



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

FACULDADE
DE
MEDICINA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

FÁTIMA MANUELA FERREIRA BARBOSA

***O papel dos corticosteroides inalados no tratamento da DPOC
estável***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE PNEUMOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

DRA. ANA FILIPA CRUZ E COSTA

PROFESSOR DOUTOR CARLOS MANUEL SILVA ROBALO CORDEIRO

ABRIL/2019

*O PAPEL DOS CORTICOSTEROIDES INALADOS NO TRATAMENTO
DA DPOC ESTÁVEL*

Fátima Manuela Ferreira Barbosa

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Email: fatbarbosa17@gmail.com

Dra. Ana Filipa Cruz e Costa

Consultora em Pneumologia, Assistente convidada da Faculdade de Medicina da
Universidade de Coimbra

Professor Doutor Carlos Manuel Silva Robalo Cordeiro

Professor Catedrático da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

ÍNDICE

Lista de siglas e abreviaturas	2
Resumo	4
Abstract	5
Introdução	6
Materiais e métodos.....	10
Resultados	11
TRATAMENTO DA DPOC	11
<i>Broncodilatadores.....</i>	12
<i>Corticosteroides inalados (ICS).....</i>	12
<i>Abordagem terapêutica</i>	13
EFICÁCIA DOS CORTICOSTEROIDES INALADOS NO TRATAMENTO DA DPOC	17
<i>ICS/LABA versus LABA.....</i>	17
<i>ICS/LABA versus LAMA.....</i>	18
<i>ICS/LABA versus LABA/LAMA.....</i>	19
<i>Terapêutica tripla.....</i>	22
PNEUMONIA E USO PROLONGADO DE ICS	28
QUE DOENTES BENEFICIAM DE TRATAMENTO COM ICS?.....	31
<i>Exacerbações frequentes.....</i>	32
<i>Sobreposição asma-DPOC</i>	32
<i>Eosinófilos na DPOC.....</i>	33
SUSPENSÃO DOS ICS	35
Discussão.....	40
Conclusão	49
Agradecimentos	50
Referências	51

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

ICS: *Inhaled CorticoSteroids* (Corticosteroides Inalados)

LAMA: *Long-Acting Muscarinic receptors Antagonists* (antagonistas muscarínicos de longa duração de ação)

LABA: *Long-Acting Beta-Agonists* (beta-agonistas de longa duração de ação)

TT: Terapêutica Tripla

GOLD: *Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease*

GINA: *Global INitiative for Asthma*

FEV1: *Forced Expiratory Volume in 1st second* (volume expiratório forçado no primeiro segundo)

FVC: *Forced Vital Capacity* (capacidade vital forçada)

mMRC: *modified Medical Research Council Dyspnea scale*

CAT: *COPD Assessment Test*

SGRQ: *St. George's Respiratory Questionnaire*

PDE-4: *FosfoDiEsterase 4*

CES: Contagem de Eosinófilos no Sangue

OCS: *Oral CorticoSteroids* (corticosteroides orais)

RCT's: *Randomized Controlled Trial* (ensaio clínico randomizado e controlado)

EAM: Enfarte Agudo do Miocárdio

AVC: Acidente Vascular Cerebral

MCID: *Minimal Clinically Important Diference* (diferença clínica minimamente significativa)

BDI: *Baseline Dyspnea Index*

TDI: *Transition Dyspnea Index*

IMC: Índice de Massa Corporal

PCR: Proteína C Reativa

UMA: Unidades Maço-Ano

RESUMO

A doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) é uma doença inflamatória crónica caracterizada por sintomas respiratórios e limitação do fluxo aéreo não reversível, estimando-se que 328 milhões de pessoas em todo o mundo sejam afetadas pela doença. O *gold standard* do tratamento é a broncodilatação, podendo associar-se os corticosteroides inalados (ICS). Os ICS associados a um broncodilatador e a terapêutica tripla (TT) demonstraram eficácia a reduzir exacerbações, controlar sintomas e melhorar qualidade de vida, contudo associada ao aumento do risco de pneumonia. A dupla broncodilatação revelou ser, também, uma opção eficaz e com melhor perfil de segurança, sendo suficiente para controlo da doença em muitos casos. Há evidência que doentes com sobreposição de asma e DPOC, aumento da contagem de eosinófilos no sangue e exacerbadores frequentes beneficiam de ICS no seu tratamento, estando indicado iniciar ICS em doentes com asma associada a DPOC, eosinofilia e em doentes que mantenham exacerbações, mesmo sob broncodilatação otimizada.

Embora adicionar ICS seja uma solução eficaz para redução de exacerbações e sintomas no tratamento da DPOC, acarreta riscos para os doentes, nomeadamente de pneumonia, devendo por isso estar limitado a doentes específicos. Apesar de estarem bem definidas as indicações para o seu uso, muitos médicos continuam a não seguir as recomendações, existindo diversos estudos, em vários países, que evidenciam um excesso prescrições de ICS em doentes sem indicações para os mesmos.

A suspensão de ICS não parece aumentar o risco de exacerbação, pelo que, em doentes tratados com ICS e um broncodilatador sem indicação, deve ser ponderada a sua descontinuação. Cabe ao médico, avaliar a razão risco/benefício para doente, personalizando a sua terapêutica. Nesta revisão pretendeu-se esclarecer o papel dos ICS no tratamento da DPOC.

Palavras chave: DPOC; corticosteroides inalados; eosinófilos; exacerbações.

ABSTRACT

Chronic obstructive lung disease (COPD) is a chronic inflammatory disease characterized by respiratory symptoms and non-reversible airflow limitation, with an estimated 328 million people worldwide affected by the disease. The gold standard of treatment is bronchodilation, which can be combined with inhaled corticosteroids (ICS). ICS associated with a bronchodilator and triple therapy (TT) have been shown to be effective in reducing exacerbations, controlling symptoms and improving quality of life, however they are associated with an increased risk of pneumonia. Dual bronchodilation has also proved to be an effective option with a better safety profile, being sufficient to control the disease in many cases. There is evidence that patients with overlapping asthma and COPD, increased blood eosinophil counts and frequent exacerbations benefit from ICS in their treatment, and it is indicated to start ICS in patients with COPD-associated asthma, eosinophilia and in patients who maintain exacerbations, even under optimized bronchodilation.

Although adding ICS is an effective solution for reducing exacerbations and symptoms in the treatment of COPD, it does pose risks to patients, particularly pneumonia, and should therefore be limited to specific patients. Despite existing well-defined indications for its use, many clinicians still do not follow the recommendations. Studies in several countries show an excess prescription of ICS in patients without indications for them.

The suspension of ICS does not appear to increase the risk of exacerbation, therefore, in patients treated with ICS and a bronchodilator without indication, discontinuation should be considered. It is up to the doctor to assess the risk / benefit ratio for the patient, personalizing his therapy. This review aimed to clarify the role of ICS in the treatment of COPD.

Keywords: COPD; inhaled corticosteroids; eosinophils; exacerbations.

INTRODUÇÃO

A doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) é uma doença caracterizada por sintomas respiratórios crónicos e limitação do fluxo aéreo, não reversível, que se desenvolve por alterações das pequenas vias aéreas e destruição do parênquima [1]. É comum em todo mundo e responsável por uma grande carga a nível dos cuidados de saúde, clínica e economicamente. Estima-se que 328 milhões de pessoas sejam afetadas pela DPOC, mundialmente (168 milhões de homens e 160 milhões de mulheres), e que seja causa de morte para 2.9 milhões de pessoas, anualmente, estando previsto tornar-se a terceira causa de morte a nível global este ano. [2]

Vários fatores representam um papel na etiologia desta doença: a exposição a estímulos ambientais como tabaco, exposição laboral a poeiras, partículas do ar e fumos de combustão de biomassa, mas também a suscetibilidade genética, envelhecimento pulmonar precoce e alterações do desenvolvimento pulmonar [2]. A exposição ao fumo do tabaco é a principal causa de DPOC [2-4] e o único fator que está provado ser capaz de modificar a história natural da doença [1, 2].

A limitação do fluxo aéreo, irreversível, que caracteriza a DPOC resulta de alterações nas vias aéreas de pequeno calibre e destruição do parênquima pulmonar [1]. A patofisiologia da doença não está bem definida, mas sabe-se que há remodelamento das pequenas vias aéreas e perda do “recoil” elástico por destruição do parênquima, que resulta no aumento do volume residual de ar, diminuição progressiva do volume expiratório forçado no primeiro segundo (FEV1) e anomalias na trocas dos gases [4]. Pensa-se que a doença se desenvolve porque há uma resposta anormal à inalação de partículas e gases tóxicos, desencadeando um processo inflamatório que lesa os tecidos [5]. Isto resulta num aumento do número de glândulas produtoras de muco nos brônquios, aumento da produção de muco, espessamento das paredes e estreitamento das vias aéreas e destruição do parênquima. [5]

O diagnóstico de DPOC deve ser considerado em doentes que apresentem sintomas como dispneia progressiva, tosse seca crónica, com ou sem expectoração, e/ou história pessoal de exposição a fatores de risco. Estes doentes devem ser submetidos a uma espirometria: a presença de uma relação entre o volume expiratório forçado no 1º segundo (FEV1) e capacidade total forçada (FVC) inferior a 0.7, após uma prova de broncodilatação faz o diagnóstico de DPOC [1]. Após o diagnóstico, a GOLD [1] sugere classificar o doente de acordo com o grau de limitação do fluxo aéreo (Figura 1), sintomas (com base nas escalas: mMRC - Modified British Medical Research Council, e CAT - COPD Assessment Test) e história de exacerbações, de modo a posteriormente definirmos a melhor estratégia de

tratamento. A GOLD [1] propõe, assim, uma abordagem ao doente segundo a ferramenta “ABCD”, que integra os sintomas e o risco de futuras exacerbações e categoriza o doente num de 4 graus (Figura 2).

CLASSIFICAÇÃO	FEV1 (%)
GOLD 1 (leve)	≥ 80
GOLD 2 (moderada)	50 - 79
GOLD 3 (severa)	30 - 49
GOLD 4 (muito severa)	<30

Figura 1. Classificação com base na limitação do fluxo aéreo (adaptado de GOLD 2019 [1]).

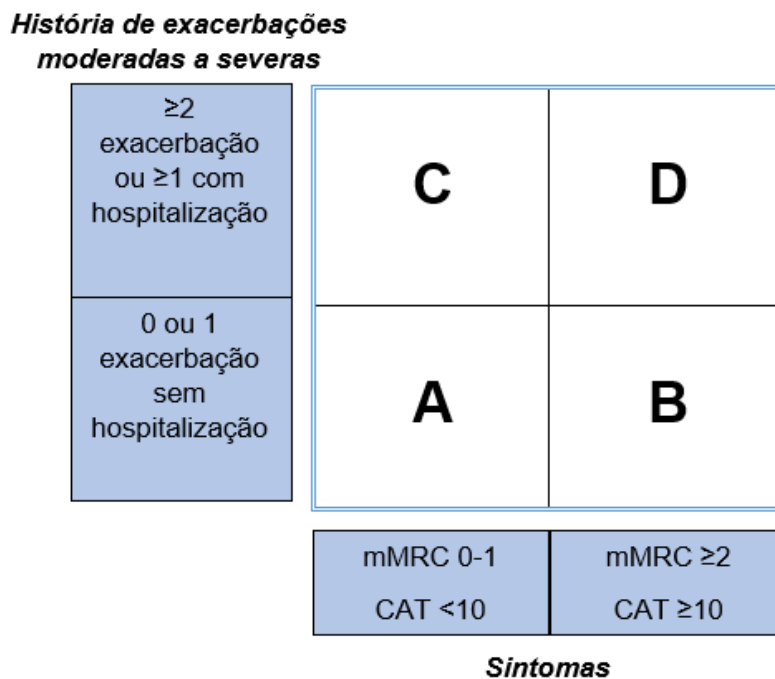


Figura 2. Classificação “ABCD” com base nos sintomas e história de exacerbação (adaptado de GOLD 2019 [1])

O tratamento da DPOC tem como objetivo reduzir sintomas e prevenir exacerbações. Para o efeito temos disponíveis broncodilatadores, de longa e curta duração de ação, e terapia anti-inflamatória como corticosteroides inalados, inibidores da fosfodiesterase – 4 (PDE4),

antibióticos e mucolíticos [1]. A terapia de primeira linha são broncodilatadores de longa duração de ação (broncodilatadores de longa duração de ação Anti-muscarínicos – LAMA, ou beta2-agonistas – LABA), sozinhos ou em associação, sendo o tratamento mais recomendado para a maioria dos doentes com DPOC [1]; uma vez que reduzem a frequência de exacerbações e melhoram os sintomas [6]. A associação de um corticosteroide inalado (ICS) a um LABA ou a uma associação LABA/LAMA está recomendada em alguns doentes [6], deve ser bem ponderada e oferecida apenas em doentes que tenham um claro benefício com os mesmos, uma vez que, o seu uso acarreta riscos como pneumonia, osteoporose, e diabetes [7, 8]. A GOLD [1] sugere que doentes com história prévia de asma, história de exacerbações no último ano (≥ 2 exacerbações ou ≥ 1 exacerbação com hospitalização) e contagem de eosinófilos no sangue (CES) ≥ 300 , são os que beneficiam mais com este tratamento.

Apesar de estarem bem definidas as indicações para o tratamento da DPOC, muitos médicos continuam a não seguir as recomendações. Em Itália, no estudo MISTRAL [9], apenas 57.8% dos doentes foram tratados segundo as recomendações da GOLD; o uso de ICS em doentes com poucas exacerbações era elevado e foi aumentando ao longo do estudo e a não aderência nos Grupos A e B deveu-se, maioritariamente, ao uso excessivo de ICS. Em Espanha o estudo EPOCONSUL [10] mostrou que a TT é o tratamento mais frequentemente prescrito, incluindo em doente dos grupos A e B. No Reino Unido, Halpin et al. [11] demonstrou que, em mais de 40% dos doentes que iniciaram terapêutica de manutenção nos grupos A e B, foram prescritos esquemas de tratamento com ICS. Isto alerta para o uso inadequado de ICS, que não só tem impacto no doente, uma vez que aumenta o risco de eventos como pneumonia, como tem um grande impacto económico. Na Coreia do Sul, num estudo das coortes KOLD e KOCOSS, constatou-se que em 41.7% dos doentes eram usados ICS no regime de tratamento. É de destacar que, 16% dos doentes descontinuaram ICS durante o período de estudo, sem revelar aumento do risco de exacerbação; apesar disso, observou-se maior risco de exacerbação severa nos doentes descontinuados. Em 2017, o uso de ICS diminuiu, contudo, o uso de ICS estava presente em 38.8% da população. A combinação LAMA/LABA foi a mais usada, seguida de TT. A população que usava ICS apresentava uma maior taxa de associação de asma, mais exacerbações, eosinofilia e mais doentes do grupo B e D da GOLD, todavia, 47.5% dos doentes em ICS não apresentavam nenhuma destas características, revelando a falta de indicação para os mesmos. [12] O estudo ISPOR'S [13] concluiu que reduzindo o tratamento com ICS e aumentando o uso de LAMA/LABA, nos doentes com DPOC na Holanda, como sugerido pela GOLD, pode levar a redução de custos na ordem dos 84 milhões num período de 5 anos, reduzindo o número de exacerbações (menos 17405) e pneumonia (menos 11984).

O uso de ICS na DPOC continua a ser controverso. Nesta revisão pretende-se esclarecer o papel dos ICS na DPOC, ponderando os seus riscos e benefícios e em que doentes estará indicada a sua utilização e em quais deverá ser descontinuada.

MATERIAIS E MÉTODOS

Para realização deste artigo de revisão foi efetuada uma pesquisa na base de dados PubMed usando os termos: COPD; "pulmonary disease, chronic obstructive"; treatment; "Adrenal Cortex Hormones"; inhaled corticosteroids. Os artigos foram limitados aos últimos 5 anos e às línguas inglesa, portuguesa e espanhola. Foram encontrados um total de 1193 artigos, por seleção através dos títulos e *abstracts*, excluíram-se 958 artigos. Foram excluídos artigos que não abordavam DPOC, tratamento, corticosteroides inalados, e que abordavam tratamento de exacerbações. Após avaliação dos artigos e das suas referências relevantes, selecionaram-se 102 artigos para a realização deste artigo.

RESULTADOS

TRATAMENTO DA DPOC ESTÁVEL

O tratamento da DPOC tem como objetivo reduzir sintomas e prevenir exacerbações. Para o efeito estão disponíveis várias classes farmacológicas (Tabela1), as mais usadas são os broncodilatadores, de longa e curta duração de ação, e ICS, no entanto outros agentes ainda que menos usados, como metilxantinas, inibidores da fosfodiesterase-4 (PDE4), mucolíticos, antibióticos e corticosteroides orais, podem ser usados em situações pontuais. [1]

Broncodilatadores		Efeitos
Anti-muscarínicos	Curta duração de ação (Ipratrópio; ...)	Controlo de sintomas; melhoram função pulmonar, dispneia, qualidade de vida e reduzem exacerbações. LAMA melhor que LABA na redução de exacerbações; Combinação LABA/LAMA mais eficaz na redução de exacerbações comparado com monoterapia.
	Longa duração de ação (aclidínio; glicopirrónio; tiotrópio; umeclidínio)	
Beta2-agonistas	Curta duração de ação (salbutamol; fenoterol; ...)	
	Longa duração de ação (formoterol; salmeterol; indacaterol; ...)	
Metilxantinas	Aminofilina; teofilina.	Efeito broncodilatador modesto. Pode ser adicionado a outros broncodilatadores.
Terapêuticas anti-inflamatórias		Efeitos
ICS	ICS/LABA (beclometasona, budesonido ou mometasona/ formoterol; fluticasona/salmeterol ou vilanterol)	Melhoram função pulmonar, qualidade de vida e reduzem exacerbações em doentes com história de exacerbações e DPOC moderada a muito severa. Aumentam risco de pneumonia. TT é eficaz a melhorar função pulmonar, sintomas, qualidade de vida, reduzir exacerbações comparado com ICS/LABA; LABA/LAMA ou LAMA.
	TT (fluticasona/umeclidínio/vilanterol; beclometasona/formoterol/glicopirrónio)	
Inibidores da PDE4	Roflumilast	Em doentes com bronquite crónica, DPOC severa a muito severa e história de exacerbações, melhoram função pulmonar, e reduzem exacerbações.
Mucolíticos	Erdosteína; carbocisteína; acetilcisteína; ...	Reduzem exacerbações em doentes selecionados.
Antibióticos	Azitromicina, eritromicina	Profilaticamente, reduzem exacerbações em doentes em risco de exacerbações, durante um ano.

Tabela 1. Opções terapêuticas no tratamento da DPOC estável.

