



DPOC e Asma – Definitivamente duas doenças distintas

COPD and Asthma – Definitely two distinct diseases

Resumo



Claudia Henrique Costa¹

Bruna Provenzano²; Thiago Bartholo³

¹ Professora Titular de Pneumologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). Coordenadora da Disciplina de Pneumologia da UERJ. Chefe do Departamento de Doenças do Tórax da Faculdade de Ciências Médicas. Coordenadora de Ensino da Pós-Graduação em Ciências Médicas da UERJ

² Médica Pneumologista do Serviço de Pneumologia e Tisiologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

³ Professor Adjunto da Disciplina de Pneumologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ Mestre e Doutor em Ciências Médicas pela FCM – UERJ; Coordenador da Pneumologia – Clínica Cliged

E-mail: ccosta.uerj@gmail.com

A asma e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) são doenças respiratórias crônicas caracterizadas pela obstrução ao fluxo expiratório de elevada prevalência mundial. Apesar de compartilharem manifestações clínicas, mecanismos fisiopatológicos e possam coexistir no mesmo paciente, são entidades distintas não somente em sua origem como também em relação à resposta ao tratamento. O presente artigo tem como objetivo a revisão dos mecanismos imunoinflamatórios, desde a barreira epitelial ao parênquima pulmonar, com o intuito de fundamentar essa distinção.

Do ponto de vista fisiopatológico, a asma caracteriza-se predominantemente por uma resposta inflamatória tipo 2 (T2). O epitélio ativado libera alarminas (principalmente TSLP e IL-33), estimulando a produção de citocinas (IL-4, IL-5, IL-13) que levam à hiperresponsividade bronquica e remodelamento das vias aéreas. Já na DPOC, a via inflamatória prioritária é a Th1/Th17 com recrutamento neutrofílico, estresse oxidativo e desbalanço protease/antiprotease, resultando em destruição do parênquima e espessamento brônquico. Contudo, 20-40% dos pacientes com DPOC podem apresentar características de inflamação T2 concomitante. Clinicamente, essas diferenças das vias inflamatórias definem a terapêutica: a asma tem o corticoides inalatório como primeira linha mandatária, enquanto a base da DPOC são os broncodilatadores, reservando-se o corticoides para perfis exacerbadores e/ou com perfil T2. O reconhecimento dos fenótipos e endótipos, por meio de biomarcadores, permite abandonar a visão histórica de que apenas asma tem inflamação T2, reconhecendo a heterogeneidade de ambas enfermidades, caminhando em direção a uma medicina de precisão. A identificação correta dos mecanismos subjacentes e traços tratáveis é essencial para a aplicação de terapias-alvo como os imunobiológicos, garantindo melhora no prognóstico e controle dos sintomas tanto para asma quanto para DPOC.

Palavras-Chave: Asma, DPOC, inflamação T2, traço tratável.

Abstract

Asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are chronic respiratory diseases characterized by obstruction to expiratory airflow with a high prevalence worldwide. Although





they share clinical manifestations, pathophysiological mechanisms, and can coexist in the same patient, they are distinct entities not only in their origin but also in relation to their response to treatment. This article aims to review the immunoinflammatory mechanisms, from the epithelial barrier to the lung parenchyma, in order to substantiate this distinction.

From a pathophysiological point of view, asthma is predominantly characterized by a type 2 (T2) inflammatory response. The activated epithelium releases alarmins (mainly TSLP and IL-33), stimulating the production of cytokines (IL-4, IL-5, IL-13) that lead to bronchial hyperresponsiveness and airway remodeling. In COPD, the primary inflammatory pathway is Th1/Th17 with neutrophilic recruitment, oxidative stress, and protease/antiprotease imbalance, resulting in parenchymal destruction and bronchial thickening. However, 20-40% of COPD patients may present with concomitant T2 inflammation characteristics. Clinically, these differences in inflammatory pathways define therapy: asthma has inhaled corticosteroids as a mandatory first-line treatment, while COPD is based on bronchodilators, reserving corticosteroids for exacerbating and/or T2 profiles. The recognition of phenotypes and endotypes, through biomarkers, allows us to abandon the historical view that only asthma has T2 inflammation, recognizing the heterogeneity of both diseases and moving towards precision medicine. Correctly identifying the underlying mechanisms and treatable traits is essential for the application of targeted therapies such as immunobiologics, ensuring improved prognosis and symptom control for both asthma and COPD.

