (IL-4), interleucina-5 (IL-5) e interleucina-13 (IL-13) e elevação dos eosinófilos. Está associada a boa resposta aos corticosteroides.[7,8]

A ativação prolongada de células inflamatórias leva a dano no tecido pulmonar, obstrução/remodelação das vias aéreas e destruição dos alvéolos, características típicas da DPOC.[7,8]

Embora a DPOC afete predominantemente o pulmão, sabe-se que em estádios avançados há elevação de marcadores inflamatórios sistémicos como a PCR, TNF-alfa, IL-6, IL-8 e fibrinogénio, que se correlaciona com um maior risco de exacerbações e mortalidade por todas as causas.[9,10]

Na próxima secção abordarei de forma detalhada as classes de fármacos que desempenham funções cruciais na terapêutica sistémica da DPOC. Explorarei de forma específica os agonistas beta-2 adrenérgicos orais, antibióticos, corticosteroides orais, inibidores da fosfodiesterase-4, agentes biológicos, agentes mucolíticos, metilxantinas, beta-bloqueadores e Estatinas, destacando a sua relevância na doença.

### **3.2 AGONISTAS BETA-2 ADRENÉRGICOS ORAIS**

O uso de agonistas beta-2 adrenérgicos orais não foi objeto de estudos sistemáticos em pacientes com DPOC.

Alguns estudos nos quais foram analisados não reportam benefícios relativamente aos inalados, pelo que a sua utilização no tratamento da DPOC é desencorajada. De modo a alcançar concentrações terapêuticas com os agonistas beta-2 adrenérgicos orais são necessários níveis sistémicos elevados, originando efeitos adversos frequentes como tremor muscular, náusea, ansiedade, cefaleia e taquicardia. Em contrapartida, esses efeitos adversos não são comumente observados na terapêutica inalatória.[11,12]

Assim, a sua utilização é desaconselhada, sendo preferível a terapêutica inalatória.

### **3.3 ANTIBIOTERAPIA**

Os macrólidos são fármacos poderosos devido ao seu efeito antiviral, imunomodulatório e antibacteriano de largo espectro, cobrindo bactérias gram positivas, algumas bactérias gram negativas, bactérias anaeróbicas e patogénicos intracelulares como mycoplasma, chlamydia, legionella, spirulina e rickettsia. Atuam inibindo a síntese proteica e são frequentemente utilizados no tratamento de infeções respiratórias e doenças pulmonares.[13,14]

Em estudos farmacológicos realizados, os efeitos anti-inflamatórios e imunomodulatórios foram principalmente encontrados em macrólidos com 14 (eritromicina, claritromicina, roxitromicina) ou 15 átomos de carbono (azitromicina), enquanto os de 16 átomos (josamicina e midecamicina) não mostraram efeitos.[15]

Numa meta-análise recente, a profilaxia com macrólidos a longo prazo (3 a 12 meses) em pacientes com DPOC demonstrou reduzir o risco relativo de exacerbações em 23% comparativamente ao grupo controlo que recebeu placebo.[16]

Outras duas meta-análises realizadas investigaram o impacto da profilaxia a longo prazo com azitromicina ou eritromicina, tendo concluído que esta diminui a taxa de exacerbações por ano e essa diminuição encontra-se dependente do período temporal de administração, não se observando eficácia na administração inferior a 6 meses. Tanto a profilaxia intermitente quanto a administração diária demonstraram ser estratégias eficazes.[17,18]

Nos vários estudos a profilaxia com macrólidos não demonstrou diferenças estatisticamente significativas no número de hospitalizações e taxa de mortalidade (por qualquer causa) relativamente ao placebo.[16–18]

Geralmente os macrólidos são bem tolerados, no entanto, é crucial considerar que a administração prolongada aumenta o risco de resistência aos macrólidos e efeitos adversos, sendo os mais frequentes gastrointestinais e, mais raramente, perda auditiva, hepatotoxicidade, prolongamento do intervalo QT, Torsades de Pointes e interações medicamentosas.[16–21]

No ensaio controlado randomizado BACE (primeiro ensaio a avaliar o uso de macrólidos como intervenção imediata em doente internado por exacerbação aguda da DPOC) e numa análise post-hoc do mesmo, observou-se que a administração de azitromicina ao longo de 3 meses, no início 500 mg por dia durante 3 dias, seguida de 250 mg a cada 2 dias perfazendo 3 meses, demonstrou diminuir a taxa de falência terapêutica em 24% relativamente ao grupo controlo (RR = 0.76, 95%CI:0.59;0.97, p = 0.031), contribuindo para uma diminuição significativa de 53% nas readmissões hospitalares (RR = 0.47, 95% CI:0.27;0.80; p = 0.007).[22]

Apesar de serem necessários mais estudos prospetivos adicionais, as análises de subgrupos indicaram que a azitromicina terá maior eficácia em pacientes com PCR > 50 mg/L (RR = 0.18, 95%CI:0.05;0.60, p = 0.005) ou contagem eosinofílica < 300 células/ $\mu$ L (RR = 0.33, 95%CI:0.17;0.64, p = 0.001).[22,23]

A azitromicina parece ter maior eficácia na prevenção de exacerbações em pacientes de idade mais avançada e estadio GOLD mais baixo e demonstra menor eficácia em pacientes fumadores.[24]

Para além disso, num estudo retrospectivo, demonstrou-se que a administração de azitromicina mostrou resultar numa melhoria estatisticamente significativa da pressão parcial de oxigénio (9.2 mmHg, 95% CI 1.4–16.9) e da saturação de oxigénio em repouso e durante o exercício aos 3 e 12 meses de tratamento. Apesar destas melhorias, a função pulmonar e tolerância ao exercício permaneceram inalteradas.[25]