BRONCODILADORES

A terapêutica farmacológica de 1ª linha na DPOC é o uso de broncodilatadores [1]. A maioria dos doentes melhoram com o seu uso, sejam eles LAMA ou LABA [14]. Os LAMA bloqueiam os recetores de acetilcolina nas células de músculos liso dos pulmões, enquanto que os LABA promovem a broncodilatação por relaxamento dos músculos liso por efeito nos recetores beta2-adrenérgico e diminuição da produção de acetilcolina [15]. O resultado vai além do efeito broncodilatador: há diminuição do volume residual e da hiperinsuflação dinâmica durante situações de mais esforço de ventilação [14]. Este efeito culmina na diminuição da frequência das exacerbações e diminuição do tempo até à primeira exacerbação, melhoria do estado de saúde e qualidade de vida, bem como dos sintomas. [14, 15]

A longo prazo, há a preocupação sobre a segurança do uso de broncodilatadores, devido ao efeito adrenérgico dos LABA e à supressão parassimpática do controlo cardíaco dos LAMA [14]. Contudo, o estudo TORCH [16], que inclui LABA (salmeterol) em monoterapia, e o estudo UPLIFT [17], que inclui LAMA (tiotrópio) demonstraram que as duas classes são seguras e sem risco cardiovascular. No estudo SUMMIT, que incluiu doentes com aumento do risco cardiovascular, o uso de LABA não aumentou o risco de eventos cardiovasculares ou arritmias. [18]

A associação de dois broncodilatadores tem efeito sinérgico, uma vez que os LAMA atuam, predominantemente, nas vias aéreas proximais, enquanto que os LABA atuam nas vias aéreas mais distais. O risco cardiovascular da associação LABA/LAMA, está menos estudada, mas parece ter risco semelhante aos componentes em monoterapia. [15] Os LAMA têm um efeito broncodilatador prolongado e mais acentuado que mostrou ter maior impacto na redução de exacerbações que o LABA [15, 19].

CORTICOSTEROIDES INALADOS (ICS)

A necessidade de terapêutica anti-inflamatória na DPOC é certa e julgou-se que ICS teriam esse efeito na doença, à semelhança da asma. Conquanto, os processos inflamatórios da asma e da DPOC são diferentes, justificando a menor eficácia dos ICS na DPOC. [14, 20, 21] O uso de ICS em monoterapia na DPOC não está recomendado [1, 19]. Vários estudos avaliaram os efeitos dos ICS comparando com placebo: não encontraram benefício dos ICS no controlo do declínio da função pulmonar e, ainda que alguns estudos mostrassem melhoria de sintomas, redução do uso dos cuidados de saúde e a reatividade das vias aéreas, desaceleração da deterioração do estado de saúde (avaliado pelo SGRQ – Saint George Respiratory Questionary) e redução da frequência de exacerbações (principalmente em

doentes com limitação severa do FEV1), estes resultados não eram, muitas vezes, significativos, nem consistentes com outros estudos. [14, 19, 20]

A combinação ICS/LABA tem-se revelado mais eficaz em reduzir exacerbações e mortalidade comparando com cada um dos seus monocomponentes [16, 19, 20]. É, contudo, importante lembrar que, o uso prolongado de ICS é acompanhado de riscos acrescidos para o doente. A evidência sugere que estes doentes estão sujeitos a efeitos locais como: disfonia, candidíase oral, inflamação da mucosa oral, faríngea e laríngea que, apesar de não serem graves, podem resultar na diminuição da aderência ao tratamento. Podem, também, surgir efeitos sistémicos, ainda que, a incidência seja menor nos ICS que corticosteroides orais (OCS). As doses usadas no tratamento da DPOC, por períodos prolongados mostraram ser capazes de aumentar incidência de pneumonia, hiperglicemias, osteoporose e cataratas, nestes doentes. [8, 14-16, 19]

Terapêutica tripla (TT) na DPOC: A necessidade de terapêuticas mais eficazes no tratamento da DPOC obrigou à investigação da eficácia e segurança da adição de LAMA a ICS/LABA. Vários ensaios randomizados e controlados (RCT's) demonstraram a superioridade da terapia tripla em relação à redução de exacerbações, função pulmonar, qualidade de saúde, uso de medicação SOS e mortalidade, comparativamente a monoterapia com LAMA, ou combinações ICS/LABA e LAMA/LABA. [14]

ABORDAGEM TERAPÊUTICA

Na GOLD [1] preconiza-se que o tratamento deva ser iniciado tendo em conta os sintomas dos doentes e o risco de exacerbação, com a ferramenta de abordagem "ABCD" (Figura 3). Sugere que em doentes do grupo **A** se inicie tratamento com um broncodilatador; grupo **B** sugere que se inicie tratamento com broncodilatador de longa ação ou, em doentes com dispneia severa, ponderar-se iniciar com broncodilatação dupla (LAMA/LABA); grupo **C** deve iniciar com um LAMA; no grupo **D** iniciar com LAMA, ou ICS/LABA ou LAMA/LABA é aceitável. Dependendo do doente, sugere-se iniciar com LAMA, caso seja um doente muito sintomático (CAT>20) pode ser adequado iniciar com LAMA/LABA e, caso apresente contagem de eosinófilos ≥ 300 células/ μL , pode iniciar com ICS/LABA. No seguimento do doente, deve avaliar-se a eficácia do tratamento instituído e manter ou escalar, dependendo da resposta ao mesmo, e reavaliar-se a técnica de inalação. Caso o doente mantenha sintomas ou exacerbações, o tratamento deve ser ajustado: no caso de manter sintomas, deve maximizar-se a broncodilatação; no caso de exacerbação, pode ponderar-se a associação de ICS ao tratamento. Terapêutica com ICS/LABA ou TT deve ser reservado para doentes com contagem de eosinófilos ≥ 300 células/ μL , história de asma ou asma associada a DPOC ou história de exacerbações ≥ 2 (ou ≥ 1 exacerbação com hospitalização) no último ano. Pelo risco

associado ao uso prolongado de ICS a GOLD sugere ainda a descontinuação dos mesmos em doentes em que não haja indicação, não apresentam resposta ou que tenham tido pneumonia. (Figura 4)

História de exacerbações moderadas a severas

<p>≥2 exacerbação ou ≥1 com hospitalização</p> <p>0 ou 1 exacerbação sem hospitalização</p>	Grupo C	Grupo D
	LAMA	LAMA ou LABA/LAMA* ou ICS/LABA** <small>*considerar se CAT>20 ** considerar se CES≥300</small>
	Grupo A	Grupo B
	Um broncodilatador	LABA ou LAMA
	mMRC 0-1 CAT <10	mMRC ≥2 CAT ≥10

Sintomas

Figura 3. Abordagem terapêutica inicial na DPOC estável, adaptada da GOLD 2019 [1].

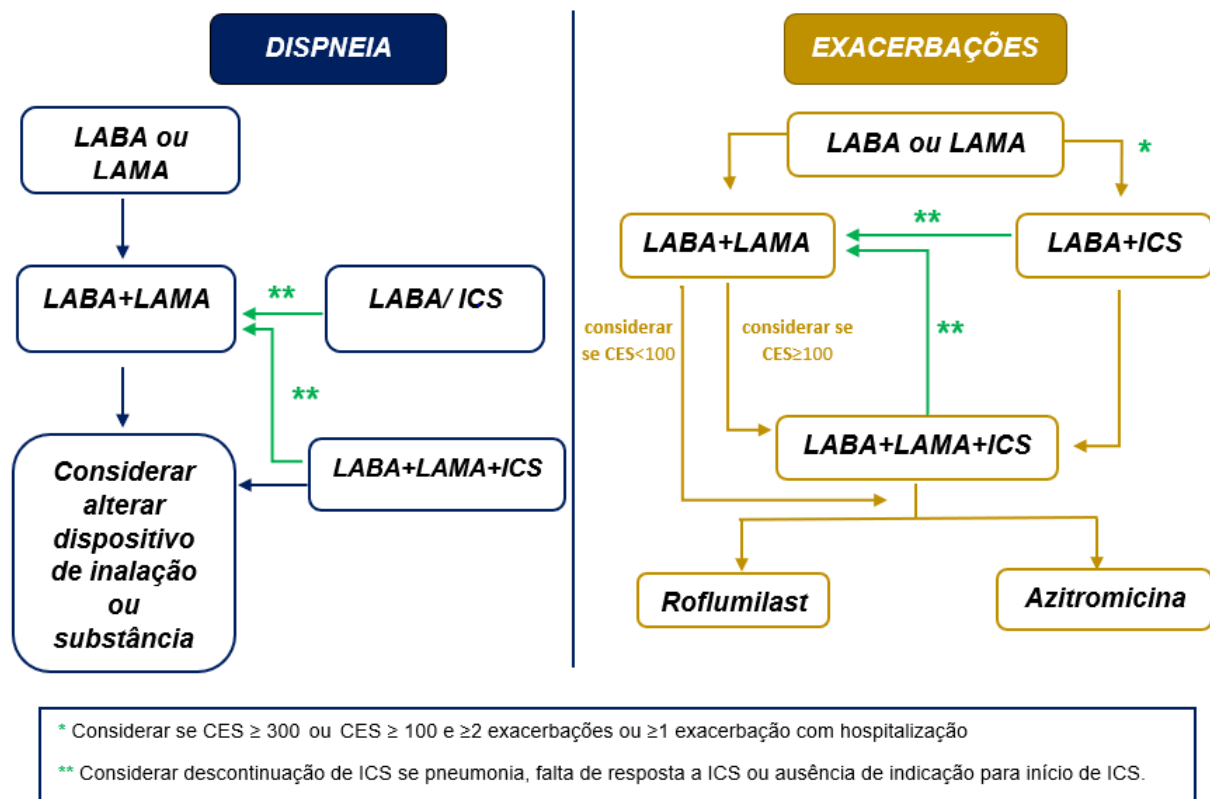


Figura 4. Abordagem no seguimento do doente na DPOC estável, adaptada da GOLD 2019 [1].

Em Espanha [22] usa-se uma abordagem diferente ao doente, apesar das recomendações serem semelhantes. Recomendam avaliar o risco do doente (com base no FEV1, mMRC e exacerbações) (Figura 5) e classificar em 4 fenótipos: não exacerbador, exacerbador com enfisema, exacerbador com bronquite crónica e asma associada a DPOC (Figura 6).

	BAIXO RISCO (atingir todos critérios)	ALTO RISCO (pelo menos um critério)
Obstrução fluxo aéreo (FEV1%)	≥50	<50
Dispneia (mMRC)	0-2	>2 ou ≥2 (com tratamento)
Exacerbações (ano anterior)	0-1 (sem hospitalizações)	≥2 ou ≥1 com hospitalização

Figura 5. Estratificação do risco segundo as normas de orientação espanholas para a abordagem da DPOC [22].

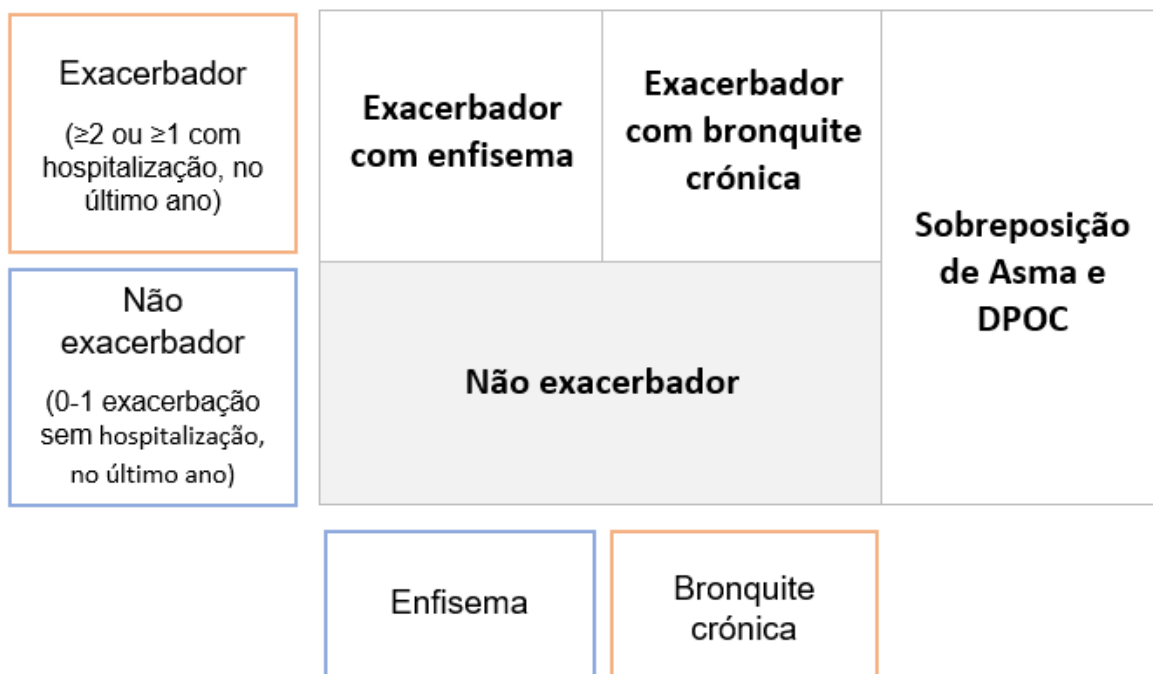


Figura 6. Fenótipos segundo as normas de orientação espanholas para a abordagem da DPOC [22].

Em doentes de baixo risco ($FEV1 \geq 50\%$, mMRC 0-2 e 1 ou nenhuma exacerbação) é recomendado iniciar o tratamento com um broncodilatador de longa ação, podendo escalar para LAMA/LAMA. Em doentes de alto risco ($FEV1 < 50\%$, mMRC > 2 ou ≥ 2 com tratamento, 2 exacerbações ou 1 com hospitalização), pouco exacerbadores, recomendam iniciar tratamento com LABA/LAMA. Na asma associada a DPOC, recomenda-se uso de ICS/LABA, e se necessário TT. Em doentes exacerbadores e com enfisema ou com bronquite crónica recomendam iniciar tratamento com LAMA/LAMA; uso de ICS/LABA ou TT deve ser considerado em doentes que continuam a exacerbar. (Figura 7)

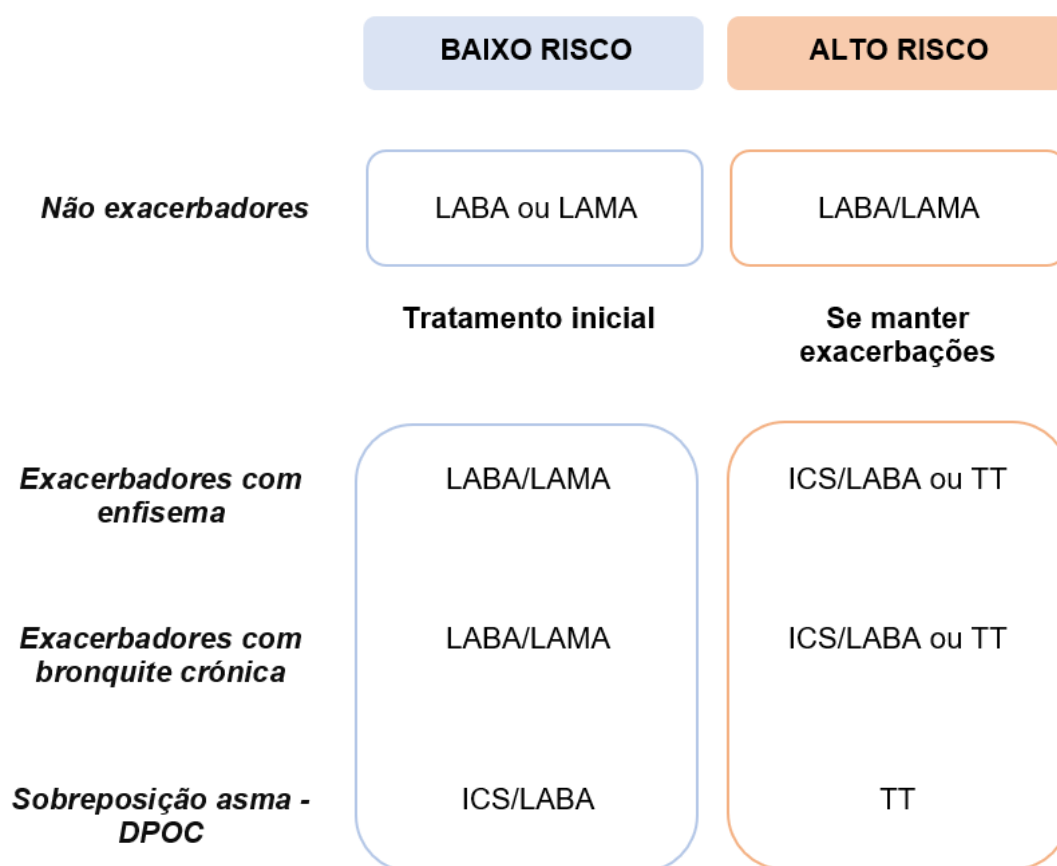


Figura 7. Abordagem terapêutica segundo as normas de orientação espanholas para a abordagem da DPOC. [22]

No Reino Unido, a guideline faz recomendações semelhantes, com a exceção de que recomenda iniciar tratamento com LAMA/LABA na maioria dos doentes. Além disso, não apoiam o uso de eosinofilia e asma associada a DPOC como marcador de resposta a ICS. [23]

EFICÁCIA DOS CORTICOSTEROIDES INALADOS

ICS/LABA *versus* LABA

Na maioria dos estudos (Tabela 2), a combinação ICS/LABA revelou ser mais eficaz na prevenção de exacerbações, que o monocomponente LABA [20].