Keywords: Asthma, COPD, T2 inflammation, treatable trait.





Introdução

Asma e Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) são doenças respiratórias obstrutivas caracterizadas tanto pela heterogeneidade de apresentação quanto pela inflamação crônica das vias aéreas e do parênquima pulmonar. [1, 2] São entidades de elevada prevalência, atingindo de 1 a 29% da população mundial [3, 4], além de haver uma expectativa de aumento na incidência para os próximos anos [5]. Apesar de apresentarem sobreposição de mecanismos fisiopatológicos e de compartilharem algumas manifestações clínicas, são patologias distintas em sua origem e resposta ao tratamento. [6]

A carga global da DPOC é heterogênea entre regiões e faixas etárias. Estudos e modelos recentes estimam que a prevalência de DPOC permanece substancial nas populações adultas e tende a aumentar em números absolutos nas próximas décadas, com projeções aproximando-se de centenas de milhões de casos até 2050 — um crescimento particularmente marcado em países de baixa e média renda e entre mulheres, reflexo do envelhecimento populacional, da persistência da exposição a combustíveis sólidos e do tabagismo feminino em expansão em algumas regiões. Essas variações regionais têm impacto direto nas prioridades de saúde pública: enquanto em áreas de alta renda a estratégia foca em cessação tabágica e monitorização de fumantes idosos, em muitas regiões da África, Ásia e América Latina a prevenção deve também priorizar a redução da exposição à fumaça de biomassa e a melhoria do diagnóstico por meio de acesso ampliado à espirometria. [7]

A epidemiologia da asma tem padrão distinto — mais prevalente entre crianças e adolescentes, mas com carga substancial também em adultos, variando muito entre países e dentro de países entre áreas urbanas e rurais. As pesquisas globais mostram elevada prevalência de sintomas de asma em adolescentes em muitas regiões (com picos em alguns países de baixa e média renda onde o diagnóstico formal é subnotificado), enquanto as taxas de mortalidade por asma permanecem mais elevadas em adultos mais velhos em contextos com menor acesso a cuidados e controle adequado. Essas diferenças por idade e região reforçam que intervenções públicas devem ser adaptadas: programas escolares de identificação e educação em regiões com alta prevalência





juvenil; e, em populações idosas e com comorbidades, estratégias para reduzir mortalidade (melhor acesso a corticoide inalatório, planos de ação e vacinação). [8]

Com os avanços na compreensão da imunologia respiratória, houve um melhor entendimento das vias inflamatórias subjacentes à asma e à DPOC, permitindo uma abordagem mais personalizada baseada em maior precisão. [9] Este artigo tem como objetivo revisar os principais mecanismos imunoinflamatórios da asma e da DPOC, desde a barreira epitelial até o parênquima pulmonar, destacando as diferenças e similaridades entre essas duas condições. Saber identificar corretamente se o paciente tem asma, DPOC ou a sobreposição das duas doenças tem implicação clínica, levando a um melhor desfecho para o paciente.

Fisiopatologia da Asma:

A asma é uma doença caracterizada por inflamação crônica das vias aéreas, onde o epitélio respiratório tem papel central na deflagração da resposta imune, levando à hiperresponsividade brônquica, hiperprodução de muco e remodelamento estrutural. [10] É reconhecido que o epitélio respiratório seja a primeira linha de defesa do pulmão. [10] Sendo assim, é fundamental que haja um mecanismo de resposta rápida e adaptativa aos diversos antígenos e alérgenos, aos quais se é exposto. [10] A partir dessa interação, ocorre uma resposta imune adaptativa e plástica, a qual varia de indivíduo para indivíduo. Em sua maioria, os pacientes asmáticos apresentam um padrão de resposta adaptativa do tipo 2, onde o sistema de alarminas, representado pela Linfopoietina Estromal Tímica (TSLP), interleucina (IL)-33 e IL-25, é deflagrado pelas células dendríticas. [10] Essa interação promove a mudança dos linfócitos Th0 em linfócitos Th2 junto com as células do sistema imune inato tipo 2 (ICL2), levando à liberação de interleucinas como IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13. [10,11] Cada uma dessas citocinas apresenta papel importante na fisiopatologia da asma com o padrão conhecido como T2 elevado. A IL-4 provoca mudança dos linfócitos B para plasmócito produtor de IgE. Ademais, ativa mastócitos e basófilos, os quais liberam mais citocinas que promovem o espessamento da membrana basal e remodelamento brônquico. [10] A IL-13 atua na hiperplasia das células caliciformes e no aumento da produção de muco, além de estimular o recrutamento dos eosinófilos para o tecido pulmonar. [10,11] A IL-5 promove ativação, maturação e permanência dos eosinófilos no tecido pulmonar. Esse