No ensaio controlado randomizado COLUMBUS, que estudou quais as características que predizem uma melhor resposta ao tratamento de manutenção com azitromicina, demonstrou-se que esta é mais eficaz a diminuir exacerbações e hospitalizações em doentes com GOLD 1 e 2, grupo C relativamente ao grupo D e contagem eosinofílica  $\geq$  2.0% à data de inclusão no estudo.[19]

Num estudo retrospectivo que avaliou a eficácia e segurança da administração regular de azitromicina, 500mg 3 vezes por semana, por um longo período (36 meses) em pacientes classificados como grupo D, com história de exacerbações, os resultados indicaram uma redução de 56.2% nas exacerbações ao longo de 12 meses, 70% aos 24 meses e 41% aos 36 meses. Além disso, observou-se uma diminuição nas hospitalizações de 62.6% aos 12 meses, 75.8% aos 24 meses e 39.8% aos 36 meses, em comparação com os dados obtidos previamente ao início do tratamento.[26]

Antes de iniciarem o tratamento, aproximadamente 25% dos pacientes apresentavam exacerbações associadas a microrganismos comuns (H.influenzae, S.pneumoniae, M.catarrhalis, S.aureus metilino-sensível), 6.3% deviam-se a Pseudomonas aeruginosa e 4.2% eram atribuídas a outras bactérias gram-negativas. Ao longo do primeiro e segundo ano de tratamento observou-se uma diminuição progressiva no número de exacerbações por microrganismos comuns (12.5% aos 12 meses e 17.3% aos 24 meses) e paralelamente houve um aumento nas exacerbações por Pseudomonas aeruginosa (7.2% aos 12 meses e 13.1% aos 24 meses) e bactérias gram-negativas.[26]

Assim, a azitromicina parece ser uma das opções mais favoráveis dentro dos macrólidos, destacando-se a sua robusta atividade antibacteriana, boa tolerância gastrointestinal, baixa hepatotoxicidade e incidência de prolongamento de intervalo QT/ torsades de pointes, o que a torna uma opção segura a longo prazo. [16–21]

Os estudos sugerem que a azitromicina é eficaz a reduzir as exacerbações em estádios mais avançados, com história de exacerbações moderadas a severas frequentes apesar de otimização da terapêutica inalatória.[16–21]

Notavelmente, parece demonstrar um benefício ainda maior no segundo ano de tratamento, contudo, são necessários mais estudos controlados para avaliar se a continuidade do tratamento por mais de 12 meses será a abordagem mais adequada.[26]

De acordo com as guidelines GOLD 2023, a azitromicina está indicada em pacientes que mantêm exacerbações apesar de terapêutica tripla inalada otimizada (LABA + LAMA + ICS) ou dupla broncodilatação (LAMA + LABA), em esquema diário (250 mg) ou em dias alternados (500 mg), preferencialmente em ex-fumadores.[1] Entretanto, é crucial manter uma vigilância constante devido à possibilidade de surgirem resistências ao medicamento.

### 3.4 CORTICOESTERÓIDES ORAIS

Os corticosteroides orais possuem marcadas propriedades anti-inflamatórias e imunomodulatórias, sendo, por isso utilizados no tratamento de diversas patologias.

Apesar dos seus benefícios terapêuticos, acarretam diversos efeitos adversos, dose-dependentes. Entre os mais frequentes encontram-se patologias oculares, náuseas, vômitos, fraturas, patologia gástrica, perturbações psiquiátricas, manifestações dermatológicas, hiperglicemia e Diabetes Mellitus tipo 2, ganho de peso, distúrbios do sono, predisposição a osteoporose, patologia cardíaca, supressão do eixo hipotálamo-adrenal e hipertensão.[27,28]

Adicionalmente, os corticosteroides sistêmicos aumentam o risco de complicações infecciosas, as quais, no pulmão debilitado de um paciente com DPOC podem ter consequências severas, e aumentam o risco de morte.[29]

Numa meta-análise recente, que avaliou a eficácia e segurança de diferentes doses de corticosteroides orais em pacientes com exacerbação aguda da DPOC, foi comprovado que a dose de 40 mg/dia é eficaz e segura para tratar exacerbações. Esta dose não mostrou ser inferior a doses mais elevadas, resultando num aumento significativo do FEV1 e redução do risco de falência terapêutica, não apresentando diferença significativa na incidência de hiperglicemia quando comparada ao placebo. Em todas as doses estudadas (40 mg/dia, 40-100 mg/dia, > 100 mg/dia), não se observaram discrepâncias significativas relativamente a mortalidade e risco de hemorragia digestiva, no entanto, a dose mais alta apresentou risco significativo de hiperglicemia.[30]

Várias meta-análises e um ensaio controlado compararam a eficácia de distintas durações do tratamento com corticosteroides orais durante exacerbações agudas da DPOC, concluindo que o tratamento de curta duração (5 ou 7 dias) é tão eficaz quanto o tratamento de longa duração (> 7 dias), não havendo diferenças estatisticamente significativas na taxa de falência terapêutica, risco de novas exacerbações, intervalo temporal até à próxima exacerbação, período de hospitalização, função pulmonar (avaliada pelo FEV1 e FVC), incidência de eventos adversos e taxa de mortalidade.[31–33]

De acordo com as guidelines GOLD 2023, os corticosteroides orais têm um papel importante na gestão das exacerbações agudas da DPOC a curto prazo. A decisão deve ser sempre individualizada com base nas características do paciente.[1]