O estudo TORCH, em doentes com DPOC, FEV1<60% e idades compreendidas entre 40 e 80 anos, avaliou o efeito da combinação fluticasona/salmeterol na mortalidade. Não exigiram história de exacerbações; foram excluídos doentes com história de asma ou prova de broncodilatação positiva. Este estudo demonstrou que a combinação ICS/LABA não reduz significativamente a mortalidade comparando com salmeterol ($p=0.48$). No entanto, a combinação reduziu a taxa de exacerbações moderadas e severas, melhorou a qualidade de vida e função pulmonar, com base no SGRQ e no FEV1, comparando com LABA ($p=0.002$; $p<0.001$; $p<0.001$; respetivamente). [16]

No estudo FORWARD comparou-se a combinação beclometasona/formoterol com formoterol. Os doentes tinham idade superior a 40 anos, fumadores ou ex-fumadores, DPOC severa ($FEV1/FVC <0.7$ e $30\% \leq FEV1 \leq 80\%$) e história de exacerbação no ano anterior. Foram excluídos doentes com diagnóstico de asma e outras doenças instáveis. No período de *run-in*, todos os doentes mantiveram terapêutica com formoterol. A combinação ICS/LABA reduziu a taxa de exacerbação em 28%, comparando com LABA ($p<0.001$). No grupo em tratamento com ICS/LABA observou-se um maior aumento do FEV1, comparando com o grupo LABA ($p<0.001$). Apenas a combinação ICS/LABA demonstrou eficácia, estatisticamente significativa, na redução do SGRQ ($P<0.001$), com uma diferença entre os dois tratamentos de -2.78 unidade ($p=0.002$). [24]

O estudo SUMMIT, investigou o efeito de fluticasona/vilanterol na sobrevivência de doentes com DPOC e risco cardiovascular. Recrutou doentes com DPOC entre os 40 e 80 anos, fumadores ou ex-fumadores, com FEV1 50-70%, mMRC ≥ 2 e história de doença cardiovascular (doença arterial coronária ou periférica, EAM, AVC, diabetes com doença de órgão alvo) ou risco da mesma (hipercolesterémia, hipertensão arterial, diabetes, doença arterial periférica). Não foi encontrada nenhuma relação entre a mortalidade e tratamento com ICS/LABA, ICS ou LABA ($p=0.137$; $p=0.284$; $p=0.655$; respetivamente), contudo, nos *outcomes* secundários observou-se redução do declínio da função pulmonar com a combinação ICS/LABA. [18]

Uma metanálise, comparando fluticasona/vilanterol com vilanterol em doentes com DPOC moderada a muito severa e com mais de 40 anos de idade, demonstrou uma melhoria do FEV1 basal na ordem dos 45ml (sem atingir a diferença clínica minimamente significativa -

MCID, 100-140ml), redução de exacerbações e aumento do risco de pneumonia, com a combinação, sem relação com história prévia de exacerbações [25]. Uma revisão sistemática de 18 RCT's em doentes com DPOC moderada a muito severa, não encontrou diferença significativa entre ICS/LABA e LABA na prevenção de exacerbações severas ou mortalidade. Quando avaliadas as exacerbações moderadas, a associação ICS/LABA revelou uma redução significativa, comparando com LABA. ICS/LABA melhorou, também, a função pulmonar e qualidade de vida, avaliado pelo FEV1 e SGRQ, respetivamente. [26]

Outra metanálise, com 14 estudos, usando combinações de ICS/LABA variadas, em doentes com DPOC severa e exacerbações frequentes, descreveu que a combinação parece ser mais eficaz na redução de exacerbações. Observou-se melhoria do SGRQ, diminuição de sintomas e uso de medicação SOS, no entanto não atingiu a MCID. Não houve diferença entre ICS/LABA e LABA no risco de mortalidade e hospitalizações. Os 14 estudos mostraram, contudo, dados discrepantes entre si. [27]

Um estudo baseado na população comparou ICS/LABA e LABA como terapêutica inicial e não encontrou diferenças entre os dois grupos, quanto a hospitalizações e mortalidade. Contudo, num subgrupo de doentes com asma concomitante, ICS/LABA pareceu ter maior efeito nesses *outcomes* [28]. Um estudo italiano demonstrou maior benefício da combinação ICS/LABA na sobrevivência, comparando com LABA ($p=0.024$), sendo de destacar, que a redução da mortalidade foi maior no grupo mais exacerbador ($p=0.012$). [29]

ICS/LABA versus LAMA

O estudo INSPIRE (Tabela 2) comparou a combinação fluticasona/salmeterol com o tiotróprio, em doentes com 40-80 anos de idade, DPOC severa a muito severa ($FEV1 < 50\%$), prova de broncodilatação negativa, sintomáticos ($mMRC \geq 2$) e história de exacerbações. Ao longo de dois anos, 59% dos doentes tratados com tiotróprio e 62% dos doentes tratados com fluticasona/salmeterol, tiveram pelo menos uma exacerbação. A taxa de exacerbações anuais foi semelhante entre os dois grupos ($p=0.656$), todavia, exacerbações com necessidade de uso de antibióticos foram mais frequentes no grupo ICS/LABA ($p=0.028$) e exacerbações com necessidade de corticosteroides sistémicos foram menos frequentes que no grupo LAMA ($p=0.039$). A proporção de doentes a atingir a MCID no SGRQ, foi superior no grupo ICS/LABA (32%) comparando com LAMA (27%). A mortalidade foi significativamente ($p=0.032$) mais baixa no grupo de doentes tratados com ICS/LABA, e conseguiu-se estimar que ICS/LABA reduziu o risco de morte, durante o estudo, em 52% comparativamente ao LAMA. O grupo tratado com LAMA esteve sujeito a mais desistências. [30]

Duas revisões sistemáticas: uma com base em 2 RCT'S e outra com base em 3 RCT's (incluindo o INSPIRE), não encontraram diferença estatística quanto à mortalidade nem quanto ao risco de exacerbações entre os dois grupos. Contudo, parecem sugerir um maior benefício de ICS/LABA. [31, 32]

Um estudo observacional assinalou que, a incidência de exacerbações moderadas ou severas no primeiro ano de tratamento, eram semelhantes em doentes com DPOC tratados inicialmente com ICS/LABA ou LAMA, em doentes com concentração de eosinófilos no sangue <4%. [33]

ICS/LABA versus LABA/LAMA

Uma análise *post-hoc* dos estudos ILLUMINATE e LANTERN explorou a eficácia e segurança da combinação de indacaterol/glicopirrônio comparando com fluticasona/salmeterol. Realça-se que a população analisada apresentava baixo risco de exacerbação. Os resultados revelaram melhoria da função pulmonar e do FEV1 com LABA/LAMA, superior a ICS/LABA, independentemente da severidade da doença. Também se observou redução de sintomas e do uso de tratamento em SOS, contudo não atingiu MCID. A diferença do SGRQ não foi estatisticamente relevante entre os dois grupos. A associação LAMA/LABA mostrou ser mais eficaz a reduzir o número de exacerbações. [34]

Numa população com elevado risco de exacerbação, o estudo FLAME (Tabela 2) revelou superioridade da combinação LAMA/LABA versus ICS/LABA na redução de exacerbações, incluindo exacerbações moderadas ou severas ($p<0.001$). O aumento do FEV1 basal foi significativamente maior no grupo tratado com LAMA/LABA ($p<0.001$). A melhoria do SGRQ foi, também, mais acentuada no grupo LABA/LAMA, atingindo a MCID ($p<0.001$). [35]

No Reino Unido, um estudo em doentes com DPOC com mais de 55 anos, entre 2002 e 2015, comparou as combinações ICS/LABA e LAMA/LAMA. A incidência de exacerbações moderadas ou severas foi semelhante entre os dois grupos, 90.7% para os doentes que iniciaram LAMA/LABA, vs. 83.1% para ICS/LABA [36].

Uma metanálise comparou LABA/LAMA com LABA, LAMA e ICS/LABA, com base em 26 estudos, numa população de alto risco de exacerbação, e 73 estudos, numa população de baixo risco de exacerbação. Concluiu que LABA/LAMA tem maior eficácia na redução de exacerbações moderadas e severas, comparativamente aos restantes, seguido do LAMA. Doentes em tratamento com LABA/LAMA tinham mais probabilidade de apresentar melhoria, clinicamente significativa, do SGRQ, que os restantes grupos, contudo, doentes de baixo risco em tratamento com ICS/LABA tinham grande probabilidade de melhoria do SRGQ, ao fim de

um ano. O tratamento com LABA/LAMA mostrou-se também mais eficaz no aumento do FEV1 basal. Não foi encontrada relação com a mortalidade em nenhum dos tratamentos. [37]

Várias metanálises foram feitas com o intuito de avaliar a eficácia de LAMA/LABA comparando com ICS/LABA, no geral, concordantes com a anterior [38, 39]. Outra, mais recente, incluindo 16 RCT's, mostrou que o tratamento com LABA/LAMA, à exceção da combinação aclidínio/formoterol, resultava numa melhoria do FEV1 ($p < 0.05$) comparativamente a ICS/LABA. É de destacar que o aumento do FEV1 não atingia MCID. A combinação glicopirrónio/indacaterol foi a única a proteger significativamente para o risco de exacerbações. [40]

Terapêutica tripla (ICS/LABA/LAMA)

O estudo FULFIL (Tabela 3) comparou a combinação de fluticasona/umeclidínio/vilanterol, em inalador único e uma administração diária, com budesonido/formoterol. Os doentes tinham mais de 40 anos, DPOC severa e sintomática e em risco de exacerbações ($CAT \geq 10$ e $FEV1 \leq 50$; ou $CAT \geq 10$ e $50 \leq FEV1 \leq 80$ e 2 exacerbações moderadas ou 1 exacerbação severa, no último ano). Foram excluídos doentes com diagnóstico de asma e pneumonia ou exacerbação severa não resolvida. Na população tratada com TT, observou-se um aumento significativo do FEV1 em todos momentos avaliados ($p < 0.001$); como exemplo, às 24 semanas de tratamento a melhoria do FEV1 foi de 142ml na tripla terapia e de 29ml na ICS/LABA ($p < 0.001$). A melhoria no SGRQ foi clinicamente significativa nos dois grupos de tratamento, contudo, a diferença foi maior no grupo em TT (6.6unidades) que no ICS/LABA (4.3unidades) ($p < 0.001$). A taxa de exacerbações moderadas e severas durante as 24 semanas, foi de 10% no grupo em TT e de 14% no grupo ICS/LABA; a taxa anual foi de 0.22 e 0.34, nos grupos TT e ICS/LABA, respetivamente; a redução de exacerbações anuais foi maior no grupo TT ($p = 0.002$). O grupo em TT apresentou uma maior redução de sintomas que o grupo em ICS/LABA ($p < 0.001$). Parte da população manteve-se em estudo até às 52 semanas, nestes doentes os resultados foram semelhantes aos já referidos. [41]

O estudo IMPACT (Tabela 3) comparou a combinação de fluticasona/umeclidínio/vilanterol, em inalador único e uma administração diária, com fluticasona/vilanterol e umeclidínio/vilanterol. Os doentes tinham 40 anos ou mais, DPOC sintomática ($CAT \geq 10$), $FEV1 \leq 50\%$ e história de pelo menos 1 exacerbação moderada ou severa, no último ano; ou $50\% \leq FEV1 \leq 80\%$ e, pelo menos, 2 exacerbações moderadas ou severas, no último ano. Durante o período *run-in*, os doentes mantiveram a sua medicação habitual, no início do ensaio 38% dos doentes encontravam-se em tratamento com tripla terapia, 29% com ICS/LABA e 8% LABA/LAMA. 18% dos doentes tinha reversibilidade do FEV1 com broncodilatação; 43% tinha $CES < 150$ células/ μL . Depois do início do ensaio, 18% de doentes em TT, 25% dos doentes em ICS/LABA e 27% dos doentes com LABA/LAMA, descontinuaram a terapêutica precocemente. A taxa de exacerbações moderadas e severas por ano, foi significativamente menor no grupo que recebeu TT (0.91) comparativamente com o grupo que recebeu ICS/LABA (1.07; $P < 0.001$) e LABA/LAMA (1.21; $P < 0.001$). A taxa de exacerbações anual foi mais baixa com a TT, comparando com as outras associações, independentemente da contagem de eosinófilos no sangue; contudo, observou-se uma maior redução em doentes com $CES > 150$ células/ μL . Nos doentes com $CES < 150$ células/ μL , a taxa de exacerbações moderadas e severas anual foi de 0.85 na TT, de 1.06 na ICS/LABA e de 0.97 com LABA/LAMA; nos doentes com $CES > 150$ células/ μL , a taxa de exacerbações moderadas e severas anual foi de 0.95 na TT, de 1.08 na ICS/LABA e de 1.39 com

LABA/LAMA. A taxa de exacerbação severa anual foi menor nos doentes tratados com TT, comparativamente a ICS/LABA ($p=0.06$, não significativo) e LAMA/LABA ($p<0.001$). A variação média do FEV1 basal foi outro parâmetro avaliado; a diferença entre TT e ICS/LABA foi de 97ml ($p<0.001$) e entre TT e LABA/LAMA foi de 54 ml ($p<0.001$). A diferença no SGRQ, atingindo MCID, foi superior nos doentes sob TT ($p<0.001$). A mortalidade geral foi menor nos grupos tratados com ICS (TT e ICS/LABA). A incidência de eventos adversos que levaram a descontinuação do tratamento foi de 6% na TT, 8% na ICS/LABA e 9% na LAMA/LABA. A incidência de pneumonia foi superior em doentes tratados com ICS comparando com a associação LABA/LAMA ($p<0.001$). [42] A interpretação deste estudo exige cuidado. Cerca de 70% dos doentes realizavam ICS antes do estudo pelo que, muitos doentes randomizados para LABA/LAMA descontinuaram abruptamente a toma de ICS e, parte deles, fizeram *step-down* de TT. Além disso, o estudo permitiu a inclusão de doentes com história de asma, estes fatores, conjuntamente, podem ter influenciado os resultados e exagerando o benefício da TT.

O estudo TRILOGY (Tabela 3) comparou a combinação de beclometasona/formoterol/glicopirrónio com beclometasona/formoterol, em doentes com DPOC severa a muito severa, sintomática e com história de exacerbações. Os doentes tinham idade superior a 40 anos, FEV1 < 50%, FEV1/FVC < 0.7, CAT \geq 10 e BDI (baseline dyspnea index) \geq 10, pelo menos uma exacerbação moderada ou severa no último ano e tratados nos últimos 2 meses com: ICS/LABA ou ICS + LAMA ou LAMA/LABA ou LAMA. Doentes com história de asma, atopia e rinite alérgica foram excluídos. Doentes com uma exacerbação nas 4 semanas precedendo o estudo, comorbilidade instável e elevado risco cardiovascular foram, também, excluídos do estudo. No período *run-in* os doentes pararam a terapêutica habitual de manutenção e iniciaram ICS/LABA até à randomização. A TT mostrou-se superior a ICS/LABA na melhoria do FEV1, pré e pós dose ($p<0.001$). O TDI (transition dyspnea index) melhorou nos dois grupos, só se observando diferença estatisticamente significativa entre os dois, nas primeiras visitas. TT foi mais eficaz em conseguir uma melhoria clinicamente significativa do SGRQ do que ICS/LABA ($p=0.029$). A percentagem de doentes que sofreram exacerbação moderada ou severa foi de 31% no grupo TT e de 35% no grupo ICS/LABA, representando uma taxa anual de exacerbações de 0.41 e 0.53, respetivamente; o que reflete uma redução de 23% da taxa de exacerbações do grupo TT, mostrando-se mais eficaz que ICS/LABA na redução de exacerbações ($p=0.005$). Em doentes com história de uma ou mais exacerbações, a redução da taxa de exacerbação no grupo TT, comparando com ICS/LABA, foi de 33% ($p=0.019$). Não se encontrou associação com a contagem de eosinófilos. Quanto a eventos adversos e mortalidade, não houve diferenças entre os grupos. [43]

O estudo TRINITY (Tabela 3) comparou a combinação beclometasona/ formoterol/ glicopirrónio (TT fixa) com tiotróprio e com tiotrópio + beclometasona/ formoterol (TT

separada), em doentes semelhantes ao estudo TRILOGY. No período *run-in* os doentes receberam tiotrópio. Os doentes no grupo de tratamento com LAMA apresentaram maior probabilidade de sair do estudo prematuramente, comparativamente com os outros dois grupos ($p < 0.001$). A taxa de exacerbação moderada ou severa, por doente, num ano foi de 0.46 no grupo em TT fixa, 0.57 no grupo em tratamento com LAMA e de 0.45 no grupo em TT separada: TT fixa e separada revelaram taxas de exacerbação semelhantes entre eles, e TT fixa mostrou-se superior ao tiotrópio, com uma redução de 20% ($p = 0.025$). Destaca-se que, comparando com LAMA em monoterapia, as duas modalidades de TT mostraram maior eficácia de redução da taxa de exacerbações em doentes com concentração sanguínea de eosinófilos superior a 2% ou CES $> 0.2 \times 10^9$ células/L, e que em doentes com valores inferiores de eosinófilos o efeito foi menor. Comparando com TT separada, a TT fixa reduziu, significativamente, a taxa de exacerbações moderadas ou severas, no subgrupo de doentes com mais de 1 exacerbação no último ano. Ambas modalidades de TT aumentaram o tempo até primeira exacerbação, comparativamente ao grupo com LAMA. O aumento do FEV1 basal, foi de 0.080L com TT fixa, 0.022L com LAMA e 0.091L com TT separada, mostrando maior eficácia da TT fixa comparativamente ao LAMA ($p < 0.001$) e a semelhança entre as duas modalidades de TT ($p = 0.34$), em relação ao FEV1. Mais doentes em TT fixa, que em LAMA, apresentaram um aumento clinicamente significativo do SGRQ. Os doentes do grupo de tratamento com LAMA, necessitaram mais da terapêutica SOS. Quanto a eventos adversos, os 3 grupos de tratamento revelaram-se semelhantes, incluindo evento adverso por pneumonia. [44]

O estudo TRIBUTE (Tabela 3) comparou beclometasona/formoterol/glicopirrónio com indacaterol/glicopirrónio. As condições de inclusão e exclusão dos doentes eram semelhantes aos estudos anteriores. No período *run-in*, a terapia de manutenção dos doentes foi descontinuada e instituída terapêutica com LABA/LAMA, durante duas semanas, até à randomização. A taxa de exacerbação foi menor em doentes sob ICS/LABA/LAMA comparando com LAMA/LAMA, representando uma redução de 15% ($p = 0.043$). Na análise de subgrupos, doentes com bronquite crónica, mostraram uma redução de exacerbações superior ($p = 0.010$), enquanto que, em doentes com enfisema ou fenótipo misto de enfisema e bronquite crónica, a diferença entre TT e LABA/LAMA, não foi significativa ($p = 0.974$ e 0.781 , respetivamente). TT mostrou, também, maior eficácia na redução de exacerbações em doentes com concentração sanguínea de eosinófilos superior a 2% ($p = 0.029$), comparativamente aos doentes com concentração inferior a 2% ($p = 0.685$); e em doentes com contagem de eosinófilos superior a 200 células/ μ L ($p = 0.029$), comparativamente, a contagens inferiores a 200 células/ μ L ($p = 0.244$). O tempo até a primeira exacerbação foi semelhante entre os grupos comparados. O aumento do FEV1 basal e SGRQ foi maior no grupo em TT,

mas sem significância estatística ($p=0.198$ e $p=0.068$, respectivamente). A proporção de doentes que sofreram eventos adversos foi semelhante entre os grupos comparados. [45]