processo inflamatório exagerado leva a alterações estruturais conhecidas como remodelamento das vias aéreas, que incluem hipertrofia da musculatura lisa, metaplasia de células caliciformes, aumento da deposição de matriz extracelular e espessamento da membrana basal. No longo prazo, esse processo inicialmente reversível se torna permanente, levando à perda de função pulmonar. [10]

Fisiopatologia da DPOC:

A DPOC é uma doença crônica com curso progressivo que causa limitação ao fluxo aéreo, declínio da função pulmonar, tosse persistente e dispneia. [2] A exposição a poluentes como fumaça de biomassa e, principalmente, o tabagismo associado à predisposição genética e fatores sociais são determinantes. Embora haja amplo relato sobre a associação da exposição ambiental com a patogenia da doença, ainda existe uma lacuna do conhecimento relativo ao processo de sinalização celular aberrante decorrente da via de stress oxidativo e a reprogramação epigenética. [12] Os mecanismos fisiopatológicos fundamentais envolvidos são o remodelamento brônquico, o reparo anormal, o desbalanço entre as proteases e antiproteases, a amplificação inflamatória e a disfunção imune.[13] O remodelamento brônquico e o reparo anormal estão associados a ação do stress oxidativo sobre as células epiteliais, os fibroblastos e células endoteliais. Quando a defesa antioxidante se esgota frente à presença de espécies reativas de oxigênio ocorre o dano do DNA associado à redução da habilidade de reparo. Consequentemente, observa-se aceleração do processo de senescência celular e incapacidade de regeneração tecidual. As células epiteliais, por sua vez, aumentam a liberação de IL-1Beta, TNF-alfa, IL-8 e IL-6. A imunidade inata representada por macrófagos e neutrófilos leva à disfunção antibacteriana gerando inflamação, com importante participação do inflamossomo da via NLRP3. A função fagocítica do macrófago e do neutrófilo são comprometidas, reduzindo a efetividade antibacteriana. [13]

Na DPOC, a ativação da via Th1 /Th17 é a prioritária, sendo responsável pelo recrutamento de neutrófilos e macrófagos. Um dos fatores relacionados aos neutrófilos é o que classicamente conhecemos como desbalanço protease /antiprotease, com predomínio das proteínas que causam dano tecidual. Nos pacientes com redução da atividade da alfa 1 antitripsina, o aumento da inflamação neutrofílica causa liberação de



proteases (catepsinas, elastases de neutrófilos e metaloproteinases) gerando consequente destruição das paredes alveolares. No entanto, mesmo quando não há redução da alfa-1 antitripsina, a participação neutrofílica é expressiva na maioria dos pacientes. A liberação de DNA para o meio extracelelular (NETose) leva a aumento de IL-8 e IL1 Beta. As Nets (teias extracelulares de neutrófilos) são ricas em proteínas citrulinadas que propiciam a reação auto-imune local. [13,14]

O cenário pró inflamatório leva à redução de células T e B reguladoras e aumento das células B efetoras produtoras de IL-6, além de células T efetoras produtoras de TNF-alfa e Interferon- Gama. [13]

Outro ator importante, cada vez mais descrito, são as vesículas extracelulares, essenciais para a comunicação entre as células patogênicas na DPOC, acelerando a progressão da doença. [15]