### 3.5 INIBIDORES DA FOSFODIESTERASE-4

As fosfodiesterases são enzimas responsáveis por hidrolisar o monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) e o monofosfato de guanosina cíclico (cGMP) em AMP e GMP, respetivamente. O cAMP e o cGMP desempenham o papel de segundos mensageiros em vias de sinalização que regulam funções de vários processos fisiológicos.[34]

Os inibidores seletivos da fosfodiesterase-4 demonstraram a capacidade de produzir efeitos anti-inflamatórios em praticamente todas as células inflamatórias, o que os torna vantajosos no tratamento de várias doenças, uma vez que a fosfodiesterase-4 participa na degradação do cAMP. Desta forma, a inibição da fosfodiesterase-4 resulta no aumento dos níveis celulares de cAMP, que atua como um segundo mensageiro anti-inflamatório, diminuindo a libertação de mediadores inflamatórios e a expressão de recetores de superfície pró-inflamatórios. [34]

Dentro dos inibidores da fosfodiesterase-4, apenas o roflumilast está aprovado no tratamento da DPOC.[35]

Diversos estudos evidenciaram que, em pacientes com antecedentes de exacerbações ou hospitalizações e limitação moderada a muito severa do fluxo aéreo (GOLD 2-4), o roflumilast melhora de forma estatisticamente significativa a função pulmonar (avaliada através do FEV1), a qualidade de vida (avaliada pelo SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire)) e diminui a incidência de exacerbações. Este efeito é notório mesmo que mantenham tratamento concomitante com broncodilatadores inalados de longa ação. Contudo, apresenta mais efeitos adversos em comparação com o placebo, sendo os mais frequentes diarreia, vômitos, anorexia, perda de peso, dor abdominal, cefaleias e insónia.[36–39]

Não obstante os efeitos benéficos, a administração de roflumilast não demonstrou diminuir de forma estatisticamente significativa a taxa de mortalidade relativamente ao placebo [36–39] e, quando administrado durante 6 meses não provou melhorar os marcadores de função vascular e inflamação sistémica. Por conseguinte, não modifica o risco cardiovascular que se encontra elevado em pessoas com DPOC.[40]

Estes dados apoiam a utilização de inibidores da fosfodiesterase-4 na DPOC. De acordo com as guidelines de 2023 da GOLD, o roflumilast tem utilidade em doentes com exacerbações apesar de terapêutica adequada, principalmente se FEV1 < 50% e histórico de hospitalizações no último ano.[1]

### 3.6 AGENTES BIOLÓGICOS

A IL-5 é uma citocina que desempenha um papel crucial nas etapas de proliferação, diferenciação, maturação, migração e ativação dos eosinófilos.[41,42]

O recetor da IL-5 (IL-5R) é constituído por um heterodímero composto por duas cadeias polipeptídicas,  $\alpha$  e  $\beta$ . A subunidade  $\alpha$  (IL-5R $\alpha$ ) confere especificidade ao recetor ao ligar-se à IL-5 e a subunidade  $\beta$ , compartilhada com os recetores de IL-3 e GM-CSF, contém os domínios de transdução do sinal. O uso da cadeia  $\beta$  por várias citocinas explica as funções parcialmente compartilhadas, como a sua capacidade de promover a sobrevivência dos eosinófilos. Nos humanos, os IL-5R apenas são encontrados em eosinófilos e basófilos.[41,42]

A transfeção das cadeias  $\alpha$  e  $\beta$  nas células T CTLL-2 origina um recetor de IL-5 funcional, permitindo que estas células proliferem em resposta à IL-5.[41,42]

Com base neste conhecimento, ao longo da última década têm-se desenvolvido vários anticorpos monoclonais direccionados a IL-5 e IL-5R $\alpha$ , com o objetivo de reduzir a inflamação eosinofílica. Atualmente encontram-se em ensaios clínicos de fase III dois anticorpos monoclonais em doentes com DPOC e inflamação eosinofílica nas vias aéreas.[44,45]

O mepolizumab é um anticorpo monoclonal humanizado desenvolvido em 2015, de administração por via subcutânea, que atua inibindo a ligação da IL-5 a IL-5R $\alpha$ . [43] Em ensaios clínicos de fase III realizados em pacientes com DPOC que apresentam fenótipo eosinofílico (contagem eosinofílica  $\geq 150$  eosinófilos por milímetro cúbico à data de inclusão no estudo ou  $\geq 300$  eosinófilos por milímetro cúbico durante o ano anterior) e história de exacerbações moderadas ou graves apesar de terapia inalada tripla demonstrou ter resultados benéficos, na dose de 100 mg a cada 4 semanas durante 52 semanas, reduzindo 18% a 20% a taxa anual de exacerbações.[44]

Contudo, não houve evidência de benefícios em relação ao placebo no que diz respeito à qualidade de vida dos pacientes (avaliada através dos scores CAT (COPD Assessment Test) e SGRQ) nem na função pulmonar (avaliada através do FEV1). Doses maiores também não demonstraram benefício complementar.[44]

O benralizumab é um anticorpo monoclonal humanizado desenvolvido em 2017, que se liga a IL-5R $\alpha$ , inibindo desta forma a proliferação de linhas celulares dependentes de IL-5 e bloqueando a sinalização através de IL-5.[43] A adição de benralizumab durante 56 semanas não demonstrou uma redução estatisticamente significativa na taxa anual de exacerbações

relativamente ao placebo, em ensaios clínicos de fase III realizados em pacientes com DPOC de fenótipo eosinofílico (contagem eosinofílica  $\geq 220$  por milímetro cúbico à data de inclusão no estudo) e história de exacerbações moderadas ou graves apesar de tratamento inalado adequado. Além disso, não houve correlação significativa entre a dose e o efeito na taxa anual de exacerbações, no entanto, no grupo experimental houve uma diminuição substancial na contagem eosinofílica, ao contrário do grupo placebo, onde não houve diminuição.[45]