O estudo KRONOS (Tabela 3) comparou TT (budesonido/ glicopirrônio/ formoterol) com terapias duplas (ICS/LABA, LAMA/LABA). Incluiu doentes dos 40 aos 80 anos de idade, fumadores ou ex-fumadores, com DPOC sintomática, moderada até muito severa ($25 \leq FEV1 \leq 80$) e em terapia com um ou mais inaladores por pelo menos 6 meses. Não foi exigido existirem antecedentes de exacerbação no último ano. Foram excluídos doentes com história de outra doença respiratória, exacerbação com necessidade de OCS, nas últimas 6 semanas, e hospitalização pela DPOC, nos últimos 3 meses. Outros critérios de exclusão foram a necessidade de uso de câmara expansora para a inalação, mudança do estado de fumador nas últimas 6 semanas e necessidade de oxigenoterapia ($>15h/dia$). Os doentes descontinuaram a sua terapêutica de base e iniciaram Ipatrópio ou Ipatrópio + ICS (se em tratamento com ICS, mais de 4 semanas antes), que suspenderam antes da randomização. TT revelou-se melhor que ICS/LABA (em inalador único e em inalador separado) no aumento do FEV1 ($p<0.001$), não se notou diferença significativa comparando com LAMA/LABA. A taxa de exacerbações moderadas e severas anuais foi de 0.46 para TT, 0.55 para LAMA/LABA e 0.56 para ICS/LABA em inalador único e 0.55 para ICS/LABA inalador separado. A TT reduziu significativamente as exacerbações moderadas e severas comparativamente com a associação de LAMA/LABA e reduziu, também, comparativamente às duas modalidades de terapêutica com ICS/LABA, mas sem atingir significado estatístico. O tempo até a primeira exacerbação foi inferior no grupo em TT, comparando com o grupo em LAMA/LABA ($p<0.001$). A TT foi superior a ICS/LABA na maioria dos *outcomes* avaliados e, apenas, superior na redução de exacerbações comparando com LAMA/LABA. A incidência de eventos adversos severos, foi semelhante entre os grupos de tratamento. [46]

Um estudo observacional comparou TT com LAMA/LABA, com base em dados dos cuidados primários e secundários, na Alemanha. Menos doentes experienciaram exacerbação no grupo LAMA/LABA (15.5%), comparativamente ao grupo TT (26.6%) ($p<0.001$). Doentes do grupo LAMA/LABA apresentaram uma melhoria maior do CAT, com significância clínica, comparando com grupo TT (61.8% vs. 47.2%; $p<0.001$). O maior benefício com uma terapia pertenceu ao grupo a realizar, anteriormente, monoterapia com broncodilatador e que passou a broncodilação dupla: este grupo apresentou uma taxa de exacerbações menor, e uma melhoria significativa do CAT. Em contraste, mais exacerbações e pior estado de saúde foram observados nos doentes que se mantiveram em tratamento com TT e que apenas mudaram de substância no início do estudo. [47]

Várias metanálises foram realizadas para tentar esclarecer o papel da TT na DPOC. Em termos de eficácia, os resultados foram semelhantes entre elas e concordantes com os estudos já referidos: TT parece ser mais eficaz na redução de exacerbações comparativamente a LAMA, LABA, LAMA/LAMA e ICS/LABA, principalmente em doentes em maior risco de exacerbação. Contudo, quando o *outcome* é a melhoria da função pulmonar ou qualidade de vida, em comparação com LAMA/LABA, apesar de parecer haver maior benefício com TT, os resultados, geralmente, não são estatisticamente significativos. [48-52] Quanto à mortalidade, uma metanálise encontrou evidência de que TT e ICS/LABA reduzem a mortalidade geral. [51] Apesar destes resultados, mantêm-se cuidado com as recomendações do uso de TT. [53]

ESTUDO	Tratamento período run-in	Duração	Terapêuticas em estudo	Características da população em estudo	Principais resultados	Risco de pneumonia
FULFIL [41]	Terapêutica habitual do doente (38 em TT; % 29% em ICS/LABA e 6% em LABA/LAMA)	24 semanas em população do estudo; 52 semanas num grupo da população	Fluticasona 100µg/umeclidíniio 62.5µg/ vilanterol 25µg, i.d. vs. Budesonido 400µg/ formoterol 12µg 2i.d.	Idade >40 anos; DPOC severa a muito severa (CAT≥10 e FEV1≤50%; ou CAT≥10, 50%≤FEV1≤80 e 2 exacerbações moderadas ou 1 exacerbação severa, no último ano); excluídos doentes com história de asma e exacerbação ou pneumonia não resolvidas.	No grupo tratado com fluticasona/umeclidíniio/ vilanterol observou-se maior eficácia: no aumento FEV1 em todos momentos avaliados (p<0.001); na diferença entre SGRQ entre o início e o fim do estudo, (6.6 unidades) (p<0.001); na redução de exacerbações anuais (p=0.002); e na redução de sintomas (p<0.001), comparando com budesonido formoterol. A população que se manteve em estudo até às 52 semanas, revelou os resultados semelhantes.	A incidência de pneumonia foi de 2,2% no grupo fluticasona/umeclidíniio/ vilanterol e de 0,8% no grupo budesonido/formoterol às 24 semanas e 1,9% e 1,8%, às 52 semanas, respetivamente.
IMPACT [42]	Terapêutica habitual do doente (38 em TT; % 29% em ICS/LABA e 6% em LABA/LAMA)	52 semanas	Fluticasona 100µg/umeclidíniio 62.5µg/ vilanterol 25µg, i.d. vs. Fluticasona 100µg/ vilanterol 25µg, i.d. vs. umeclidíniio 62.5µg/ vilanterol 25µg, i.d.	Idade > 40 anos; DPOC sintomática (CAT≥10); FEV1≤50%, e pelo menos 1 exacerbação moderada ou severa no ano anterior ou 50%≤FEV1≤80% e, pelo menos, 2 exacerbações moderadas ou severas, no último ano.	No grupo tratado com fluticasona/umeclidíniio/ vilanterol observou-se: maior redução das taxas de exacerbações moderadas e severas (p<0.001, comparando com ICS/LABA e LABA) e de exacerbações severas (p=0.06 comparando com ICS/LABA e p<0.001, com LABA/LABA); um aumento no FEV1 maior, comparando com ICS/LABA (p<0.001) e LABA/LAMA (p<0.001); diferença no SGRQ, atingindo MCID, superior (p<0.001). A mortalidade geral foi menor nos grupos tratados com ICS.	4% dos doentes em tratamento com fluticasona/vilanterol/umeclidíniio, 4% dos doentes com fluticasona/vilanterol e 3% dos doentes com umeclidíniio/vilanterol desenvolveram pneumonia. Concluiu-se que o risco de pneumonia nos grupos tratados com ICS foi maior que nos tratados com broncodilatação (p<0.001), sem diferença entre TT e ICS/LABA.
TRILEGY [43]	Beclometasona/formoterol	52 semanas	Beclometasona 100µg/ formoterol 6µg/ glicopirróniio 12.5µg vs. Beclometasona 100µg/ formoterol 6µg, 2i.d.	Idade >40 anos; DPOC severa a muito severa (FEV1 < 50%), CAT≥10 e BDI ≥10; ≥1 exacerbação moderada ou severa no último ano; excluídos doentes com história de asma ou doença alérgica, com uma exacerbação nas 4 semanas precedendo o estudo, comorbidade instável e elevado risco cardiovascular.	Beclometasona/formoterol/glicopirróniio foi superior a beclometasona/formoterol; no aumento do FEV1, pré e pós dose (p<0.001); na melhoria do SGRQ clinicamente significativa (p=0.029); na redução da taxa de exacerbações (p=0.005). TDI melhorou nos dois grupos, só se observando diferença estatisticamente significativa entre os dois, nas primeiras visitas.	A incidência de pneumonia foi semelhante entre os grupos: 3% nos doentes tratados com beclometasona/formoterol/glicopirróniio e 3% nos doentes tratados com beclometasona/formoterol
TRINITY [44]	Tiotrópio	52 semanas	Beclometasona 100µg/ formoterol 6µg/ glicopirróniio 12.5µg, 2i.d. vs. Tiotrópio 18µg, i.d. vs. Tiotrópio 18µg i.d. + beclometasona 100µg/ formoterol 6µg 2i.d.	Idade >40 anos; DPOC severa a muito severa (FEV1 < 50%), CAT≥10 e BDI ≥10; ≥1 exacerbação moderada ou severa no último ano; excluídos doentes com história de asma ou doença alérgica, com uma exacerbação nas 4 semanas precedendo o estudo, comorbidade instável e elevado risco cardiovascular.	Beclometasona/formoterol/glicopirróniio foi superior a tiotrópio; na redução da taxa de exacerbações moderadas e severas (p=0.025); no aumento FEV1 (p<0.001). Beclometasona/formoterol/glicopirróniio mostrou eficácia semelhante a tiotrópio + beclometasona/formoterol na redução da taxa de exacerbações e melhoria do FEV1 (p=0.34).	A incidência de pneumonia foi semelhante entre os grupos: 3% nos doentes tratados com beclometasona/formoterol/glicopirróniio e 2% nos doentes tratados com tiotrópio + beclometasona/formoterol
TRIBUTE [45]	Indacaterol/glicopirróniio	52 semanas	Beclometasona 100µg/ formoterol 6µg/ glicopirróniio 12.5µg vs. Indacaterol 85µg/ glicopirróniio 43µg i.d.	Idade >40 anos; DPOC severa a muito severa (FEV1 < 50%), CAT≥10 e BDI ≥10; ≥1 exacerbação moderada ou severa no último ano; excluídos doentes com história de asma ou doença alérgica, com uma exacerbação nas 4 semanas precedendo o estudo, comorbidade instável e elevado risco cardiovascular.	Beclometasona/formoterol/glicopirróniio mostrou superioridade em relação a indacaterol/glicopirróniio; na taxa de exacerbações moderadas e severas (p=0.043). A melhoria do FEV1 basal (p<0.198) e SGRQ (p=0.068) não apresentou significância estatística.	A incidência de pneumonia foi semelhante nos grupos: 4% dos doentes em beclometasona/formoterol/glicopirróniio e 4% dos doentes em terapia com indacaterol/glicopirróniio.
KRONOS [46]	Ipatrópio ou Ipatrópio + ICS (6 em tratamento com ICS a mais de 4 semanas)		Budesonido 320µg/ glicopirróniio 18µg/ formoterol 9.6µg vs. glicopirróniio 18µg/ formoterol 9.6µg vs. Budesonido 320µg/ formoterol 9.6µg vs. Budesonido 400µg + formoterol 12 µg	Idade 40-80 anos; DPOC sintomática (CAT≥10); 25% FEV1≤80 e em terapia com uma ou mais inaladores por pelo menos 6 meses; não exigiram antecedentes de exacerbação no último ano; excluídos doentes com história de outra doença respiratória.	Budesonido/glicopirróniio/formoterol revelou-se melhor que budesonido/formoterol (em inalador único e em inalador separado) no aumento do FEV1 (p<0.001) e a reduzir as exacerbações moderadas a severas (p=0.2792), sem atingir significância estatística. Budesonido/glicopirróniio/formoterol revelou-se melhor que glicopirróniio/formoterol no aumento do FEV1 (p=0.1448), sem significância estatística; na redução significativa de exacerbações moderadas e severas (p<0.001).	A incidência de eventos adversos severos foi semelhante entre os grupos de tratamento.

Tabela 3. Eficácia da terapêutica tripla no tratamento da DPOC estável.

PNEUMONIA E USO PROLONGADO DE ICS

O risco de pneumonia está aumentando nos doentes com DPOC, este risco é acrescido pelo uso de ICS no tratamento [19]. A evidência sugere que, apesar do aumento do risco de pneumonia, a mortalidade associada não aumenta. No entanto, vários estudos revelam diferentes incidências de pneumonia; estas diferenças podem dever-se a diferenças no desenho ou população dos estudos, definição de pneumonia, ou até mesmo da substância ou dose de ICS. [19, 54]

O estudo TORCH foi um dos primeiros a reportar o risco aumentado de pneumonia, 19.6% dos doentes do grupo salmeterol/fluticasona, 18.3% no grupo fluticasona, 13% no grupo salmeterol e 12.3% no grupo placebo tiveram pneumonia ($p < 0.001$, para a comparação dos tratamentos contendo ICS e placebo) [16]. Uma análise deste estudo, revelou que apesar do aumento do risco de pneumonia, não se observou aumento da mortalidade relacionada. Além disso, identificou vários fatores de risco para pneumonia, independentes do tratamento: idade superior ou igual a 55 anos, FEV1 < 50%, IMC < 25 Kg/m² e história de exacerbação no último ano [55]. Numa análise *post-hoc* de 5 RCT's o único fator de risco encontrado, dependente de tratamento com ICS, foi IMC < 25 kg/m² [56].

No estudo FORWARD 3.8% dos doentes tratados com ICS/LABA (beclometasona/formoterol) e 1.8% dos tratados com LABA (formoterol) desenvolveram pneumonia. [24]

Uma análise do estudo SUMMIT não encontrou diferença no risco de pneumonia, quando comparando ICS/LABA (fluticasona/vilanterol) e ICS (fluticasona) com placebo ($p = 0.693$; $p = 0.716$; respetivamente), em doentes com DPOC moderada, independentemente da história de exacerbações. Todavia, a incidência de pneumonia foi significativamente menor nos doentes tratados com LABA (vilanterol), comparando com placebo ($p = 0.002$) e ICS/LABA ($p < 0.001$). [57]

No INSPIRE, 8% dos doentes em tratamento com ICS/LABA (fluticasona/salmeterol) e 4% dos doentes em tratamento com LAMA (tiotrópio) foram diagnosticados com pneumonia, revelando aumento do risco de pneumonia com a combinação ICS/LABA ($p = 0.008$). [30]

No estudo FLAME, tratamento com ICS/LABA (4.8%; salmeterol/fluticasona) associou-se a uma incidência de pneumonia significativamente maior que o tratamento com LAMA/LABA (3.2%; indacaterol/glicopirrónio) ($p = 0.02$). [35]

No estudo IMPACT, 4% dos doentes em tratamento com TT (fluticasona/vilanterol/umeclidínio), 4% dos doentes com ICS/LABA (fluticasona/vilanterol) e 3% dos doentes com LAMA/LABA (umeclidínio/vilanterol), desenvolveram pneumonia.

Concluindo-se que risco de pneumonia nos grupos tratados com ICS foi maior que nos tratados com broncodilatação ($p < 0.001$), sem diferença entre TT e ICS/LABA. [42]

No estudo TRILOGY a incidência de pneumonia foi semelhante ao observado no estudo FLAME, e semelhante nos dois ramos de tratamento (ICS/LABA/LAMA (beclometasona/formoterol/glicopirrônio) e ICS/LABA (beclometasona/formoterol) [43].

No TRIBUTE a incidência pneumonia foi semelhante entre os dois grupos: 28(4%) dos doentes em TT (beclometasona/formoterol/glicopirrônio) e 27(4%) dos doentes em terapia com LAMA/LABA (indacaterol/glicopirrônio). [45]

No TRINITY os 3 grupos de tratamento revelaram-se semelhantes na incidência de eventos adversos, incluindo evento adverso por pneumonia (3% para ICS/LABA/LAMA; 2% para LAMA; 2% para ICS/LABA + LAMA) [44].

No Reino Unido, um estudo mostrou que a incidência de pneumonia com necessidade de hospitalização foi maior nos doentes tratados com ICS/LABA (foi de 5.1% nos doentes em LAMA/LABA e de 7.7% nos doentes em ICS/LABA). [36]

Várias metanálises encontram associação de tratamentos com ICS e aumento do risco de pneumonia, comparando com tratamentos sem ICS. [27, 37, 39, 48, 51, 52]

Destaca-se que, apesar do aumento do risco de pneumonia, um estudo em novos utilizadores de ICS/LABA sugere que o risco se atenua ao fim de 6 meses de tratamento. [58] Um estudo em Taiwan, atesta esta afirmação, uma vez que demonstrou que apesar dos ICS aumentarem o risco de pneumonia, esse risco é evidente em utilizadores recentes e não se encontra relacionado com o uso de ICS no passado. Também revelou uma associação do aumento da dose ou aumento do tempo de exposição de ICS, com o aumento do risco de pneumonia. [59]

O aumento do risco de pneumonia parece estar dependente da substância usada e não da classe em si. Uma análise do estudo UPLIFT demonstrou que o tratamento com fluticasona aumenta o risco de pneumonia em 48%, comparando com outros ICS e em 58% comparado com tratamentos sem ICS; além disso, não se observou diferença estatisticamente significativa, entre tratamento com outro ICS e tratamento sem ICS. [60]

Uma metanálise de 14 RCT's, com intuito de comparar TT com broncodilatadores em monoterapia ou associação, não encontrou diferença significativa do risco de pneumonia entre os vários tratamentos, contudo, numa análise por grupos, a TT com fluticasona, associou-se a um aumento do risco de pneumonia significativo, comparando com LAMA/LABA. [49]

Recentemente, uma metanálise avaliou o risco da associação budesonido/formoterol, com base em 8 estudos e demonstrou que, quanto à pneumonia, não existia diferença

estatisticamente significativa entre tratamento com budesonido/formoterol e placebo. Quando comparado com formoterol, a associação budesonido/formoterol apresentava maior risco de pneumonia, mas não atingia significância ($p=0.525$) [61].

Com base em 25 RCT's, uma metanálise concluiu que tratamento com ICS está associado a aumento significativo do risco de pneumonia. A análise de subgrupos, revelou que tratamento com fluticasona está associado a aumento do risco de pneumonia, ao contrário do tratamento com budesonido. [62]

Uma revisão sistemática e metanálise com base em 29 RCT's e 9 estudos observacionais revelou um aumento significativo do risco de pneumonia em doentes tratados com ICS. 19 RCT's mostraram um aumento do risco de pneumonia associado a fluticasona ($p<0.001$) e 8 RCT's sobre budesonido e 2 sobre beclometasona mostraram risco não significativo ($p=0.23$ e $p=0.49$, respetivamente). Sugere ainda que, o risco de pneumonia aumenta em doentes que já realizavam ICS previamente. Tratamento com ICS não apresentou evidência de aumentar risco de mortalidade associada a pneumonia, comparando com tratamento sem ICS ($p=0.74$) [63]. Outra metanálise destacou, igualmente, que apesar de ICS aumentarem o risco de pneumonia (60%), não há aumento significativo de morte associada. [64]

Um estudo observacional na Suécia, PATHOS, demonstrou 73% mais casos de pneumonia nos doentes tratados com fluticasona/salmeterol, quando comparado com os doentes tratados com budesonido/ formoterol ($p<0.001$). Hospitalização por pneumonia foi 74% mais frequente nos doentes tratados com fluticasona/ salmeterol ($p<0.001$), com aumento de 82% nos dias de internamento, comparativamente a budesonido/ salmeterol ($p<0.001$). Fluticasona/ formoterol aumentou o risco de morte por pneumonia em 76%, comparado com budesonido/salmeterol ($p<0.003$). [65]

Um estudo em Itália mostrou que, além dos ICS estarem associados a aumento do risco de pneumonia, a exposição prévia aos mesmos aumenta ainda mais esse risco (23%). Identicamente, parece haver uma relação dose-efeito, quanto maior as doses usadas de ICS, maior é o risco de pneumonia. Nos doentes utilizadores de ICS e hospitalizados por pneumonia, o risco de morte diminui. [66]

Uma revisão de 43 RCT's da base de dados *Cochrane*, evidenciou que fluticasona aumenta eventos por pneumonia não fatal, contudo, não encontrou diferença estatística quando comparando doses diferentes. Budesonido aumentou, igualmente, eventos por pneumonia não fatal. A comparação entre as duas substâncias não mostrou diferença significativa nos eventos adversos graves (incluindo pneumonia) ou mortalidade. A única diferença, estatisticamente significativa, entre as duas substâncias, foi em eventos adversos não graves, em que o risco estava aumentado no tratamento com fluticasona. [67]

A associação ICS/LABA foi associada ao aumento do risco de pneumonia, comparativamente com LABA, numa metanálise. Na mesma, não se encontrou diferença significativa, no risco de pneumonia, entre doses médias ou altas de fluticasona, nem entre tratamento com fluticasona ou budesonido. [27]. No *Salford Lung Study*, apesar de se observar aumento do risco de pneumonia com ICS/LABA comparando com broncodilatação, não se encontrou diferença entre as várias substâncias de ICS. [68]

Um estudo comparou associação de fluticasona/salmeterol, em alta e média dose, e não revelou diferença quanto ao risco de pneumonia entre as mesmas ($p=0.38$). Curiosamente, fluticasona em alta dose teve melhor desempenho quanto ao aumento FEV1, melhoria no CAT e exacerbações ($p<0.01$; $p=0.05$; $p<0.01$; respetivamente). [69]

QUE DOENTES BENEFICIAM DE TRATAMENTO COM ICS?