O processo inflamatório predominante, como vimos acima, é o neutrofílico. Entretanto, em torno de 20-40% dos pacientes com DPOC apresentam também inflamação T2, eosinofílica. As duas podem coexistir havendo predomínio de uma ou da outra. O processo inflamatório, assim como na asma, se inicia com a liberação de alarminas, principalmente IL-33, que ativa diversos outros fatores incluindo eosinófilos. As interleucinas IL-4, IL-5 e IL-13 passam a fazer parte do processo de doença gerando produção de muco, remodelamento brônquico, ativação de células B, [13,15] carreamento e produção de eosinófilos, além de diversos outros mecanismos patológicos. Observamos, entretanto, algumas diferenças em relação à asma. Destacam-se: a) Os níveis de IL-4 são bem menos elevados do que aqueles encontrados no paciente com asma, diferente do que ocorre com a IL-5 e a IL-13, que podem estar bem elevadas nos pacientes com DPOC, principalmente em não tabagistas; b) Os genes expressos pelas células epiteliais são diferentes daqueles observados na asma; c) A composição do espessamento da membrana basal é distinta; d) A produção de tampão de muco não está diretamente relacionada ao número de eosinófilos como na asma, podendo ter fisiopatologia distinta entre as duas doenças, e) Pacientes com DPOC não costumam apresentar abundantes eosinófilos intra-epiteliais; f) Apesar da IL-13 estar frequentemente elevada, a correlação com a medida da fração exalada de óxido nítrico (FeNO) pode não ocorrer, especialmente em tabagistas, já que o vício pode reduzir a





liberação de óxido nítrico ; g) A ativação de mastócito independe da presença de IgE na DPOC. [16]

Desta forma, observamos uma diferença fisiopatológica importante entre asma e DPOC configurando estarmos diante de duas doenças distintas.

Os mecanismos acima descritos causam, consequentemente, manifestações clínicas e funcionais diferentes, embora mantenham algumas similaridades, conforme abordaremos a seguir.

Semelhanças e Diferenças clínico-funcionais:

Na década de 60, foi proposta uma definição para as doenças respiratórias obstrutivas crônicas, separando enfisema, bronquite crônica e asma. [17] Nesse cenário, foi desenvolvida a “hipótese holandesa”, a qual considerava asma e DPOC manifestações diferentes do mesmo processo patológico.[18] Nos anos subsequentes, o avanço na identificação dos mecanismos fisiopatológicos permitiu não só distinguir a DPOC da asma [19], mas também reconhecer que determinadas vias inflamatórias podem coexistir nas duas doenças.[20] Sintomaticamente, os pacientes sofrem os sintomas decorrentes da obstrução ao fluxo expiratório e, a partir de características elementares, tenta-se classificá-los em um dos polos. Em cenários como pacientes mais idosos e que fumaram, a distinção nem sempre é possível, reforçando a importância de reconhecer mais do que o diagnóstico clínico, a via inflamatória subjacente que está produzindo os sintomas.[20] A partir de biomarcadores, a correta identificação dos perfis de paciente permite uma terapia guiada e reforça a heterogeneidade presente nas duas doenças. [21]

Na prática clínica, orienta-se a abordagem sindrômica. A aproximação da medicina de precisão e o cotidiano da atenção primária reforça a importância de enaltecer as diferenças e similaridades das duas doenças. A tabela 1 reúne as características que auxiliam na distinção entre as duas doenças.