Desta forma, apesar de alguns estudos sugerirem que a presença de inflamação eosinofílica nas vias aéreas esteja associada a aumento do risco de exacerbações e hospitalizações [44,46] não está completamente esclarecido se a depleção de eosinófilos nas vias aéreas é um fator determinante na diminuição das exacerbações na maioria dos doentes com DPOC.[45]

É imprescindível realizar estudos adicionais de forma a identificar características clínicas e biomarcadores mensuráveis e reprodutíveis que permitam caracterizar quais pacientes beneficiam deste tratamento.

### **3.7 AGENTES MUCOLÍTICOS**

Os mucolíticos demonstraram reduzir as exacerbações e hospitalizações, aumentam a taxa de sucesso do tratamento das exacerbações em 37%, diminuem a tosse, melhoram a expectoração e sintomas.[47,48]

Numa meta-análise de 2017, demonstrou-se que a administração prolongada de 500 mg diários de carbocisteína resultou na redução das exacerbações anuais (95% [CI] -0.57, -0.29,  $P < 0.01$ ), levando a melhoria da qualidade de vida avaliada através do SGRQ (-6.29; 95% CI -9.30, -3.27). Não foram observadas diferenças significativas em relação ao placebo quanto ao FEV1, efeitos adversos e taxa de hospitalização.[49]

A eficácia da N-acetilcisteína (NAC) na DPOC foi avaliada em três meta-análises, que obtiveram resultados diferentes. Na mais recente, em que se avaliou a toma de  $< 1200$  mg e  $> 1200$  mg de NAC por dia, não houve diferenças significativas na taxa de exacerbações, função pulmonar (avaliada através do FEV1 e FVC) e qualidade de vida (avaliada através do SGRQ), enquanto nas mais antigas, que avaliaram o efeito da toma de  $< 600$  mg e  $> 600$  mg de NAC por dia e período de tratamento ( $< 6$  meses e  $> 6$  meses), a NAC diminuiu de forma

significativa o número de exacerbações em ambas as doses mas apenas se administrada durante pelo menos 6 meses, embora não tenha influenciado a função pulmonar.[50–52]

Em ambos os estudos a toma de NAC não foi associada a maior taxa de efeitos adversos do que o placebo.[50–52] Isto sugere que a administração de longa duração de NAC pode ser útil para reduzir o risco de exacerbações.

A erdoseína na dose de 300 mg, duas vezes por dia, demonstrou reduzir substancialmente as exacerbações em 19,4%, à custa de uma diminuição de 57,1% no risco de exacerbações leves. Em contrapartida, não diminuiu as exacerbações moderadas ou graves. Não se observaram efeitos adversos significativos relativamente ao placebo e a mesma foi bem tolerada.[53,54]

Apesar destas evidências, são escassos os estudos que realizaram comparações diretas entre os diferentes mucolíticos, e as populações estudadas variaram, ressaltando a necessidade de conduzir novos estudos que os comparem.[55]

### **3.8 METILXANTINAS**

As xantinas são substâncias que atuam como inibidores não seletivos da fosfodiesterase, possuindo propriedades anti-inflamatória, broncodilatadora e imunomoduladora.[56]

Todavia, a sua eficácia é menor, são menos toleradas, apresentam mais interações medicamentosas e menor janela terapêutica relativamente a broncodilatadores de longa-ação inalados e corticosteroides inalados, pelo que são pouco utilizadas na prática clínica.[56] Apresentam diversos efeitos adversos, dose-dependentes, entre os quais gastrointestinais (náuseas, vômitos), tremor, cefaleias, alterações do sono, convulsões, arritmias e insuficiência cardíaca.[57]

A teofilina evidenciou em vários estudos beneficiar pacientes com DPOC, promovendo um aumento do FEV1, FVC, melhora a dispneia e função dos músculos respiratórios.[58–60]

Um estudo controlado randomizado que investigou a eficácia da teofilina isolada ou em combinação com corticosteroide ao longo de 48 semanas, demonstrou que ambas as abordagens terapêuticas não são eficazes a reduzir a frequência de exacerbações da DPOC.[61]

Adicionalmente, uma meta-análise recente indicou que a teofilina aumenta o risco de mortalidade em doentes com DPOC.[62]

Ao longo do tempo foram desenvolvidos outros fármacos da classe das xantinas e numa meta-análise de 2018, comparou-se a eficácia e segurança de diversas xantinas em doentes com DPOC, tendo concluído que a aminofilina, doxofilina e teofilina eram mais eficazes que a bamifilina na melhoria da função pulmonar. Entre todas, a doxofilina destacou-se como a mais segura, enquanto tanto a doxofilina quanto a aminofilina melhoraram significativamente a dispneia.[63]

No tratamento das exacerbações, em combinação com salbutamol durante 1 semana, a doxofilina demonstrou aumentar a taxa de eficácia do tratamento, diminuiu o tempo até à remissão dos sintomas e melhorou a função pulmonar, sem apresentar diferenças estatisticamente significativas nos eventos adversos relativamente à administração de doxofilina isolada.[64]

### **3.9 BETA-BLOQUEADORES**

A DPOC e doença cardiovascular compartilham vários fatores de risco suscitando a consideração de que terapêutica cardiovascular possa influenciar a DPOC.[1]