A evidência sugere que a fisiopatologia da DPOC é complexa e heterogénea [70, 71]. Esta heterogeneidade aliada à variabilidade interpessoal, resulta numa diversidade de apresentações clínicas, de evolução da doença e de resposta ao tratamento [71], aumentando a dificuldade na abordagem a cada doente.

Tradicionalmente, dois fenótipos eram descritos: bronquite crónica, definida por tosse e expectoração ao longo de 3 meses, em dois anos consecutivos, e enfisema, definido por destruição alveolar [70]. Atualmente, esses fenótipos caíram em desuso, tendo sido descritos outros. O exacerbador frequente é o doente com pelo menos 2 exacerbações por ano. O doente com declínio rápido apresenta uma queda do FEV1 maior que ao esperado para a sua faixa etária. O fenótipo inflamatório é descrito em doentes com elevação de marcadores inflamatórios sanguíneos como a PCR e citocinas pró-inflamatórias. Os doentes com comorbilidades ou manifestações sistémicas enquadram-se noutra fenótipo, sendo frequente doentes com DPOC terem comorbilidades como síndrome metabólica, hipertensão arterial, diabetes, doença coronária, osteoporose e depressão. Alguns consideram ainda o fenótipo fumador, por se associar a pior prognóstico e má aderência e resposta ao tratamento. Muitos têm também sugerido o fenótipo eosinofílico e asma associada a DPOC. [70]

Os mais consensuais são os fenótipos de exacerbador frequente e asma associada a DPOC [71, 72]. Mais recentemente, o fenótipo eosinofílico tem também sido considerado. [70]

Nesta medida, tem-se observado um grande foco na identificação de biomarcadores para melhor orientar o tratamento dos doentes. Com a identificação dos fenótipos e os seus biomarcadores poderá ser possível prever a evolução da doença e identificar os tratamentos

a que cada doente responderá melhor, permitindo melhorar o controlo da doença, melhorar qualidade de vida para o doente e redução dos custos da terapêutica. [70, 71] Quando o foco é o tratamento com ICS, surge evidência de que doentes com DPOC eosinofílica, asma associada a DPOC ou exacerbadores possam responder melhor.

Exacerbações frequentes

Exacerbador frequente é um fenótipo bem aceite na abordagem do doente com DPOC [1], uma vez que é bastante estável ao longo do tempo e é o indicador do risco individual de futuras exacerbações mais forte [73]. Ainda assim, a GOLD preconiza que se inicie o tratamento com um LAMA e, caso este não seja o suficiente para controlar as exacerbações, escale o tratamento para LAMA/LABA [1]. Grande parte dos ensaios realizados para avaliar a eficácia dos tratamentos, são realizados em doentes com elevado risco de exacerbação, e como visto anteriormente, ainda há dúvidas sobre qual tratamento a oferecer a estes doentes, LAMA/LABA ou ICS/LABA ou TT. Apesar de parecer benéfico o uso de ICS nestes doentes, estes acompanham-se também de riscos.

Sobreposição asma e DPOC

A prevalência de asma associada a DPOC varia entre 1.6 – 4.5%, na população geral, 12% - 55% em doentes com DPOC, e 3% - 61% em doentes com asma [74-76]. A definição da sobreposição de asma e DPOC não está, ainda, bem definida, pelo que o uso de diferentes critérios impossibilita estabelecer uma verdadeira estimativa da incidência. O consenso entre GOLD e GINA (Global Initiative for Asthma) sugere que deve considerar-se o diagnóstico de asma associada a DPOC em doentes: com mais de 40 anos, podendo ter tido sintomas mais cedo, incluindo na infância; sintomas persistentes ao longo do tempo, podendo apresentar variabilidade, limitação do fluxo de ar não totalmente reversível; história de asma, atopia, pessoal e/ou familiar; inflamação eosinofílica ou neutrofílica [77]. Em Espanha, definem asma associada a DPOC como presença de limitação crónica do fluxo aéreo ($FEV_1/FVC < 0.7$), persistente, em doentes com mais de 35 anos e fumador ou ex-fumador (> 10 UMA), diagnóstico de asma atual ou prova de broncodilatação positiva ($\geq 12\%$ e ≥ 200 ml); se não houver história de asma, é necessário prova de broncodilatação muito positiva ($\geq 15\%$ e ≥ 400 ml), e/ou presença de eosinofilia no sangue (≥ 300 eosinófilos/ μL) [74]. Em Portugal, a associação de manifestações clínicas da asma e DPOC, limitação do fluxo aéreo persistente, prova de broncodilatação positiva, ser fumador ou ex-fumador, exposição a fumos de biomassa, presença de contagens periféricas de eosinófilos ≥ 300 células/ μL e história de atopia, foram propostos para diagnóstico de sobreposição de asma e DPOC [75, 78]. Para tratamento desta identidade é, habitualmente, sugerido o uso ICS/LABA para tratamento inicial, escalando para TT, se necessário [74, 75, 78], contudo, a evidência no tratamento de

asma associada a DPOC é escassa, por exclusão destes doentes da maioria dos RCT's da asma ou DPOC.

Eosinófilos na DPOC

Vários estudos têm vindo a sugerir que os valores de eosinófilos no sangue podem servir de biomarcador para identificar doentes em que o uso de ICS no tratamento tenha maior benefício.

No estudo IMPACT 43% da população tinha CES inferior a 150 células/ μ L. A taxa de exacerbação anual foi inferior no grupo tratado com TT, independentemente do nível de eosinófilos, porém, observou-se uma maior redução de exacerbações em doentes com mais de 150 células/ μ L, do que em doentes abaixo do *cut-off*. [42] Uma análise deste estudo expôs que, no grupo tratado com LABA/LAMA, a taxa de exacerbação aumentou com o aumento da contagem sanguínea de eosinófilos, enquanto que, nos grupos em tratamento com ICS, a taxa de exacerbação não variou. Expôs ainda que, no grupo LAMA/LABA, a redução de exacerbações foi semelhante ao grupo TT e superior em relação ao grupo ICS/LABA, para contagens <100 eosinófilos/ μ L; para 200 eosinófilos/ μ L, a TT e ICS/LABA revelaram-se mais eficazes a reduzir exacerbações. [79]

No KRONOS, as diferenças entre TT e LAMA/LABA, no FEV1 e exacerbações, foram acentuadas com a CES elevada, as diferenças entre ICS/LABA e TT não variaram com a contagem de eosinófilos [46]. No estudo TRINITY, usando o *cut-off* de >2% ou >2x10⁹células/L a redução de exacerbações moderadas ou severas com TT, comparando com LAMA, foi estatisticamente significativa, na ordem dos 30%. Para contagens inferiores, a TT reduziu as exacerbações, mas sem significância estatística [44]. No TRIBUTE, para doentes com CES >200 células/L, não existiu diferença estatisticamente significativa entre os braços de tratamento, no entanto, observou-se uma tendência para maior eficácia de TT. [45]

O estudo FLAME incluiu análise de subgrupos por concentração sanguínea de eosinófilos (<2% ou >2%). Nos doentes com concentração baixa, LABA/LAMA foi significativamente mais eficaz na redução de exacerbações (p=0.004), em doentes com concentração alta, a redução foi também significativamente maior com LAMA/LABA (p=0.01) [35]. Uma análise *post-hoc* deste estudo confirmou que a associação LAMA/LABA foi superior na redução de exacerbações, independentemente dos níveis dos eosinófilos; no entanto, em doentes demonstrou que em doentes com CES > 150 células/ μ L, ou >3%, a diferença entre os dois grupos de tratamento, LAMA/LABA e ICS/LABA, na redução de exacerbações não foi estatisticamente significativa. Concluindo-se que em doentes com aumento da CES parece haver maior benefício do uso da combinação ICS/LABA. [80]

Uma análise do estudo FORWARD demonstrou que, no grupo tratado com beclometasona/formoterol, a taxa de exacerbações não variou com os eosinófilos. Contudo, no grupo tratado com formoterol, observou-se aumento da frequência de exacerbações com o aumento da contagem de eosinófilos. Para doentes com CES ≥ 279.8 células/ μL , o tratamento com beclometasona/formoterol reduziu em 46% a taxa de exacerbação ($p < 0.001$), comparando com formoterol. Observou-se um padrão semelhante, quando avaliado o FEV1 e SGRQ [81]. Já uma análise de 3 RCT's, encontrou maior benefício de uso de ICS/LABA (budesonido/formoterol) em doentes com CES $\geq 0.1 \times 10^9$ células/L, comparado com formoterol; esta diferença intensificou-se para contagens mais altas de eosinófilos; quando avaliando FEV1 e SGRQ observou-se, também, aumento da eficácia da associação ICS/LABA com o aumento da CES. [82]

A análise do estudo WISDOM mostrou que em doentes com CES ≥ 300 células/ μL ou $\geq 4\%$, a cessação do tratamento com ICS resultou num aumento de exacerbações [83]. Em contraste, um estudo em cuidados primários, observou diminuição do risco de exacerbações em doentes com eosinofilia, após cessação do tratamento com ICS, comparando com doentes que se mantiveram em tratamento. [84]

Um estudo observacional, comparou a eficácia de ICS/LABA e LAMA, como tratamento inicial, no Reino Unido, e concluiu que as duas terapêuticas tinham eficácia semelhante para concentração de eosinófilos no sangue $< 4\%$ e CES < 300 células/ μL ; para valores superiores ICS/LABA mostrou-se mais eficaz. [33]

Apesar das sugestões de que a concentração eosinofílica periférica possa ser um bom marcador de resposta aos ICS, ainda existem muitas dúvidas. Um biomarcador deve mostrar estabilidade ao longo do tempo e não variar com tratamento ou outros eventos. Além disso, no caso específico dos eosinófilos, é preciso que a sua concentração na periferia seja representativa da sua concentração no parênquima pulmonar. Na verdade, a concentração de eosinófilos na expetoração mostrou-se útil na identificação de doentes com limitação do FEV1 mais severa, pior qualidade de vida, mais hiperinsuflação e exacerbações, mas, a concentração de eosinófilos no sangue não mostrou relação com esses parâmetros; além disso, constatou-se que a relação entre eosinófilos na expetoração e no sangue existe ($p < 0.001$), mas a contagem de eosinófilos não consegue prever eosinofilia na expetoração, apresentando um taxa de falsos negativos de 72-74% [85]. No entanto, alguns estudos mostram que ao longo do tempo, a concentração de eosinófilos sanguínea apresenta uma grande variabilidade [86]. Outro estudo, em oposição, encontrou uma correlação significativa ($p < 0.001$) entre a CES e a percentagem e número de eosinófilos na expetoração; valores ≥ 300 eosinófilos/ μL no sangue apresentam uma especificidade de 71% para identificar

indivíduos com contagem de eosinófilos elevada na expetoração. Além disso demonstrou que as contagens se mantinham estáveis, em duas medições espaçadas por 28 dias. [87]

SUSPENSÃO DE ICS NO TRATAMENTO DA DPOC

Face à associação dos ICS ao risco de pneumonia e a crescente evidência que favorece a associação LAMA/LABA, vários estudos têm sido realizados de modo a avaliar as vantagens e riscos da descontinuação do tratamento com ICS (Tabela 4 e 5).

O estudo COPE avaliou o efeito da suspensão de ICS em doentes com DPOC moderada a severa, independentemente da história de exacerbação, durante 6 meses. Os doentes realizaram tratamento com Fluticasona e Ipratrópio durante quatro meses, sendo posteriormente randomizados em dois grupos: um tratado com placebo e outro com ICS. É de destacar que os autores não referem se o tratamento com broncodilatador foi mantido. Neste estudo, evidenciou-se que a descontinuação de ICS levou à diminuição do tempo até à primeira exacerbação e aumento da recorrência das mesmas. Observou-se, adicionalmente, que a função pulmonar piorou, com uma diminuição do FEV1 de 38ml, e pior qualidade de vida, no entanto, estas diferenças não foram clinicamente significativas. [88]

Nos cuidados primários, o estudo WISP avaliou o efeito da suspensão de ICS. Os doentes tinham 40 ou mais anos de idade e realizado pelo menos 6 meses de tratamento com ICS. Os doentes suspenderam a sua terapêutica habitual e foram randomizados para tratamento com fluticasona ou placebo, durante um ano. Um terço dos doentes recebeu LABA, simultaneamente. O grupo a receber placebo apresentou um risco maior de exacerbação ($p < 0.0001$), comparando com o grupo a receber fluticasona. 46% dos doentes em placebo e 26% dos doentes em ICS, voltaram ao seu esquema de tratamento habitual, antes do fim do estudo. [89]

O estudo COSMIC explorou os efeitos a longo prazo da descontinuação de ICS, em doentes com DPOC moderada a severa (FEV1 30-70%), e com pelo menos 2 exacerbações no último ano, na taxa de exacerbações, função pulmonar e sintomas. Os doentes receberam salmeterol/fluticasona durante 3 meses, sendo posteriormente randomizados para continuar ou suspender a fluticasona, durante um ano. A taxa de exacerbações moderadas e severas foi superior no grupo de doentes com suspensão de ICS, contudo, a diferença não foi estatisticamente significativa ($p = 0.15$). Quando avaliada a taxa de exacerbações leves, observou-se uma diferença significativa ($p = 0.016$), favorecendo o grupo que manteve ICS. Na análise por subgrupos, doentes com FEV1 de 30-49% e $< 30\%$ apresentaram maior taxa de exacerbações severas, ocorridas num período menor, em ambos os grupos de tratamento.

Nos doentes do grupo descontinuado, constatou-se que recorreram mais ao tratamento SOS ($p=0.014$) e apresentavam-se mais sintomáticos ($p<0.001$). Quanto à função pulmonar, ao longo do estudo, o FEV1 foi significativamente inferior no grupo em tratamento com LABA (monoterapia; $p<0.001$), tendo-se notado que, o declínio do FEV1 no primeiro mês deste grupo foi superior ao grupo em tratamento com ICS/LABA tendo, posteriormente, estabilizado apresentando um declínio semelhante nos dois grupos de tratamento. [90]

ESTUDO	Duração do estudo	Terapêutica com ICS (run-in) e duração	Terapêuticas em estudo	Características da população em estudo	Principais resultados	Modo de descontinuação
COPE [88]	6 meses	Fluticasona 500µg 2i.d. e Ipatrópio 40µg 4i.d., durante 4 meses.	Placebo vs. Fluticasona 500µg 2i.d.	Idade 40-75anos; DPOC moderada a severa (FEV1 24-80%); excluídos doentes com história de asma, com prova de broncodilatação positiva, e com exacerbação no mês anterior ao estudo	Agravamento da função pulmonar ($p=0.056$) e diminuição do tempo até primeira exacerbação, no grupo descontinuado	Abrupta
WISP [89]	12 meses	Mantiveram ICS habitual.	Fluticasona 500µg 2i.d. vs. Placebo	DPOC, Idade >40 anos; fumadores ou ex-fumadores; excluídos doentes com outras doenças pulmonares; tratamento com ICS há pelo menos 6 meses.	O grupo a receber placebo apresentou um risco maior de exacerbação ($p<0.0001$), comparando com o grupo a receber fluticasona. 46% dos doentes em placebo e 26% dos doentes em ICS, voltaram ao seu esquema de tratamento habitual, antes do fim do estudo.	Abrupta
COSMIC [90]	12 meses	Salmeterol 50µg / fluticasona 500µg, 2i.d. durante 3 meses	Salmeterol 50µg / fluticasona 500µg, 2i.d. vs. Salmeterol 50µg 2i.d.	Idade entre 40-75 anos; fumadores ou ex-fumadores (≥ 10 UMA); DPOC moderada a severa (FEV1 30-70%); 2 ou mais exacerbações no último ano; prova de broncodilatação negativa; excluídos doentes com outras doenças pulmonares ou doença cardiovascular.	No grupo descontinuado da terapêutica com fluticasona, a taxa de exacerbações moderadas e severas foi superior, mas não foi estatisticamente significativa ($p=0.15$); declínio do FEV1 foi maior ($p<0.001$); recorreram mais a terapêutica SOS ($p=0.014$) e apresentavam-se mais sintomáticos ($p<0.001$). Na análise por subgrupos, doentes com FEV1 de 30-49% e <30% apresentaram maior taxa de exacerbações severas, ocorridas num período menor, em ambos os grupos de tratamento.	Abrupta

Tabela 4. Estudos de descontinuação dos ICS mais antigos.