Tabela 1 - Características da asma e da DPOC

Característica	Aasma	DPOC
Idade	Na infância ou fase adulta	Geralmente após os 40 anos
Etiologia	Indeterminada, mas relacionada à exposição ambiental a alérgenos, frio, pólen e vírus	Exposição prolongada a fumaça e queima de combustível fóssil
História Familiar	Presente na maioria dos casos	Nem sempre presente, mas nos casos de deficiência de AAT pode haver história familiar positiva
Resposta inflamatória	85% dos pacientes apresentam padrão de resposta T2	80 a 60% dos pacientes apresentam padrão de resposta Th1/Th17
Padrão de sintomas	Os sintomas pioram pela manhã e à noite	Geralmente não variam muito ao longo do dia
Resposta ao corticoide	Na maioria das vezes, apresenta excelente resposta ao corticoide	A resposta é mais expressiva em pacientes exacerbadores. Se utilizado em excesso, pode aumentar risco de pneumonia
Disfunção epitelial	Epitélio respiratório sensibilizado e permeável	Maior permeabilidade e perda das junções celulares, associado à disfunção ciliar e redução de IgA
Remodelamento	Marcado em fases avançadas da doença com hipertrofia muscular, fibrose peribrônquica e espessamento da membrana basal	Marcado desde o início da doença com ruptura alveolar e perda das fibras elásticas
FeNO	Geralmente mais elevado, com valores acima de 25 ppm	Pode estar elevado, mas nos fumantes há redução dos valores
IgE	Geralmente elevado nos pacientes com alergia associada	Pode estar elevado
Eosinófilo sérico	Geralmente elevado e associado a exacerbação e controle difícil dos sintomas	Em 20 a 40% dos pacientes pode estar elevado, sendo marcador de maior chance de resposta ao corticoide
Eosinófilo escarro	Acima de 2% é considerado marcador T2	Acima de 2% é considerado marcador T2
TC de tórax	Aprisionamento aéreo e espessamento peribrônquico	Enfisema, impactação mucoide e espessamento peribrônquico
Espirometria	Geralmente normal entre as crises. VEF ₁ é marcador prognóstico	Definidor de diagnóstico
Reversibilidade	Fluxo expiratório variável e obstrução reversível	Fluxo expiratório reduzido permanentemente, sendo geralmente progressivo
DLCO	Geralmente normal. Pode estar aumentada	Geralmente reduzida
Pletismografia	Pode ter aumento do VR	Pode ter aumento do VR e da CPT
Oscilometria	R5 elevado, com AX aumentado. Importante variabilidade ao broncodilatador.	R5-R20 elevado com X5 e AX elevados. Menor intensidade à resposta broncodilatadora.

Legenda: AAT: alfa-1 antitripsina; IgA: imunoglobulina A; FeNO: fração exalada de óxido nítrico; IgE: imunoglobulina E; TC: tomografia computadorizada; VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; DLCO: capacidade de difusão do monóxido de carbono; VR: volume residual; CPT: capacidade pulmonar total; R: resistência; X: reatância



Aplicação terapêutica das similaridades e diferenças das cascatas inflamatórias:

O marco fisiopatológico da asma é a obstrução derivada da inflamação crônica. Por muito tempo, compreendeu-se a doença como obstrutiva com foco em broncodilatação. Desde 2019, houve uma mudança pivotal na interpretação da asma, sendo abolido o uso de broncodilatador em monoterapia. [2] Em contraposição, embora se reconheça que a DPOC seja uma doença inflamatória crônica, ainda se tem como base do tratamento os broncodilatadores. [1] Logo, asma sempre conduzirá para o uso de corticoide inalatório como primeira linha de tratamento, enquanto a DPOC colocará os broncodilatadores como etapa inicial.

Na identificação do endótipo, se utilizam os biomarcadores nas duas doenças. O eosinófilo tanto na asma quanto na DPOC denuncia um estado inflamatório tipo 2 corticorresponsivo.[2] Na DPOC, quando associado ao perfil exacerbador, o corticoide inalatório é adicionado à broncodilatação, formando a tripla terapia. [2] Já na asma, independente do perfil inflamatório, o corticoide é visto como a primeira linha de tratamento. De forma semelhante, tanto na asma quanto na DPOC, quando há refratariedade dos sintomas e manutenção da exacerbação, está orientada a identificação de traços tratáveis para adição terapêutica com terapia-alvo.

Independentemente da doença respiratória crônica, seja asma, seja DPOC, o paciente deve ter papel central no controle dos seus sintomas, sendo orientado um plano de ação, ensino da técnica inalatória, verificação da adesão ao tratamento, retirada do contato com os fatores exacerbadores, prevenção de infecção com vacinação e reabilitação com atividade física e fisioterapia respiratória. Seja qual for a doença, a autonomia do paciente e seu papel central na tomada de decisões deve ser valorizado, visto que todo fluxograma de decisão depende de algo único: a queixa do doente.