Uma meta-análise confirmou que os beta-bloqueadores cardioseletivos (metoprolol, bisoprolol, atenolol, nebivolol) e não seletivos (carvedilol, labetalol, pindolol, propranolol, nadolol, timolol), são seguros na DPOC, não interferindo na ação dos broncodilatadores. Os beta-bloqueadores cardioseletivos são os mais vantajosos na DPOC ao prevenir os efeitos das catecolaminas endógenas, como a adrenalina e noradrenalina, e melhorar a função cardíaca, o que por sua vez melhora a hemodinâmica pulmonar.[65]

Para além disso, o uso destes medicamentos em doentes com DPOC diminuiu significativamente a mortalidade por todas as causas, independentemente da cardioseletividade.[65]

Entretanto, num ensaio controlado randomizado conduzido em doentes com DPOC moderada a grave, sem indicação estabelecida para administração de beta-bloqueador, constatou-se que o uso de metoprolol não influenciou o tempo até à próxima exacerbação, relativamente ao placebo e, no grupo experimental, a taxa de hospitalização for maior.[66]

Desta forma, concluímos que o uso de beta-bloqueadores na DPOC é seguro, mas apenas está indicado na DPOC em pacientes com doença cardiovascular que o justifiquem.

### **3.10 ESTATINAS**

Numa meta-análise de 2015, demonstrou-se que as Estatinas possuem efeito benéfico na DPOC, estando associadas a diminuição da mortalidade e menor risco de exacerbações.[67]

No entanto, num extenso ensaio randomizado controlado, concluiu-se que 40 mg diários de sinvastatina são ineficazes na redução do risco de exacerbações em pacientes com DPOC moderada a grave, quando não há outra indicação para a mesma.[68]

Assim, conclui-se que as Estatinas apenas devem ser utilizadas na DPOC quando há indicação para as mesmas.

#### 4. CONCLUSÃO

A DPOC é uma condição muito prevalente e heterogênea, caracterizada por sintomas contínuos como dispneia, tosse e produção de muco.

Apesar de ser passível de prevenção, carece de uma cura definitiva, tornando assim essenciais medidas preventivas.

O controlo dos sintomas requer tratamento contínuo e acompanhamento médico regular.

A abordagem terapêutica de primeira linha é inalatória, porém, em casos selecionados, é necessário utilizar terapêutica sistêmica.

Na DPOC ocorre ativação prolongada de células inflamatórias resultando em dano do tecido pulmonar, obstrução e remodelação das vias aéreas.

No âmbito da terapêutica sistêmica, várias classes de fármacos estão aprovadas na DPOC.

Os agonistas beta-2 adrenérgicos orais não demonstraram benefícios face aos inalados, pelo que o seu uso é desencorajado uma vez que apresentam mais eventos adversos.

Na antibioterapia, os macrólidos são amplamente utilizados, devido à sua propriedade antibacteriana de largo espectro, antiviral e imunomodulatória. A azitromicina destaca-se como a opção preferencial em idosos, devido aos seus efeitos robustos, boa tolerância e segurança, demonstrando redução do risco de exacerbações quando utilizada como profilaxia.

Os corticosteroides orais, embora sejam anti-inflamatórios e imunomoduladores eficazes, apresentam diversos efeitos adversos, alguns dos quais graves. Apesar disso, a sua utilização demonstrou diminuir o risco de exacerbações e melhorar a função pulmonar, mesmo em tratamento de curta duração.

Os inibidores seletivos da fosfodiesterase-4 como o roflumilast, destacam-se como potentes anti-inflamatórios, demonstrando melhorias na função pulmonar, qualidade de vida e risco de exacerbações.

Dentro dos agentes biológicos, mepolizumab e benralizumab, são anticorpos monoclonais humanizados com ações distintas. O mepolizumab demonstrou redução significativa das exacerbações em pacientes com fenótipo eosinofílico, enquanto o benralizumab não demonstrou efeitos estatisticamente significativos.

Os agentes mucolíticos como a carbocisteína, N-acetilcisteína e erdosteína demonstraram reduzir as exacerbações e proporcionar alívio dos sintomas, embora sejam necessários mais estudos comparativos entre elas.

A teofilina, um inibidor não seletivo da fosfodiesterase, atualmente não é utilizado devido aos efeitos adversos graves, janela terapêutica estreita e interações medicamentosas. Surgiram alternativas mais seguras como a doxofilina, que apresenta benefícios na função pulmonar e dispneia.

Embora tenha surgido a hipótese de potenciais benefícios de beta-bloqueadores e estatinas na DPOC, uma vez que estes doentes apresentam maior risco cardiovascular, os estudos realizados demonstraram que o seu uso na DPOC apenas está indicado em pacientes com doença cardiovascular subjacente que os justifiquem.



## **5. AGRADECIMENTOS**

Agradeço à minha orientadora, Dra. Cidália Rodrigues por aceitar orientar a minha tese, o tema sugerido e todo o apoio prestado durante a elaboração da mesma.

À minha família, por todo o apoio, por estarem sempre ao meu lado e acreditarem sempre em mim.

À minha melhor amiga, Vanessa, pelo carinho incansável e por estar sempre lá nos bons e maus momentos.

A todos os meus amigos, que estão sempre presentes.