O estudo INSTEAD teve como objetivo avaliar a hipótese de que indacaterol não era inferior a salmeterol/fluticasona em relação ao FEV1 (às 12 semanas), em doentes com DPOC moderada (FEV1 50 – 80%) e em baixo risco de exacerbação (sem exacerbações no ano anterior). Evidenciou-se que descontinuar ICS/LABA e iniciar LABA não era inferior a continuar com ICS/LABA. Observou-se uma diferença de 9ml no FEV1, não atingindo a margem de inferioridade (60ml). A diferença entre a taxa de exacerbações, leves, moderadas e severas, o tempo até primeira exacerbação, e no SGRQ, não atingiu significância. [91]

O estudo WISDOM investigou o efeito da descontinuação de ICS, por etapas, em doentes com risco de exacerbação (pelo menos 1 exacerbação no último ano) e DPOC severa a muito severa ($FEV_1 < 50\%$). Todos os doentes realizaram tratamento com TT (tiotrópio, salmeterol e fluticasona) durante 6 semanas sendo, posteriormente, randomizados para continuar TT ou descontinuar a fluticasona, em 3 passos, durante as primeiras 12 semanas de 52 no total. Foi demonstrado que a descontinuação de ICS por etapas não é inferior a continuação do tratamento com ICS, quando avaliando o risco de exacerbação moderadas e severas. O score mMRC não foi significativamente diferente entre os dois grupos ($p=0.06$), contudo no SGRQ reparou-se numa diferença entre os dois grupos ($p=0.047$), favorecendo o grupo em TT, sem atingir significância clínica. Constatou-se que existiu um declínio maior do FEV_1 no grupo com descontinuação de ICS do que no grupo em TT (diferenças de 38ml às 18 semanas e 43 ml às 52 semanas; $p < 0.001$ e $p = 0.001$, respetivamente). Não se observaram diferença entre os dois grupos de tratamento na incidência de pneumonia. [92]

O estudo observacional, OPTIMO, investigou a descontinuação dos ICS, em doentes com $FEV_1 > 50\%$ e < 2 exacerbações num ano, e o seu impacto no declínio na função pulmonar, nos sintomas e aumento da taxa de exacerbações. Ao fim de 6 meses de estudo, não se encontrou diferença significativa no FEV_1 , CAT e número de exacerbações. [93]

Mais recentemente, no estudo CRYSTAL, em doentes com DPOC moderada (FEV_1 50-80%) e sintomática ($mMRC \geq 1$) avaliou-se a eficácia e segurança da troca direta LAMA/LABA (indacaterol/glicopirrónio), a partir de ICS/LABA, LAMA ou LABA, durante 12 semanas. No grupo em que foi iniciado LAMA/LABA, demonstrou-se uma melhoria do FEV_1 ($p < 0.001$) e diminuição da severidade dos sintomas ($p < 0.001$), comparando com doentes que mantiveram tratamento com ICS/LABA. Uma maior porção de doentes atingiu a MCID de 100mL para o FEV_1 e de 1 unidade no TDI nos grupos em tratamento LAMA/LABA. [94] Um outro estudo, POWER, avaliou também a troca direta de LAMA (tiotrópio) ou ICS/LABA (salmeterol/fluticasona) para LAMA/LABA (indacaterol/glicopirrónio), obtendo resultados semelhantes. [95]

O estudo SUNSET avaliou a suspensão de TT, em doentes com DPOC moderada (FEV_1 40-80%), com máximo de uma exacerbação no ano anterior e em TT há pelo menos 6 meses. Os doentes passaram por período *run-in* em que receberam TT (tiotrópio + salmeterol/fluticasona) durante 4 semanas e foram randomizados, posteriormente, para manutenção ou indacaterol/glicopirrónio. Durante o estudo não foram objetivadas diferenças entre os grupos quanto ao número de exacerbações. Quanto ao FEV_1 , constatou-se uma redução do mesmo (26mL) no grupo LABA/LAMA, contudo, sem relevância clínica. Num subgrupo de doentes, com $CES \geq 300$ células/ μL , o número de exacerbações foi

significativamente mais alto e mostraram maior declínio do FEV1, após descontinuação dos ICS. [96]

Um estudo (FLASH) sobre a eficácia e segurança da troca de salmeterol/fluticasona para indacaterol/glicopirrônio, em doentes com DPOC moderada a severa, em baixo risco de exacerbações (≤ 1 exacerbação no último ano), comprovou uma melhoria da função pulmonar. LAMA/LABA apresentou superioridade na melhoria do FEV1, com melhoria de 57 ml ($p=0.003$), comparando com ICS/LABA. [97]

Numa análise de subgrupos do estudo DACCORD, constatou-se que, no primeiro ano, a taxa de exacerbação foi semelhante entre o grupo com ICS descontinuado e o que manteve; porém, no segundo ano, a taxa de exacerbação foi menor no grupo que manteve tratamento com ICS. Nos doentes descontinuados, observou-se uma diminuição de 2 unidades no CAT, no primeiro e segundo ano, e 50 % dos doentes atingiram a MCID, mostrando maior eficácia que continuação de ICS. [98]

ESTUDO	Duração do estudo	Terapêutica com ICS (run-in) e duração	Terapêutica em estudo	Características da população em estudo	Principais resultados	Modo de descontinuação
INSTEAD [91]	26 semanas	Salmeterol 50µg / fluticasona 500µg, 2i.d., 2 semanas	Indacaterol 150µg, i.d. vs. Salmeterol 50µg / fluticasona 500µg, 2i.d.	Idade ≥40 anos; DPOC moderada (FEV1 50 – 80%); fumadores ou ex-fumadores (≥10 UMA); em baixo risco de exacerbação (sem exacerbações no ano anterior); a realizar tratamento ≥ 3 meses com Salmeterol 50µg / fluticasona 500µg; excluídos doentes com asma	Observou-se uma diferença de 9ml no FEV1 entre os dois grupos, não atingindo a margem de inferioridade (60ml). A diferença entre a taxa de exacerbações, leves, moderadas e severas, no tempo até primeira exacerbação, nos sintomas e no SGRQ, não atingiu significância (p=0.367; p=0.258; p=0.696; p=0.56; respetivamente).	Abrupta
WISDOM [92]	52 semanas	Salmeterol 50µg 2i.d. + fluticasona 500µg 2i.d.+ Tiotrópio 18 µg i.d., durante 6 semanas	Salmeterol 50µg 2i.d. + fluticasona 500µg 2i.d.+ Tiotrópio 18 µg i.d vs. Tiotrópio 18 µg i.d + Salmeterol 50µg 2i.d.	Idade ≥40 anos; fumadores ou ex-fumadores (≥10 UMA); DPOC severa a muito severa FEV1<50%); ≥1 exacerbação no último ano;	A diferença na taxa de exacerbação, moderadas ou severas, e severas não foi significativa entre os dois grupos (p=0.35; p=0.08, respetivamente). Constatou-se que existiu um declínio maior do FEV1 no grupo com descontinuação de ICS, comparando com o que manteve (diferenças de 38ml às 18 semanas e 43 ml às 52 semanas; p<0.001 e p=0.001, respetivamente) Diferença no mMRC e no SGRQ (p=0.06 e p=0.047, respetivamente) foi maior no grupo que manteve ICS, mas atingiu significância clínica.	Fracionada, em 3 passos (redução para 500µg, 200µg e 0µg) durante 12 semanas.
CRYSTAL [94]	12 semanas	-	Indacaterol 110µg/ glicopirrónio 50µg vs. ICS/LABA, LAMA ou LABA	Idade ≥40 anos; DPOC moderada (FEV1 50-80%) e sintomática (mMRC≥1); fumadores ou ex-fumadores (≥10 UMA); em tratamento com LABA, LAMA ou ICS/LABA, pelo menos 3 meses; excluídos doentes com asma.	A troca para Indacaterol/glicopirrónio levou a: melhoria do FEV1 (p<0.001) e diminuição da severidade dos sintomas (p<0.001), comparando com doentes que mantiveram tratamento com ICS/LABA. Uma maior porção de doentes atingiu a MCID no FEV1 e no TDI.	Abrupta
POWER [95]	16 semanas	-	Indacaterol 110µg/ glicopirrónio 50µg vs. tiotrópio 18µg ou salmeterol/ fluticasona	Idade ≥40 anos; DPOC moderada a severa (FEV1 30-80%) e sintomática (CAT>10); fumadores ou ex-fumadores (≥10 UMA); em tratamento com tiotrópio 18µg ou salmeterol/fluticasona pelo menos 6 semanas; excluídos doentes com asma ou com ≥2 exacerbações moderadas/severas no último ano.	A maioria dos doentes atingiu a MCID na melhoria do FEV1, após troca para indacaterol/glicopirrónio. A diferença do FEV1 foi de 175mL e de 172mL nos doentes previamente tratados com tiotrópio e salmeterol/fluticasona, respetivamente. Indacaterol/fluticasona levou a melhoria no TDI (P<0.001) e no CAT (p<0.001)	Abrupta
SUNSET [96]	26 semanas	tiotrópio18µg + Salmeterol 50µg/ fluticasona 500µg, durante 4 semanas	Indacaterol 110µg/ glicopirrónio 50µg vs. tiotrópio18µg + Salmeterol 50µg/ fluticasona 500µg	Idade ≥40 anos; DPOC moderada (FEV1 40-80%), com máximo de uma exacerbação no ano anterior e em TT há pelo menos 6 meses; fumadores ou ex-fumadores (≥10 UMA); excluídos doentes com asma ou CES>600cel./µL	Sem diferença entre os grupos quanto ao número de exacerbações; o FEV1, piorou (26mL) no grupo indacaterol/glicopirrónio, sem relevância clínica Em doentes com CES ≥300 cél/µL, o número de exacerbações e declínio do FEV1 foi significativamente maior no grupo Indacaterol/glicopirrónio.	Abrupta
FLASH [97]	12 semanas	-	Indacaterol 110µg/ glicopirrónio 50µg vs. Salmeterol 50µg/ fluticasona 500µg	Idade ≥40 anos; DPOC moderada a severa, em baixo risco de exacerbações (≤1 exacerbação no último ano); doentes em tratamento com salmeterol/fluticasona a pelo menos 3 meses	Indacaterol/glicopirrónio levou a melhoria do FEV1 (p=0.003). Sem diferença no TDI, CAT e uso de terapêutica SOS.	Abrupta

Tabela 5. Estudos de descontinuação de ICS mais recentes

DISCUSSÃO

As recomendações atuais sugerem limitar o uso de ICS ao tratamento de doentes que mantêm exacerbações, mesmo com broncodilatação otimizada, ou doentes com asma associada a DPOC [1, 22, 23]. Porém, continua a constatar-se excesso e desadequação do uso de ICS, tanto em cuidados primários como especializados [9-12]. Fica claro que, os médicos mantêm dúvidas em relação a que doentes beneficiam, verdadeiramente, desta classe farmacológica e quais beneficiariam da sua descontinuação.

A evidência aponta que a introdução de ICS no tratamento de doentes com DPOC é uma boa opção na redução do risco de exacerbações. Em doentes com maior risco de exacerbação e DPOC severa, ICS/LABA mostrou-se mais eficaz na redução de exacerbações comparando com LABA, com uma redução 28% [24]. Foram obtidos resultados semelhantes em doentes com baixo risco de exacerbação, no TORCH em doentes com DPOC severa a muito severa, no SUMMIT em doentes com DPOC moderada e numa metanálise que inclui doentes com DPOC moderada a muito severa [16, 18, 25]. Comparando ICS/LABA com LAMA, o cenário é diferente, o estudo INSPIRE, em doentes com DPOC severa a muito severa e antecedentes de exacerbação, não encontrou diferença estatisticamente significativa entre a taxa de exacerbação nas duas terapêuticas, contudo, o tipo de exacerbação foi diferente. O grupo tratado com ICS/LABA apresentou mais exacerbações com necessidade de tratamento com antibióticos, enquanto que, o grupo com LAMA, apresentou mais exacerbações com necessidade com corticosteroides orais [30]. Adicionalmente, duas metanálises mostraram não existir diferença com significância estatística, no risco de exacerbação em doentes tratados com ICS/LABA ou LAMA, no entanto, pareceu existir um maior benefício com ICS/LABA [31, 32]. A combinação ICS/LABA aparenta ser mais eficaz na redução de exacerbações que LABA, independentemente da severidade da doença ou risco de exacerbação; em oposição, LAMA pareceu ter uma eficácia semelhante, mesmo em doentes com DPOC severa a muito severa e risco de exacerbação.

Com as novas associações LAMA/LABA e TT o panorama do tratamento da DPOC mudou. Numa população com baixo risco de exacerbação, LAMA/LABA mostrou-se mais eficaz na redução de exacerbações, independentemente da severidade da doença e reduziu também o recurso a medicação SOS, comparado com ICS/LABA [34]. Observaram-se resultados semelhantes numa população com elevado risco de exacerbação e DPOC severa, no estudo FLAME, confirmando-se a superioridade de LAMA/LABA na redução de exacerbações moderadas e severas, comparando com ICS/LABA [35]. Num estudo “*real-world*” os resultados foram semelhantes para as duas modalidades de tratamento [36]. Uma metanálise comparou LABA/LAMA com LABA, LAMA e ICS/LABA, incluindo estudos de doentes com alto

e baixo risco de exacerbação, e concluiu que LABA/LAMA tem maior eficácia na redução de exacerbações moderadas e severas, comparativamente aos restantes; a segunda terapêutica mais eficaz foi LAMA em monoterapia. [37] Obtiveram-se conclusões semelhantes com outras análises, em populações com DPOC moderada a muito severa [38, 39], contudo, numa mais recente, glicopirrónio/indacaterol foi a única formulação de LAMA/LABA significativamente superior na redução de exacerbações, comparando com as várias formulações de ICS/LABA ($p < 0.05$) [40]. Esta última metanálise, incluiu doentes com diferentes severidades de doença e em alto e baixo risco de exacerbação, de 16 RCT's, e parece sugerir que nem todas as formulações LABA/LAMA tem efeito semelhante quando comparadas com diferentes formulações de ICS/LABA, mas é importante lembrar que os vários estudos incluídos tinham populações diferentes entre eles, pelo que os resultados para determinadas substâncias num estudo podem ter sido influenciados pela população em estudo.

Adicionar ICS a LABA/LAMA tem-se revelado a solução mais eficaz em prevenir exacerbações. Vários RCT's mostraram que TT reduz mais o risco de exacerbação comparando com ICS/LABA [41-43], LABA/LAMA [42, 45, 46] e LAMA [44], em doentes com DPOC severa a muito severa e história de exacerbações [41-45], e em doentes com DPOC moderada a muito severa, independentemente da história de exacerbações [46]. Um estudo observacional, em cuidados primários e secundários, os doentes em tratamento com LAMA/LABA experienciavam menos exacerbações que o grupo TT [47]. Esta diferença de resultados pode ser justificada pela diversidade de doentes que recebem TT na vida real, muitas vezes sem indicação para a mesma; ou ainda, pela possibilidade de os doentes em TT apresentarem doença mais severa e avançada que os doentes em broncodilatação, pelo que os piores resultados se justificariam pela gravidade da doença e não por menor eficácia do tratamento.

O impacto dos ICS na mortalidade é duvidoso. RCT's fracassaram ao tentar provar que o tratamento com ICS reduz a mortalidade significativamente em doentes com DPOC. O estudo TORCH, em doentes com DPOC severa a muito severa, mostrou uma diminuição da mortalidade de 17.5%, comparando com placebo, mas não atingiu significância; o SUMMIT investigou o efeito de fluticasona/vilanterol na sobrevivência de doentes com DPOC moderada e risco cardiovascular e não encontrou, também, nenhum efeito na mortalidade [18]. Apesar destes resultados, análises secundárias e de segurança de RCT's sugerem benefício de ICS na mortalidade. A mortalidade, no estudo INSPIRE, em doentes com DPOC severa a muito severa, sintomáticos e com história de exacerbações, foi significativamente mais baixa em doentes tratados com ICS/LABA, estimando-se uma redução do risco de morte de 52% comparativamente a LAMA [30]. No IMPACT que incluiu doentes com DPOC moderada a muito severa e antecedentes de exacerbação, a mortalidade foi menor nos grupos tratados

com ICS (TT e ICS/LABA) [42]. No entanto, é importante lembrar, que o estudo IMPACT incluiu doentes com história de asma e, antes do estudo, cerca de 40% doentes realizavam TT e 70% realizavam ICS, pelo que, na verdade, parte dos doentes randomizados para LABA/LAMA fizeram *step-down* da terapêutica e/ou descontinuação de ICS [99]. Um estudo observacional italiano demonstrou maior benefício da combinação ICS/LABA na sobrevivência, comparando com LABA ($p=0.024$), sendo de destacar, que a redução da mortalidade foi maior no grupo mais exacerbador ($p=0.012$) [29]. Contudo, um outro estudo observacional, não encontrou diferença quanto a hospitalizações ou mortalidade entre doentes tratados com ICS/LABA ou LABA [28]. Identicamente, algumas metanálises apresentam dados discrepantes. Quando avaliando ICS/LABA a maioria não encontra benefício na mortalidade [26, 27, 31, 32, 37], porém, uma metanálise encontrou evidência de que TT e ICS/LABA reduzem a mortalidade geral [51]. Este aparente benefício na mortalidade pode justificar-se pela redução de exacerbações. As principais causas de mortalidade nos doentes com DPOC são causas respiratórias, cardiovascular e cancro. Terapêuticas que reduzam exacerbações irão, conseqüentemente, reduzir a mortalidade por causa respiratória e cardiovascular, uma vez que as exacerbações são um fator de risco. [51] Salienta-se que os estudos que parecem sugerir maior benefício dos ICS na mortalidade avaliaram populações com DPOC severa e com maior risco de exacerbação, onde se espera que ICS tenham maior eficácia. Por outro lado, estes dados, apesar de sugerirem a hipótese de que ICS no tratamento da DPOC ter um impacto positivo na mortalidade, não são suficientes uma vez que os estudos que se propuseram a avaliar a mortalidade não comprovaram a sua hipótese, sendo necessário mais investigação que venha confirmar ou contrariar esta possibilidade.

Diminuir o declínio da função pulmonar, melhorar a qualidade de vida e controlar os sintomas são objetivos essenciais a atingir no tratamento da DPOC. ICS/LABA, quando comparado com LABA, melhora a qualidade de vida, com resultados no SGRQ significativamente melhores, em doentes exacerbadores [16, 24]. Encontraram-se resultados semelhantes comparando com LAMA, no INSPIRE mais doentes atingiram a MCID no SGRQ quando tratados com ICS/LABA, em doentes com DPOC severa a muito severa e história de exacerbações [30]. LAMA/LABA tem-se revelado, no entanto, mais eficaz na redução de sintomas, uso de medicação SOS, que ICS/LABA, mas sem atingir MCID, numa população de baixo risco de exacerbação [34]. Quanto ao SGRQ, a melhoria tende a ser superior no tratamento com LAMA/LABA [37], no FLAME o aumento do SGRQ foi acentuado e atingiu a MCID nos doentes tratados LAMA/LABA [35], contudo numa análise *post-hoc* do ILLUMINATE e LANTERN, a diferença no SGRQ não apresentou significância estatística, entre as duas terapias [34]. Paradoxalmente, o FLAME avaliou uma população de exacerbadores

frequentes, enquanto que o ILLUMINATE e o LANTERN avaliaram uma população de baixo risco de exacerbação. Quando adicionamos ICS a LAMA/LABA, ou LAMA a ICS/LABA, os resultados melhoram. A TT apresenta-se como a mais eficaz na redução dos sintomas e melhoria da qualidade de vida, em doentes com DPOC moderada a muito severa e exacerbadores. No FULFIL, TT foi mais eficaz na melhoria do SGRQ, atingindo a MCID, e na redução de sintomas que ICS/LABA [41]. No IMPACT, a diferença no SGRQ, atingindo a MCID, foi superior na TT, comparando com ICS/LABA e LAMA/LABA [42]. No TRILOGY e TRIBUTE encontraram-se resultados semelhantes [43, 45]. Contrariamente, num estudo observacional, doentes do grupo LAMA/LABA apresentaram uma melhoria maior do CAT, com significância clínica, comparando com grupo TT [47]. Esta diferença de resultado pode dever-se a uma maior gravidade da DPOC, nos doentes em TT; o maior benefício com uma terapia pertenceu ao grupo a realizar, anteriormente, monoterapia com broncodilatador e que passou a broncodilatação dupla: este grupo apresentou uma taxa de exacerbações menor, e uma melhoria significativa do CAT; em contraste, mais exacerbações e pior estado de saúde foram observados nos doentes que se mantiveram em tratamento com TT e que apenas mudaram de substância no início do estudo [47]. Em metanálises, não se observou diferença estatística entre LAMA/LABA e TT na qualidade de vida, contudo parecem sugerir benefício da TT [48-52].