Perspectivas sobre o Conhecimento das Diferenças entre Asma e DPOC

O avanço na compreensão das vias imunológicas da asma e da DPOC tem permitido diferenciar de forma mais precisa essas condições, abandonando a visão histórica de que seriam manifestações de um mesmo espectro de doença. A caracterização de fenótipos e endótipos, assim como a utilização de biomarcadores como medida de eosinófilos no sangue periférico e FeNO, tem possibilitado terapias





mais direcionadas, aumentando o controle da doença e reduzindo exacerbações [22]. Esse refinamento diagnóstico também auxilia no manejo de pacientes com a sobreposição das duas doenças, que podem representar um desafio terapêutico. [23]

Outro desdobramento importante é o desenvolvimento de terapias biológicas, inicialmente voltadas para asma grave, mas que agora vêm sendo estudadas em subgrupos de DPOC com inflamação T2. A possibilidade de bloquear seletivamente citocinas como IL-5 e IL-13 pode alterar de forma significativa o prognóstico desses pacientes, principalmente daqueles não tabagistas ou com fenótipo eosinofílico. Essa integração entre imunologia, genética e farmacologia reforça a tendência de uma medicina personalizada, com redução do uso indiscriminado de corticoides e menor risco de efeitos adversos. [24]

Finalmente, o reconhecimento precoce dos mecanismos de inflamação e remodelamento estrutural abre caminho para estratégias de prevenção mais efetivas. A incorporação de programas de cessação do tabagismo, vacinação, reabilitação pulmonar e monitoramento digital pode modificar a história natural da DPOC e da asma grave. [25] Chronic obstructive pulmonary disease in never-smokers: risk factors, pathogenesis, and implications for prevention and treatment. [26] O futuro do manejo dessas doenças parece apontar para uma abordagem multimodal, que combine terapias farmacológicas personalizadas, tecnologia de monitoramento remoto e educação em saúde para garantir melhor adesão e autonomia do paciente.

Conclusão

A asma e a DPOC são doenças distintas em sua origem, fisiopatologia e resposta terapêutica, embora compartilhem sintomas e possam coexistir em determinados pacientes. A correta diferenciação entre essas entidades é essencial para o manejo clínico, permitindo a aplicação de terapias mais eficazes e seguras. Com os avanços no entendimento das vias inflamatórias e na disponibilidade de terapias-alvo, abre-se a perspectiva de uma abordagem cada vez mais individualizada, que privilegia o controle de sintomas, a prevenção de exacerbações e a melhora da qualidade de vida. O desafio permanece em levar esse conhecimento para a prática clínica cotidiana, garantindo



acesso equitativo às inovações terapêuticas e fortalecendo a integração entre atenção primária e medicina especializada.

Referências

1. Gina 2025
2. GOLD 2025
3. Adeloye D, Song P, Zhu Y, Campbell H, Sheikh A, Rudan I; NIHR RESPIRE Global Respiratory Health Unit. Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Respir Med.* 2022 May;10(5):447-458. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00511-7. Epub 2022 Mar 10. PMID: 35279265; PMCID: PMC9050565.
4. Mortimer K, Lesosky M, García-Marcos L, et al. The burden of asthma, hay fever and eczema in adults in 17 countries: GAN Phase I study. *Eur Respir J.* 2022;60(3):2102865. Published 2022 Sep 15. doi:10.1183/13993003.02865-2021
5. Boers E, Barrett M, Su JG, Benjafield AV, Sinha S, Kaye L, Zar HJ, Vuong V, Tellez D, Gondalia R, Rice MB, Nunez CM, Wedzicha JA, Malhotra A. Global Burden of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Through 2050. *JAMA Netw Open.* 2023 Dec 1;6(12):e2346598. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.46598. PMID: 38060225; PMCID: PMC10704283.
6. Barnes PJ. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Immunol.* 2008;8(3):183-192. doi:10.1038/nri2254
7. Boers E, Barrett M, Su JG, et al. Global Burden of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Through 2050. *JAMA Netw Open.* 2023;6(12):e2346598. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.46598
8. World Health Organization. *Asthma fact sheet.* WHO; 2024
9. Morishima Y, Hizawa N. Clinical Benefits of Targeting Treatable Traits in Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Intern Med.* 2025 Jan 1;64(1):17-23. doi: 10.2169/internalmedicine.3353-23. Epub 2024 Mar 4. PMID: 38432980; PMCID: PMC11781935.
10. Hamida et al. The basic immunology of asthma Hammad, Cell, Volume 184, Issue 6, 1469 – 1485
11. Reza, M.I.; Ambhore, N.S. Inflammation in Asthma: Mechanistic Insights and the Role of Biologics in Therapeutic Frontiers. *Biomedicines* 2025, 13, 1342. <https://doi.org/10.3390/biomedicines13061342>
12. Yeung-Luk, Wally, Swaby, et al.: Epigenetic Reprogramming in COPD. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology.* 2024;70(3):165-177
13. Zhou, K., Wen, Q., Zuo, Y., Bai, G., & Sun, R. (2025). Pathogenic Cell in COPD: Mechanisms of Airway Remodeling, Immune Dysregulation, and Therapeutic