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE GLOBAL STRATEGY FOR THE DIAGNOSIS, MANAGEMENT, AND PREVENTION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (2023 REPORT) [Internet]. 2022. Available from: [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org)
2. Mortality and global health estimates [Internet]. [cited 2024 Jan 5]. Available from: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates>
3. 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* [Internet]. 2022 May 1 [cited 2024 Jan 5];10(5):447. Available from: [/pmc/articles/PMC9050565/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35410227/)
4. Zou J, Sun T, Song X, Liu YM, Lei F, Chen MM, et al. Distributions and trends of the global burden of COPD attributable to risk factors by SDI, age, and sex from 1990 to 2019: a systematic analysis of GBD 2019 data. *Respir Res* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2024 Jan 6];23(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35410227/>
5. Aguiar R. *Revista Portuguesa de Imunoalergologia*. *Revista Portuguesa de Imunoalergologia*. 2017;
6. Barreto C. et al. *Revista Portuguesa Pneumologia*. 2000;
7. Rabe K, Christenson S, Singh D. Exploring Type 2 Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *EMJ Respir Respiratory* 111 2023 [Internet]. 2023 Oct 24 [cited 2024 Jan 7];11(1):61–8. Available from: <https://www.emjreviews.com/respiratory/symposium/exploring-type-2-inflammation-in-chronic-obstructive-pulmonary-disease/>
8. Delves PJ, Martin SJ, Burton DR, Roitt IM. *Roitt's Essential Immunology* 13<sup>o</sup> Edition. 2017;

9. Agustí A, Edwards LD, Rennard SI, MacNee W, Tal-Singer R, Miller BE, et al. Persistent Systemic Inflammation is Associated with Poor Clinical Outcomes in COPD: A Novel Phenotype. *PLoS One* [Internet]. 2012 May 18 [cited 2024 Jan 7];7(5):e37483. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0037483>
10. Gan WQ, Man SFP, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax* [Internet]. 2004 Jul 1 [cited 2024 Jan 7];59(7):574–80. Available from: <https://thorax.bmj.com/content/59/7/574>
11. Cazzola M, Calderaro F, Califano C, Di Pema F, Vinciguerra A, Donner CF, et al. Oral bambuterol compared to inhaled salmeterol in patients with partially reversible chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Clin Pharmacol* [Internet]. 1999 [cited 2024 Jan 8];54(11):829–33. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s002280050561>
12. Shim CS, Williams MH. Bronchodilator response to oral aminophylline and terbutaline versus aerosol albuterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med*. 1983 Oct 1;75(4):697–701.
13. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman's, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 11th ed. Brunton LL, editor. McGRAW-HILL; 2006. 1208–1213 p.
14. Pollock J, Chalmers JD. The immunomodulatory effects of macrolide antibiotics in respiratory disease. *Pulm Pharmacol Ther*. 2021 Dec 1;71:102095.
15. Rubin BK. Immunomodulatory properties of macrolides: overview and historical perspective. *Am J Med* [Internet]. 2004 [cited 2024 Jan 9];117 Suppl 9A. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15586557/>
16. Cao Y, Xuan S, Wu Y, Yao X. Effects of long-term macrolide therapy at low doses in stable COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* [Internet]. 2019 [cited 2023 Aug 30];14:1289–98. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31354258/>
17. Ni W, Shao X, Cai X, Wei C, Cui J, Wang R, et al. Prophylactic use of macrolide antibiotics for the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: a meta-analysis. *PLoS One* [Internet]. 2015 Mar 26 [cited 2023 Oct 15];10(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25812085/>

18. Cui Y, Luo L, Li C, Chen P, Chen Y. Long-term macrolide treatment for the prevention of acute exacerbations in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* [Internet]. 2018 [cited 2023 Sep 23];13:3813–29. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30538443/>
19. Djamin RS, Bafadhel M, Uzun S, Russell REK, Ermens AAM, Kerstens R, et al. Blood eosinophil count and GOLD stage predict response to maintenance azithromycin treatment in COPD patients with frequent exacerbations. *Respir Med*. 2019 Jul 1;154:27–33.
20. Ikeda AK, Prince AA, Chen JX, Lieu JEC, Shin JJ. Macrolide-associated sensorineural hearing loss: A systematic review. *Laryngoscope* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2024 Jan 11];128(1):228–36. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/lary.26799>
21. Abo-Salem E, Fowler JC, Attari M, Cox CD, Perez-Verdia A, Panikkath R, et al. Antibiotic-induced Cardiac Arrhythmias. *Cardiovasc Ther* [Internet]. 2014 Feb 1 [cited 2024 Jan 11];32(1):19–25. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1755-5922.12054>
22. Vermeersch K, Gabrovskaa M, Aumann J, Demedts IK, Corhay JL, Marchand E, et al. Azithromycin during Acute Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations Requiring Hospitalization (BACE). A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2024 Jan 9];200(7):857–68. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31046405/>
23. Vermeersch K, Belmans A, Bogaerts K, Gyselinck I, Cardinaels N, Gabrovskaa M, et al. Treatment failure and hospital readmissions in severe COPD exacerbations treated with azithromycin versus placebo - a post-hoc analysis of the BACE randomized controlled trial. *Respir Res* [Internet]. 2019 Oct 29 [cited 2023 Sep 4];20(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31665017/>
24. Han MLK, Tayob N, Murray S, Dransfield MT, Washko G, Scanlon PD, et al. Predictors of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation reduction in response to daily