Quanto à função pulmonar, ao equiparar com LABA, ICS/LABA parece diminuir o declínio do FEV1, contudo sem significância clínica [16, 18, 24]. Metanálises demonstraram melhoria do FEV1, comparando fluticasona/vilanterol com vilanterol, em doentes com DPOC moderada a muito severa e exacerbadores (sem atingir MCID, 100-140ml) [25, 27]. ICS no tratamento da DPOC leva a melhoria da função pulmonar em doentes com DPOC severa e exacerbadores, contudo os valores são diminutos e com pouco impacto na clínica, além disso, o tempo de estudo não permitem prever a evolução a longo prazo. A combinação LABA/LAMA revelou benefício superior a ICS/LABA na função pulmonar [34, 35]. Uma metanálise com base em 26 estudos, em população de alto risco, e 73 estudos, em população de baixo risco, conclui que LABA/LAMA foi mais eficaz no aumento do FEV1 basal [37]. Outra, metanálise mais recente, mostrou que o tratamento com LABA/LAMA, à exceção da combinação aclidínio/formoterol, resultava numa melhoria do FEV1, mas não atingia MCID [40]. É importante realçar ainda que, TT mostrou-se mais eficaz no aumento do FEV1, portanto, melhorando a função pulmonar, comparando com LAMA [44], LAMA/LABA [42, 45], mas também ICS/LABA [41-43], em doentes com exacerbações frequentes e DPOC severa a muito severa. No FULFIL a população tratada com TT deteve aumento significativo do FEV1 em todos momentos avaliados, às 24 semanas de tratamento a melhoria do FEV1 foi de 142ml na tripla terapia e de 29ml na ICS/LABA ($p < 0.001$). No IMPACT, a diferença da variação média

do FEV1 basal entre TT e ICS/LABA foi de 97ml ($p < 0.001$) e entre TT e LABA/LAMA foi de 54 ml ($p < 0.001$) [42]. No KRONOS, TT revelou-se melhor que ICS/LABA no aumento do FEV1, no entanto, não se notou diferença significativa comparando com LAMA/LABA, de destacar que este estudo inclui doentes com DPOC moderada a muito severa, independentemente da história de exacerbações [46]. Em metanálises, incluindo doentes com diferentes severidades de doença, quando avaliada a melhoria da função pulmonar ou qualidade de vida, em comparação com LAMA/LABA, apesar de parecer haver maior benefício com TT, os resultados não são, geralmente, estatisticamente significativos [48-52]. Estes dados sugerem que o benefício na função pulmonar não se deve apenas aos ICS, nem apenas à broncodilatação otimizada, mas à sinergia destes dois componentes. Além disso, doentes com DPOC severa a muito severa e exacerbadores frequentes parecem beneficiar mais de TT para o controlo da doença.

Um dos pontos mais importantes a considerar na decisão de usar ou não ICS no tratamento da DPOC é o risco de desenvolver pneumonia. O TORCH foi dos primeiros estudos a reportar aumento do risco de pneumonia associado ao tratamento com ICS [16]. Uma análise do mesmo, divulgou que, apesar do aumento do risco, o mesmo não estava associado ao aumento da mortalidade associada [55]. Posteriormente, outros estudos [24, 30, 35, 36, 42, 57] e análises [27, 37, 39, 48, 51, 52] vieram confirmar este achado. Contrariamente, 2 RCT's recentes, o TRIBUTE e o TRINITY não encontraram diferença entre os tratamentos, na incidência de pneumonia. Parece existir uma associação entre as substâncias usadas e as doses. Um estudo observacional descreveu uma associação entre o aumento da dose e aumento do tempo de exposição a ICS, com o aumento do risco de pneumonia [59]. Em Itália, um estudo mostrou que a exposição prévia aos ICS aumenta ainda mais o risco de pneumonia, identicamente, parece haver uma relação dose-efeito, quanto maior as doses usadas de ICS, maior é o risco de pneumonia. Nos doentes utilizadores de ICS e hospitalizados por pneumonia, o risco de morte diminuiu. [66] Metanálises também não objetivaram aumento do risco de morte associada a pneumonia [63, 64, 67]. Uma possível explicação para não aumentar a mortalidade associada a pneumonia, é que apesar de aumentar incidência de pneumonia, estas não são graves o suficiente para afetar a mortalidade. Há sugestões de que, ainda que ICS predisponha ao risco de desenvolver pneumonia, o seu papel anti-inflamatório pode aliviar o impacto da pneumonia no doente e, portanto, não incorrer de aumento da mortalidade [63, 100].

Uma análise do estudo UPLIFT demonstrou que tratamento com fluticasona aumenta o risco de pneumonia em 48%, comparando com outros ICS e em 58% comparado com tratamentos sem ICS; e não encontrou diferença significativa, entre tratamento com outro ICS e tratamento sem ICS [60]. Uma metanálise que comparou TT com broncodilatação, não encontrou

diferenças no risco de pneumonia, contudo, analisando por subgrupos, TT com fluticasona associou-se a aumento de risco de pneumonia significativo, comparando com LAMA/LABA [49]; resultados semelhantes foram obtidos por outras metanálises [62, 63]. Estudando o risco da associação budesonido/formoterol, não se depararam com aumento de pneumonia comparando com placebo; quando comparado com formoterol, revelou um aumento do risco, mas sem significância estatística ($p=0.525$) [61]. O estudo PATHOS, na Suécia, objetivou mais 73% casos de pneumonia, mais 74% hospitalizações e aumento de 76% no risco de morte por pneumonia, nos doentes tratados com fluticasona/salmeterol, comparando com budesonido/formoterol [65]. Uma metanálise, incluindo 43 RCT's, não encontrou relação da dose de fluticasona com aumento do risco de pneumonia, além disso, não identificou diferença estatística entre budesonido e fluticasona eventos adversos graves, contudo, eventos adversos por pneumonia (não graves) foram mais comuns com a fluticasona. [67] Surgiram resultados semelhantes numa metanálise, que não encontrou relação da dose ou substância usada, no risco de pneumonia [27]. No Salford Lung Study, também não se observou diferença entre as várias substâncias de ICS [68]. Curiosamente, um estudo comparou a associação de fluticasona/salmeterol, em alta e média dose, não revelando diferença quanto ao risco de pneumonia entre as mesmas, além disso, a alta dose teve melhor desempenho quanto ao aumento FEV1, melhoria no CAT e exacerbações. No entanto este estudo foi desenhado para avaliar a taxa de exacerbações [69]. Parece existir maior risco de pneumonia associado a fluticasona, que não se observa em outros ICS, o que justificaria a diferença na incidência de pneumonia nos RCT's. Uma possível explicação para esta diferença intraclasses, assenta na diferença entre as propriedades das substâncias. A fluticasona é uma substância muito lipofílica o que lhe permite manter-se na superfície da mucosa e epitélio durante mais tempo, enquanto que, por exemplo o budesonido é uma substância mais hidrofílica e é absorvida mais rapidamente; além disso, a fluticasona tem uma potência imunossupressora maior, aliada ao período maior que se mantém à superfície, pode representar um maior risco de pneumonia. [51, 63, 65] Salienta-se que este risco pode variar de acordo com as características do doente (idade, severidade da doença, estado geral) [63]. O efeito da dose de ICS no risco de pneumonia é mais controverso uma vez que faltam estudos especificamente desenhados para comparar as doses diferentes com a incidência de pneumonia. Além disso, as comparações indiretas podem não ser fiáveis por diferenças no desenho dos estudos, definições de pneumonia, tratamentos prévios, severidade de doença e substância analisada. [54]

Com estes dados em mente, importa definir que doentes beneficiam de ICS no seu tratamento e em quais o risco supera o benefício. Está descrito que doentes com exacerbações frequentes beneficiam da adição de ICS na terapêutica da doença. Como já foi exposto,

esquemas terapêuticos que incluem ICS têm boa eficácia na redução do risco de exacerbações, principalmente, a TT. Contudo, LAMA/LABA é suficiente em muitos casos, de doentes com menor risco de exacerbação e menor severidade, para controlar as exacerbações. Doentes com asma associada a DPOC são, frequentemente, excluídos de ensaios na DPOC, pelo que há pouca evidência sobre o seu tratamento. No entanto, parece existir consenso de que o tratamento deva ser iniciado com ICS/LABA, e escalado para TT, se não for suficiente [74, 75, 78].

Sob alvo de muita controvérsia recentemente, está o uso de eosinófilos com marcador de resposta aos ICS. Vários estudos têm sugerido que valores mais elevados de CES se associam a uma melhor resposta aos ICS [35, 42, 44-46]. No IMPACT, para CES<100 células/ μ L a redução de exacerbações por LAMA/LABA foi semelhante à TT, para CES>200 células/ μ L a TT e ICS/LABA foram mais eficazes a reduzir exacerbações [79]. Uma análise de 3 RCT's, encontrou maior benefício de uso de ICS/LABA em doentes com CES $\geq 0.1 \times 10^9$ células/L, comparado com formoterol; esta diferença intensificou-se para contagens mais altas de eosinófilos [82]. Uma análise do estudo WISDOM mostrou que em doentes com contagem de eosinófilos ≥ 300 células/ μ L ou $\geq 4\%$, a cessação do tratamento com ICS resulta num aumento de exacerbações [83]. Um estudo observacional, no Reino Unido, concluiu que ICS/LABA e LAMA tinham eficácia semelhante para concentração de eosinófilos no sangue $< 4\%$ e < 300 células/ μ L; para valores superiores ICS/LABA mostrou-se mais eficaz [33]. Apesar desta evidência, ainda existem dúvidas em relação ao uso de eosinófilos na prática clínica, como biomarcador. Enquanto alguma evidência nega correlação entre valores de eosinófilos no sangue e na expetoração, e mostra grande variabilidade nos valores sanguíneos [85, 86], outra revela uma boa correlação e baixa variabilidade [87]. Num estudo observacional em Copenhaga, doentes com DPOC e $\geq 0.34 \times 10^9$ cel./L mostraram elevado risco de exacerbação moderada a severa [101]. Resultados semelhantes foram encontrados num estudo que analisou duas coortes, COPDGene e ECLIPSE. Mostrou que o risco de exacerbação aumenta com o aumento da contagem de eosinófilos sanguínea e identificou o *cut-off* de ≥ 300 cel/ μ L como preditor de risco para futura exacerbação [102]. Isto pode indicar que a associação do aumento da CES a uma melhor resposta aos ICS, pode dever-se a uma associação da CES ao aumento do risco de exacerbação. Uma abordagem potencialmente útil seria combinar a história de exacerbações com eosinofilia [103]. A maior dificuldade no uso de CES como biomarcador é a falta de consenso nos valores a usar; mais comumente, sugere-se CES < 100 células/ μ L para identificar doentes com baixa resposta a ICS, e CES ≥ 300 células/ μ L como para identificar uma melhor resposta, mas estes *cut-offs* ainda são controversos [54].

Com a associação dos ICS ao aumento do risco de pneumonia e a evidência que alguns doentes beneficiam mais de ICS que outros, é relevante, para além de definir quem deve ser tratado com ICS, definir também quem não deve ser tratado com ICS. Avaliar o risco/benefício em cada doente é essencial e quando o risco é maior que o benefício, deve ser ponderada a descontinuação. Face a este problema têm sido realizados muitos ensaios para avaliar a segurança da descontinuação de ICS. Em estudos mais antigos a descontinuação de ICS levou a maus resultados, com aumento do risco de exacerbação, degradação da função pulmonar e mais sintomas [88, 89], no entanto, nestes estudos o tratamento não estava de acordo com as *guidelines* atuais, pelo que a terapêutica oferecida aos doentes após descontinuação não era a adequada, sendo expectável aumento de exacerbações. O estudo COSMIC, em doentes com DPOC moderada a severa e com história de duas a mais exacerbações, não encontrou diferença estatisticamente significativa nas exacerbações entre fluticasona/ salmeterol e o grupo descontinuado (salmeterol); no entanto, os doentes que suspenderam fluticasona apresentaram maior declínio no FEV1, mais sintomas e maior recurso a terapêutica SOS [90].

Mais recentemente, o estudo INSTEAD revelou que a substituição de fluticasona/salmeterol por indacaterol é segura, em doentes com DPOC moderada e baixo risco de exacerbações, apesar de se observar um declínio do FEV1 este não era significativo e não se encontrou diferença entre a taxa de exacerbação e SGRQ [91]. No WISDOM descontinuou-se tratamento com ICS gradualmente ao longo de 12 semanas, em doentes com DPOC severa e muito severa e risco de exacerbação. Foi demonstrado que o decremento de TT para LAMA/LABA não representa maior risco de exacerbação, observou-se, contudo, um declínio do FEV1 no grupo descontinuado [92]. O SUNSET encontrou resultados semelhantes, com aumento do declínio do FEV1, sem significância clínica, em doentes com DPOC moderada a severa, com descontinuação abrupta [96]. Nestes estudos, observou-se um aumento de risco de exacerbação e declínio significativo do FEV1 em doentes com CES ≥ 300 células/ μ L, no grupo descontinuado [83, 96]. Num estudo observacional e doentes com DPOC moderada e risco de exacerbação, a descontinuação de ICS foi segura, sem aumento das exacerbações, CAT ou declínio do FEV1 [93]. Três estudos, com troca direta de ICS/LABA para LAMA/LABA, em doentes de baixo risco, mostraram melhoria do FEV1 e dos sintomas, tendo muitos atingido a MCID [94, 95, 97]. Numa análise de subgrupos do estudo DACCORD, constatou-se que, no primeiro ano, a taxa de exacerbação foi semelhante entre o grupo com ICS descontinuado e o que manteve; porém, no segundo ano, a taxa de exacerbação foi menor no grupo que manteve tratamento com ICS. Nos doentes descontinuados, observou-se uma diminuição de 2 unidades no CAT, no primeiro e segundo ano, e 50 % dos doentes atingiram a MCID, mostrando maior eficácia que continuação de ICS. [98]

Perante esta informação, o ideal seria decidir o tratamento da DPOC individualmente, adaptando-o às características do doente e da sua doença, de modo a obter o controlo de sintomas, exacerbações e estabilidade da função pulmonar, sem aumentar a razão risco/benefício para o doente. Estes dados realçam que a descontinuação de ICS pode ser segura, mas que depende do doente. Doentes com DPOC severa ou muito severa, em risco de exacerbação e com CES elevada, beneficiam da adição de ICS à sua terapêutica para redução de exacerbações, controlo de sintomas e declínio do FEV1, e melhor qualidade de vida, pelo que, nestes doentes não há benefício em descontinuar ICS. Por outro lado, doentes com DPOC moderada, baixo risco de exacerbações e CES baixa, em que tratamento com broncodilatadores seja suficiente no controlo da sua doença, a adição de ICS pode representar apenas acréscimo de risco de pneumonia. Nestes doentes a descontinuação de ICS deve ser ponderada. Nesta medida, a abordagem sugerida pelas *guidelines* parece adequada, iniciar o tratamento com broncodilatação, em monoterapia ou em combinação, dependendo da severidade da doença, história de exacerbações e sintomas do doente. Em caso de doentes exacerbadores frequentes e sintomáticos, avaliar a CES pode ser útil na decisão de iniciar tratamento com LABA/LAMA ou adicionar um ICS, uma vez que há evidência que sugere maior resposta. No caso do tratamento com LABA/LAMA não ser suficiente para prevenir exacerbações ou controlar sintomas, ponderar adicionar ICS. Nos doentes com asma associada à DPOC, o tratamento deve ser iniciado com ICS/LABA, e escalado para TT se necessário. Na necessidade de usar ICS, deve optar-se por substâncias que impliquem menos risco para o doente, como o budesonido e a beclometasona. Em doentes que tenham ICS no seu tratamento, sem indicação clara para os mesmos deve ser ponderada a descontinuação dos mesmos.

CONCLUSÃO

Os ICS demonstraram boa eficácia a reduzir exacerbações, controlar sintomas e melhorar qualidade de vida, contudo estão associados ao aumento do risco de pneumonia. Os ICS devem ser iniciados em doentes com asma associada a DPOC, doentes que mantenham exacerbações, mesmo sob broncodilatação otimizada, ou ainda, em doentes com aumento de eosinófilos no sangue. A descontinuação de ICS deve ser ponderada em doentes sem indicações para os mesmos, uma vez que há evidência de que é seguro fazê-lo. Tendo em conta o risco/benefício de cada doente, cabe ao médico decidir quais doentes beneficiam de ICS no tratamento e em quais o risco supera o benefício.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, expressar os meus sinceros agradecimentos à minha orientadora, Dra. Ana Filipa Costa, pela sugestão do tema, por aceitar orientar esta tese e pelo apoio e empenho ao longo da sua realização, para além da confiança depositada no meu trabalho e disponibilidade absoluta. Ao meu coorientador, Prof. Doutor Carlos Cordeiro, agradeço a sua disponibilidade e profissionalismo e a oportunidade de trabalhar num tema tão pedagógico e num centro de Pneumologia conceituado - Centro de Pneumologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra.

Especial palavra aos meus pais e irmãos que, com o seu apoio, confiança e amor incondicionais garantiram todas as condições, em todas as vertentes, para a realização desta Tese de Mestrado, e por me acompanharem em mais um objetivo de vida. Aos meus amigos, por todas as críticas, sugestões e comentários e pelo apoio e companheirismo durante todo o processo.