Implications. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 20, 2925–2943. <https://doi.org/10.2147/COPD.S523519>

14. Keir HR, Chalmers JD. Neutrophil extracellular traps in chronic lung disease: implications for pathogenesis and therapy. *Eur Respir Rev* 2022; 31: 210241 [DOI: 10.1183/16000617.0241-2021].
15. Liu, S., Tan, X. & Liu, S. The role of extracellular vesicles in COPD and potential clinical value. *Respir Res* 25, 84 (2024). <https://doi.org/10.1186/s12931-024-02719-z>
16. Beech A, Higham A, Booth S, et al. Type 2 inflammation in COPD: is it just asthma? *Breathe* 2024; 20: 230229 [DOI: 10.1183/20734735.0229-2023].
17. Orie NGM, Sluiter HJ, De Vries K, Tammeling GJ, Witkop J. The host factor in bronchitis. In: Orie NGM, Sluiter HJ, editors. *Bronchitis*. Assen, The Netherlands: Royal Van Gorcum; 1961. pp. 43–59.
18. Barnes PJ. Against the Dutch hypothesis: asthma and chronic obstructive pulmonary disease are distinct diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(3):240-244. doi:10.1164/rccm.2604008
19. Ghebre MA, Bafadhel M, Desai D, Cohen SE, Newbold P, Rapley L, Woods J, Rugman P, Pavord ID, Newby C, Burton PR, May RD, Brightling CE. Biological clustering supports both "Dutch" and "British" hypotheses of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2015 Jan;135(1):63-72. doi: 10.1016/j.jaci.2014.06.035. Epub 2014 Aug 13. PMID: 25129678; PMCID: PMC4282726.
20. Agusti A, Bel E, Thomas M, et al. Treatable traits: toward precision medicine of chronic airway diseases. *Eur Respir J* 47: 410-419, 2016.
21. Morishima Y, Hizawa N. Clinical Benefits of Targeting Treatable Traits in Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Intern Med.* 2025 Jan 1;64(1):17-23. doi: 10.2169/internalmedicine.3353-23. Epub 2024 Mar 4. PMID: 38432980; PMCID: PMC11781935.
22. Beech A, Higham A, Booth S, Tejwani V, Trinkmann F, Singh D. Type 2 inflammation in COPD: is it just asthma? *Breathe (Sheff)*. 2024 Nov 12;20(3):230229. doi: 10.1183/20734735.0229-2023. PMID: 39534492; PMCID: PMC11555586
23. Morissette M, Godbout K, Côté A, Boulet LP. Asthma COPD overlap: Insights into cellular and molecular mechanisms. *Mol Aspects Med.* 2022 Jun;85:101021. doi: 10.1016/j.mam.2021.101021. Epub 2021 Sep 11. PMID: 34521557
24. Varricchi G, Poto R. Towards precision medicine in COPD: Targeting type 2 cytokines and alarmins. *Eur J Intern Med.* 2024 Jul;125:28-31. doi: 10.1016/j.ejim.2024.05.011. Epub 2024 May 18. PMID: 38762432
25. Qian Y, Cai C, Sun M, Lv D, Zhao Y. Analyses of Factors Associated with Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2023 Nov 24;18:2707-2723.; Yang IA, Jenkins CR, Salvi SS
26. Yang IA, Jenkins CR, Salvi SS. Chronic obstructive pulmonary disease in never-smokers: risk factors, pathogenesis, and implications for prevention and treatment.

Lancet Respir Med. 2022 May;10(5):497-511. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00506-3.
Epub 2022 Apr 12. PMID: 35427530