- azithromycin therapy. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2014 Jun 15 [cited 2023 Dec 26];189(12):1503–8. Available from: [/pmc/articles/PMC4226018/](#)
25. Cuevas E, Huertas D, Montón C, Marin A, Carrera-Salinas A, Pomares X, et al. Systemic and functional effects of continuous azithromycin treatment in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease and frequent exacerbations. *Front Med (Lausanne)* [Internet]. 2023 [cited 2023 Sep 2];10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37554497/>
  26. Pomares X, Montón C, Bullich M, Cuevas O, Oliva JC, Gallego M, et al. Clinical and Safety Outcomes of Long-Term Azithromycin Therapy in Severe COPD Beyond the First Year of Treatment. *Chest* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2023 Oct 15];153(5):1125–33. Available from: <http://journal.chestnet.org/article/S0012369218302459/fulltext>
  27. Manson SC, Brown RE, Cerulli A, Vidaurre CF. The cumulative burden of oral corticosteroid side effects and the economic implications of steroid use. *Respir Med*. 2009 Jul 1;103(7):975–94.
  28. Rice JB, White AG, Scarpati LM, Wan G, Nelson WW. Long-term Systemic Corticosteroid Exposure: A Systematic Literature Review. *Clin Ther*. 2017 Nov 1;39(11):2216–29.
  29. Schols AMWJ, Wesseling G, Kester ADM, de Vries G, Mostert R, Slangen J, et al. Dose dependent increased mortality risk in COPD patients treated with oral glucocorticoids. *European Respiratory Journal* [Internet]. 2001 Mar 1 [cited 2024 Jan 11];17(3):337–42. Available from: <https://erj.ersjournals.com/content/17/3/337>
  30. Pu X, Liu L, Feng B, Wang M, Dong L, Zhang Z, et al. Efficacy and Safety of Different Doses of Systemic Corticosteroids in COPD Exacerbation. *Respir Care* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2023 Aug 31];66(2):316–26. Available from: <https://rc.rcjournal.com/content/66/2/316>
  31. Walters JAE, Tan DJ, White CJ, Wood-Baker R. Different durations of corticosteroid therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2018 Mar 19 [cited 2023 Sep 19];2018(3). Available from: [/pmc/articles/PMC6494402/](#)

32. Ma Z, Zhang W. Short-term versus longer duration of glucocorticoid therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther*. 2016 Oct 1;40:84–90.
33. Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R, Bodmer M, Briel M, Drescher T, et al. Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the REDUCE randomized clinical trial. *JAMA* [Internet]. 2013 Jun 5 [cited 2024 Jan 2];309(21):2223–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23695200/>
34. Jin J, Mazzacuva F, Crocetti L, Giovannoni MP, Cilibrizzi A. PDE4 Inhibitors: Profiling Hits through the Multitude of Structural Classes. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023 Jul 1 [cited 2023 Sep 4];24(14). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37511275/>
35. Li G, He D, Cai X, Guan W, Zhang Y, Wu JQ, et al. Advances in the development of phosphodiesterase-4 inhibitors. *Eur J Med Chem* [Internet]. 2023 Mar 15 [cited 2023 Aug 30];250. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36809706/>
36. Zeng S, Bai H, Zou M. Effects of Roflumilast on Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Treated with Inhaled Corticosteroid/Long-Acting  $\beta$  2 Agonist: A Meta-analysis. *Comput Math Methods Med* [Internet]. 2022 [cited 2023 Sep 24];2022:8101099. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35915771/>
37. Janjua S, Fortescue R, Poole P. Phosphodiesterase-4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2023 Aug 30];2020(5). Available from: /pmc/articles/PMC7193764/
38. Shen LF, Lv XD, Chen WY, Yang Q, Fang ZX, Lu WF. Effect of roflumilast on chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Ir J Med Sci* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2023 Sep 3];187(3):731–8. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11845-018-1738-9>
39. Luo J, Wang K, Liu D, Liang BM, Liu CT. Can roflumilast, a phosphodiesterase-4 inhibitor, improve clinical outcomes in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease? A meta-analysis. *Respir Res* [Internet]. 2016 Feb 17 [cited 2023 Aug 30];17(1). Available from: /pmc/articles/PMC4756424/

40. Urban MH, Kreibich N, Gleiss A, Funk GC, Hartl S, Burghuber OC. Effects of roflumilast on arterial stiffness in COPD (ELASTIC): A randomized trial. *Respirology* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2023 Sep 19];26(2):153–60. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/resp.13914>
41. Ishino T, Robertson N, Chaiken I. Cytokine Recognition by Human Interleukin 5 Receptor. *Vitam Horm*. 2005 Jan 1;71:321–44.
42. Lauder AJ, McKenzie ANJ, Sanderson CJ. Interleukin-5. *Encyclopedia of Hormones* [Internet]. 2003 [cited 2024 Jan 8];422–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B0123411033003132>
43. Rich RR, Fleisher TA, Schroeder HW, Weyand CM, Corry DB, Puck JM. *Clinical Immunology: Principles and Practice, Sixth Edition*. *Clinical Immunology: Principles and Practice, Sixth Edition* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2024 Jan 8];1–1279. Available from: <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/interleukin-5-receptor>
44. ID P, P C, GJ C, HAM K, S K, N L, et al. Mepolizumab for Eosinophilic Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2023 Dec 12];377(17). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28893134/>
45. Criner GJ, Celli BR, Brightling CE, Agusti A, Papi A, Singh D, et al. Benralizumab for the Prevention of COPD Exacerbations. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2019 Sep 12 [cited 2023 Sep 23];381(11):1023–34. Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1905248>
46. Couillard S, Larivée P, Courteau J, Vanasse A. Eosinophils in COPD Exacerbations Are Associated With Increased Readmissions. *Chest* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2024 Jan 8];151(2):366–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27746201/>
47. Papadopoulou E, Hansel J, Lazar Z, Vestbo J, Mathioudakis AG, Kostikas K, et al. Mucolytics for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *European Respiratory Review* [Internet]. 2023 Mar 3 [cited 2023 Aug 30];32(167). Available from: /pmc/articles/PMC9879332/
48. Poole P, Sathanathan K, Fortescue R. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*

- [Internet]. 2019 May 20 [cited 2023 Aug 30];2019(5). Available from: /pmc/articles/PMC6527426/
49. Zeng Z, Yang D, Huang X, Xiao Z. Effect of carbocysteine on patients with COPD: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* [Internet]. 2017 Aug 2 [cited 2023 Sep 18];12:2277–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28814855/>
  50. Huang C, Kuo S, Lin L, Yang Y. The efficacy of N-acetylcysteine in chronic obstructive pulmonary disease patients: a meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis* [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2023 Aug 31];17. Available from: /pmc/articles/PMC10026096/
  51. Fowdar K, Chen H, He Z, Zhang J, Zhong X, Zhang J, et al. The effect of N-acetylcysteine on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis and systematic review. *Heart Lung* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2023 Sep 3];46(2):120–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28109565/>
  52. Cazzola M, Calzetta L, Page C, Jardim J, Chuchalin AG, Rogliani P, et al. Influence of N-acetylcysteine on chronic bronchitis or COPD exacerbations: a meta-analysis. *European Respiratory Review* [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2023 Sep 4];24(137):451. Available from: /pmc/articles/PMC9487680/
  53. Dal Negro RW, Wedzicha JA, Iversen M, Fontana G, Page C, Cicero AF, et al. Effect of erdosteine on the rate and duration of COPD exacerbations: the RESTORE study. *Eur Respir J* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2023 Sep 19];50(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29025888/>
  54. Cazzola M, Calzetta L, Page C, Rogliani P, Matera MG. Impact of erdosteine on chronic bronchitis and COPD: A meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther*. 2018 Feb 1;48:185–94.
  55. Rogliani P, Matera MG, Page C, Puxeddu E, Cazzola M, Calzetta L. Efficacy and safety profile of mucolytic/antioxidant agents in chronic obstructive pulmonary disease: a comparative analysis across erdosteine, carbocysteine, and N-acetylcysteine. *Respir Res* [Internet]. 2019 May 27 [cited 2023 Sep 23];20(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31133026/>



56. Stolfa I, Page C. Phosphodiesterase inhibitors and lung diseases. *Adv Pharmacol*. 2023 Jan 1;98:55–81.
57. Xanthines. *Meyler's Side Effects of Drugs*. 2016 Jan 1;530–1.
58. Molfino NA, Zhang P. A meta-analysis on the efficacy of oral theophylline in patients with stable COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* [Internet]. 2006 [cited 2024 Jan 22];1(3):261–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18046863/>
59. Murciano D, Auclair MH, Pariente R, Aubier M. A randomized, controlled trial of theophylline in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* [Internet]. 1989 Jun 8 [cited 2024 Jan 22];320(23):1521–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2498658/>
60. Ram FSF, Jones P, Jardim J, Castro AA, Atallah ÁN, Lacasse Y, et al. Oral theophylline for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2002 [cited 2024 Jan 22];2002(4). Available from: /pmc/articles/PMC7047557/
61. Jenkins CR, Wen FQ, Martin A, Barnes PJ, Celli B, Zhong NS, et al. The effect of low-dose corticosteroids and theophylline on the risk of acute exacerbations of COPD: the TASCs randomised controlled trial. *Eur Respir J* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2024 Jan 22];57(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33334939/>
62. Horita N, Miyazawa N, Kojima R, Inoue M, Ishigatsubo Y, Kaneko T. Chronic Use of Theophylline and Mortality in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Meta-analysis. *Arch Bronconeumol*. 2016 May 1;52(5):233–8.
63. Cazzola M, Calzetta L, Barnes PJ, Criner GJ, Martinez FJ, Papi A, et al. Efficacy and safety profile of xanthines in COPD: a network meta-analysis. *Eur Respir Rev* [Internet]. 2018 Jun 30 [cited 2023 Sep 18];27(148). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29720510/>
64. Du X, Bao H, Zhao D. Efficacy and safety of combined doxofylline and salbutamol in treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Rev Assoc Med Bras (1992)* [Internet]. 2021 [cited 2023 Sep 2];67(9):1256–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34816917/>

65. Yang YL, Xiang ZJ, Yang JH, Wang WJ, Xu ZC, Xiang RL. Association of  $\beta$ -blocker use with survival and pulmonary function in patients with chronic obstructive pulmonary and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2023 Sep 2];41(46):4415–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33211823/>
66. Dransfield MT, Voelker H, Bhatt SP, Brenner K, Casaburi R, Come CE, et al. Metoprolol for the Prevention of Acute Exacerbations of COPD. *N Engl J Med* [Internet]. 2019 Dec 12 [cited 2024 Jan 22];381(24):2304. Available from: [/pmc/articles/PMC7416529/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36116529/)
67. Cao C, Wu Y, Xu Z, Lv D, Zhang C, Lai T, et al. The effect of statins on chronic obstructive pulmonary disease exacerbation and mortality: a systematic review and meta-analysis of observational research. *Sci Rep* [Internet]. 2015 Nov 10 [cited 2023 Sep 5];5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26553965/>
68. Criner GJ, Connett JE, Aaron SD, Albert RK, Bailey WC, Casaburi R, et al. Simvastatin for the Prevention of Exacerbations in Moderate-to-Severe COPD. *N Engl J Med* [Internet]. 2014 Jun 6 [cited 2024 Jan 22];370(23):2201. Available from: [/pmc/articles/PMC4375247/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2475247/)