REFERÊNCIAS

1. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.*, in *Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease*. 2019 report. 2019 19-08-2019.: Available online: <http://goldcopd.org/>.
2. Lopez-Campos, J.L., W. Tan, and J.B. Soriano, *Global burden of COPD*. *Respirology*, 2016. **21**(1): p. 14-23.
3. Rabe, K.F. and H. Watz, *Chronic obstructive pulmonary disease*. *Lancet*, 2017. **389**(10082): p. 1931-1940.
4. Decramer, M., W. Janssens, and M. Miravittles, *Chronic obstructive pulmonary disease*. *Lancet*, 2012. **379**(9823): p. 1341-51.
5. Hogg, J.C. and W. Timens, *The pathology of chronic obstructive pulmonary disease*. *Annu Rev Pathol*, 2009. **4**: p. 435-59.
6. Cazzola, M., et al., *Pharmacological treatment and current controversies in COPD*. *F1000Res*, 2019. **8**.
7. Miravittles, M., et al., *Pharmacological strategies to reduce exacerbation risk in COPD: a narrative review*. *Respir Res*, 2016. **17**(1): p. 112.
8. Matera, M.G., et al., *Safety of inhaled corticosteroids for treating chronic obstructive pulmonary disease*. *Expert Opin Drug Saf*, 2015. **14**(4): p. 533-41.
9. Scalone, G., et al., *Pharmacological approach and adherence to treatment recommendations in frequently and non-frequently exacerbating COPD patients from Italy: MISTRAL - The prospective cohort, observational study*. *Pulm Pharmacol Ther*, 2018. **53**: p. 68-77.
10. Lopez-Campos, J.L., et al., *Determinants of medical prescriptions for COPD care: an analysis of the EPOCONSUL clinical audit*. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2018. **13**: p. 2279-2288.
11. Halpin, D.M.G., et al., *Distribution, Temporal Stability and Appropriateness of Therapy of Patients With COPD in the UK in Relation to GOLD 2019*. *EClinicalMedicine*, 2019. **14**: p. 32-41.
12. Lee, S.H., et al., *Change in inhaled corticosteroid treatment and COPD exacerbations: an analysis of real-world data from the KOLD/KOCOSS cohorts*. *Respir Res*, 2019. **20**(1): p. 62.
13. Fens, T., et al., *Economic Impact of Reducing Inappropriate Inhaled Corticosteroids Use in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: ISPOR's Guidance on Budget Impact in Practice*. *Value Health*, 2019. **22**(10): p. 1092-1101.
14. Vanfleteren, L., et al., *Triple therapy (ICS/LABA/LAMA) in COPD: time for a reappraisal*. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2018. **13**: p. 3971-3981.
15. Ariel, A., et al., *Inhaled therapies in patients with moderate COPD in clinical practice: current thinking*. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2018. **13**: p. 45-56.
16. Calverley, P.M., et al., *Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease*. *N Engl J Med*, 2007. **356**(8): p. 775-89.
17. Tashkin, D.P., et al., *A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease*. *N Engl J Med*, 2008. **359**(15): p. 1543-54.
18. Vestbo, J., et al., *Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial*. *Lancet*, 2016. **387**(10030): p. 1817-26.
19. Tashkin, D.P. and C. Strange, *Inhaled corticosteroids for chronic obstructive pulmonary disease: what is their role in therapy?* *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2018. **13**: p. 2587-2601.
20. D'Urzo, A., et al., *A re-evaluation of the role of inhaled corticosteroids in the management of patients with chronic obstructive pulmonary disease*. *Expert Opin Pharmacother*, 2015. **16**(12): p. 1845-60.
21. Tashkin, D.P., B. Lipworth, and R. Brattsand, *Benefit:Risk Profile of Budesonide in Obstructive Airways Disease*. *Drugs*, 2019. **79**(16): p. 1757-1775.

22. Miravittles, M., et al., *Spanish Guidelines for Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GesEPOC) 2017. Pharmacological Treatment of Stable Phase*. Arch Bronconeumol, 2017. **53**(6): p. 324-335.
23. NICE 2019, in *Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management*. 2019: Available from: www.nice.org.uk/guidance/NG115.
24. Wedzicha, J.A., et al., *Extrafine beclomethasone/formoterol in severe COPD patients with history of exacerbations*. Respir Med, 2014. **108**(8): p. 1153-62.
25. Rodrigo, G.J. and H. Neffen, *A systematic review with meta-analysis of fluticasone furoate/vilanterol combination for the treatment of stable COPD*. Pulm Pharmacol Ther, 2017. **42**: p. 1-6.
26. Rodrigo, G.J., J.A. Castro-Rodriguez, and V. Plaza, *Safety and efficacy of combined long-acting beta-agonists and inhaled corticosteroids vs long-acting beta-agonists monotherapy for stable COPD: a systematic review*. Chest, 2009. **136**(4): p. 1029-1038.
27. Nannini, L.J., T.J. Lasserson, and P. Poole, *Combined corticosteroid and long-acting beta2-agonist in one inhaler versus long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease*, in *Cochrane Database Syst Rev*. 2012.
28. Gershon, A.S., et al., *Combination long-acting beta-agonists and inhaled corticosteroids compared with long-acting beta-agonists alone in older adults with chronic obstructive pulmonary disease*. Jama, 2014. **312**(11): p. 1114-21.
29. Di Martino, M., et al., *The Effect on Total Mortality of Adding Inhaled Corticosteroids to Long-Acting Bronchodilators for COPD: A Real Practice Analysis in Italy*. Copd, 2016. **13**(3): p. 293-302.
30. Wedzicha, J.A., et al., *The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide*. Am J Respir Crit Care Med, 2008. **177**(1): p. 19-26.
31. Sliwka, A., et al., *Once-daily long-acting beta(2)-agonists/inhaled corticosteroids combined inhalers versus inhaled long-acting muscarinic antagonists for people with chronic obstructive pulmonary disease*. Cochrane Database Syst Rev, 2018. **8**: p. Cd012355.
32. Welsh, E.J., C.J. Cates, and P. Poole, *Combination inhaled steroid and long-acting beta2-agonist versus tiotropium for chronic obstructive pulmonary disease*. Cochrane Database Syst Rev, 2013(5): p. Cd007891.
33. Suissa, S., S. Dell'Aniello, and P. Ernst, *Comparative effectiveness of LABA-ICS versus LAMA as initial treatment in COPD targeted by blood eosinophils: a population-based cohort study*. Lancet Respir Med, 2018. **6**(11): p. 855-862.
34. Vogelmeier, C., et al., *Indacaterol/glycopyrronium in symptomatic patients with COPD (GOLD B and GOLD D) versus salmeterol/fluticasone: ILLUMINATE/LANTERN pooled analysis*. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2016. **11**: p. 3189-3197.
35. Wedzicha, J.A., et al., *Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD*. N Engl J Med, 2016. **374**(23): p. 2222-34.
36. Suissa, S., S. Dell'Aniello, and P. Ernst, *Comparative Effectiveness and Safety of LABA-LAMA vs LABA-ICS Treatment of COPD in Real-World Clinical Practice*. Chest, 2019. **155**(6): p. 1158-1165.
37. Oba, Y., et al., *Dual combination therapy versus long-acting bronchodilators alone for chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review and network meta-analysis*. Cochrane Database Syst Rev, 2018. **12**: p. Cd012620.
38. Horita, N., et al., *Long-acting muscarinic antagonist (LAMA) plus long-acting beta-agonist (LABA) versus LABA plus inhaled corticosteroid (ICS) for stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD)*. Cochrane Database Syst Rev, 2017. **2**: p. Cd012066.
39. Rodrigo, G.J., et al., *LABA/LAMA combinations versus LAMA monotherapy or LABA/ICS in COPD: a systematic review and meta-analysis*. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2017. **12**: p. 907-922.
40. Calzetta, L., et al., *Impact of ICS/LABA and LABA/LAMA FDCs on functional and clinical outcomes in COPD: A network meta-analysis*. Pulm Pharmacol Ther, 2019. **59**: p. 101855.

41. Lipson, D.A., et al., *FULFIL Trial: Once-Daily Triple Therapy for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. Am J Respir Crit Care Med, 2017. **196**(4): p. 438-446.
42. Lipson, D.A., et al., *Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD*. N Engl J Med, 2018. **378**(18): p. 1671-1680.
43. Singh, D., et al., *Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting beta2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial*. Lancet, 2016. **388**(10048): p. 963-73.
44. Vestbo, J., et al., *Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial*. Lancet, 2017. **389**(10082): p. 1919-1929.
45. Papi, A., et al., *Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial*. Lancet, 2018. **391**(10125): p. 1076-1084.
46. Ferguson, G.T., et al., *Triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease (KRONOS): a double-blind, parallel-group, multicentre, phase 3 randomised controlled trial*. Lancet Respir Med, 2018. **6**(10): p. 747-758.
47. Buhl, R., et al., *Dual bronchodilation vs triple therapy in the "real-life" COPD DACCORD study*. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2018. **13**: p. 2557-2568.
48. Zheng, Y., et al., *Triple therapy in the management of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis*. Bmj, 2018. **363**: p. k4388.
49. Cazzola, M., et al., *Triple therapy versus single and dual long-acting bronchodilator therapy in COPD: a systematic review and meta-analysis*. Eur Respir J, 2018. **52**(6).
50. Calzetta, L., et al., *Adding a LAMA to ICS/LABA Therapy: A Meta-analysis of Triple Combination Therapy in COPD*. Chest, 2019. **155**(4): p. 758-770.
51. Lee, H.W., et al., *Comparisons of exacerbations and mortality among regular inhaled therapies for patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: Systematic review and Bayesian network meta-analysis*. PLoS Med, 2019. **16**(11): p. e1002958.
52. Lai, C.C., et al., *The effects of single inhaler triple therapy vs single inhaler dual therapy or separate triple therapy for the management of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2019. **14**: p. 1539-1548.
53. Cazzola, M., et al., *Triple Therapy Versus Dual Bronchodilation and Inhaled Corticosteroids/Long-Acting beta-Agonists in COPD: Accumulating Evidence from Network Meta-Analyses*. Pulm Ther, 2019. **5**(2): p. 117-126.
54. Agusti, A., et al., *Inhaled corticosteroids in COPD: friend or foe?* Eur Respir J, 2018. **52**(6).
55. Crim, C., et al., *Pneumonia risk in COPD patients receiving inhaled corticosteroids alone or in combination: TORCH study results*. Eur Respir J, 2009. **34**(3): p. 641-7.
56. Hartley, B.F., et al., *Risk factors for exacerbations and pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a pooled analysis*. Respir Res, 2020. **21**(1): p. 5.
57. Crim, C., et al., *Pneumonia risk with inhaled fluticasone furoate and vilanterol in COPD patients with moderate airflow limitation: The SUMMIT trial*. Respir Med, 2017. **131**: p. 27-34.
58. DiSantostefano, R.L., et al., *Risk of Pneumonia with Inhaled Corticosteroid versus Long-Acting Bronchodilator Regimens in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A New-User Cohort Study*, in *PLoS One*. 2014.
59. Wang, C.Y., et al., *The association between inhaled corticosteroid and pneumonia in COPD patients: the improvement of patients' life quality with COPD in Taiwan (IMPACT) study*. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2016. **11**: p. 2775-2783.
60. Tashkin, D.P., et al., *Concomitant inhaled corticosteroid use and the risk of pneumonia in COPD: a matched-subgroup post hoc analysis of the UPLIFT(R) trial*. Respir Res, 2018. **19**(1): p. 196.
61. Tang, B., et al., *Risks of budesonide/formoterol for the treatment of stable COPD: a meta-analysis*. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2019. **14**: p. 757-766.

62. Yang, M., et al., *Inhaled corticosteroids and risk of pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis of randomized controlled trials*. *Int Immunopharmacol*, 2019. **77**: p. 105950.
63. Festic, E., et al., *Association of Inhaled Corticosteroids with Incident Pneumonia and Mortality in COPD Patients; Systematic Review and Meta-Analysis*. *Copd*, 2016. **13**(3): p. 312-26.
64. Singh, S., A.V. Amin, and Y.K. Loke, *Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis*. *Arch Intern Med*, 2009. **169**(3): p. 219-29.
65. Janson, C., et al., *Pneumonia and pneumonia related mortality in patients with COPD treated with fixed combinations of inhaled corticosteroid and long acting beta2 agonist: observational matched cohort study (PATHOS)*. *Bmj*, 2013. **346**: p. f3306.
66. Cascini, S., et al., *Inhaled Corticosteroid Use in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Risk of Pneumonia: A Nested Case-Control Population-based Study in Lazio (Italy)-The OUTPUT Study*. *Copd*, 2017. **14**(3): p. 311-317.
67. Kew, K.M. and A. Seniukovich, *Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014(3): p. Cd010115.
68. Bakerly, N.D., et al., *Benefit and safety of fluticasone furoate/vilanterol in the Salford Lung Study in chronic obstructive pulmonary disease (SLS COPD) according to baseline patient characteristics and treatment subgroups*. *Respir Med*, 2019. **147**: p. 58-65.
69. Cheng, S.L., et al., *Chronic obstructive pulmonary disease treated with inhaled medium- or high-dose corticosteroids: a prospective and randomized study focusing on clinical efficacy and the risk of pneumonia*. *Drug Des Devel Ther*, 2014. **8**: p. 601-7.
70. Siafakas, N., A. Corlateanu, and E. Fouka, *Phenotyping Before Starting Treatment in COPD?* *Copd*, 2017. **14**(3): p. 367-374.
71. Cazzola, M., et al., *The Challenges of Precision Medicine in COPD*. *Mol Diagn Ther*, 2017. **21**(4): p. 345-355.
72. Miravittles, M., et al., *A review of national guidelines for management of COPD in Europe*. *Eur Respir J*, 2016. **47**(2): p. 625-37.
73. Hurst, J.R., et al., *Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease*. *N Engl J Med*, 2010. **363**(12): p. 1128-38.
74. Plaza, V., et al., *Consensus on the Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS) Between the Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) and the Spanish Guidelines on the Management of Asthma (GEMA)*. *Arch Bronconeumol*, 2017. **53**(8): p. 443-449.
75. Araujo, D., et al., *Asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome - Literature review and contributions towards a Portuguese consensus*. *Rev Port Pneumol (2006)*, 2017. **23**(2): p. 90-99.
76. Hosseini, M., et al., *Global prevalence of asthma-COPD overlap (ACO) in the general population: a systematic review and meta-analysis*. *Respir Res*, 2019. **20**(1): p. 229.
77. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Global Initiative for Asthma., in *Diagnosis of diseases of chronic airflow limitation: asthma, COPD, and asthma-COPD overlap syndrome (ACOS)*. 2015: Available from: <http://goldcopd.org/asthma-copd-asthma-copd-overlap-syndrome>.
78. Padrao, E., et al., *Asthma-COPD overlap: A Portuguese survey*. *Pulmonology*, 2018.
79. Pascoe, S., et al., *Blood eosinophils and treatment response with triple and dual combination therapy in chronic obstructive pulmonary disease: analysis of the IMPACT trial*. *Lancet Respir Med*, 2019. **7**(9): p. 745-756.
80. Roche, N., et al., *Blood Eosinophils and Response to Maintenance Chronic Obstructive Pulmonary Disease Treatment. Data from the FLAME Trial*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017. **195**(9): p. 1189-1197.
81. Siddiqui, S.H., et al., *Blood Eosinophils: A Biomarker of Response to Extrapine Beclomethasone/Formoterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015. **192**(4): p. 523-5.

82. Bafadhel, M., et al., *Predictors of exacerbation risk and response to budesonide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a post-hoc analysis of three randomised trials*. *Lancet Respir Med*, 2018. **6**(2): p. 117-126.
83. Watz, H., et al., *Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial*. *Lancet Respir Med*, 2016. **4**(5): p. 390-8.
84. Oshagbemi, O.A., et al., *Blood Eosinophil Counts, Withdrawal of Inhaled Corticosteroids and Risk of COPD Exacerbations and Mortality in the Clinical Practice Research Datalink (CPRD)*. *Copd*, 2019. **16**(2): p. 152-159.
85. Hastie, A.T., et al., *Association of sputum and blood eosinophil concentrations with clinical measures of COPD severity: an analysis of the SPIROMICS cohort*. *Lancet Respir Med*, 2017. **5**(12): p. 956-967.
86. Schumann, D.M., et al., *Stability of the Blood Eosinophilic Phenotype in Stable and Exacerbated COPD*. *Chest*, 2019. **156**(3): p. 456-465.
87. Negewo, N.A., et al., *Peripheral blood eosinophils: a surrogate marker for airway eosinophilia in stable COPD*. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2016. **11**: p. 1495-504.
88. van der Valk, P., et al., *Effect of discontinuation of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the COPE study*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002. **166**(10): p. 1358-63.
89. Choudhury, A.B., et al., *Withdrawal of inhaled corticosteroids in people with COPD in primary care: a randomised controlled trial*. *Respir Res*, 2007. **8**: p. 93.
90. Wouters, E.F., et al., *Withdrawal of fluticasone propionate from combined salmeterol/fluticasone treatment in patients with COPD causes immediate and sustained disease deterioration: a randomised controlled trial*. *Thorax*, 2005. **60**(6): p. 480-7.
91. Rossi, A., et al., *INSTEAD: a randomised switch trial of indacaterol versus salmeterol/fluticasone in moderate COPD*. *Eur Respir J*, 2014. **44**(6): p. 1548-56.
92. Magnussen, H., et al., *Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD*. *N Engl J Med*, 2014. **371**(14): p. 1285-94.
93. Rossi, A., M. Guerriero, and A. Corrado, *Withdrawal of inhaled corticosteroids can be safe in COPD patients at low risk of exacerbation: a real-life study on the appropriateness of treatment in moderate COPD patients (OPTIMO)*. *Respir Res*, 2014. **15**: p. 77.
94. Vogelmeier, C.F., et al., *Efficacy and safety of direct switch to indacaterol/glycopyrronium in patients with moderate COPD: the CRYSTAL open-label randomised trial*. *Respir Res*, 2017. **18**(1): p. 140.
95. Kaplan, A., et al., *Real-life effectiveness of indacaterol-glycopyrronium after switching from tiotropium or salmeterol/fluticasone therapy in patients with symptomatic COPD: the POWER study*. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2019. **14**: p. 249-260.
96. Chapman, K.R., et al., *Long-Term Triple Therapy De-escalation to Indacaterol/Glycopyrronium in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (SUNSET): A Randomized, Double-Blind, Triple-Dummy Clinical Trial*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018. **198**(3): p. 329-339.
97. Frith, P.A., et al., *Efficacy and safety of the direct switch to indacaterol/glycopyrronium from salmeterol/fluticasone in non-frequently exacerbating COPD patients: The FLASH randomized controlled trial*. *Respirology*, 2018. **23**(12): p. 1152-1159.
98. Vogelmeier, C., et al., *"Real-life" inhaled corticosteroid withdrawal in COPD: a subgroup analysis of DACCORD*. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2017. **12**: p. 487-494.
99. Suissa S , D.J., *Making sense of triple inhaled therapy for COPD*. 2018 *N Engl J Med*. p. 1723-1724.
100. Festic, E. and P.D. Scanlon, *Incident pneumonia and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A double effect of inhaled corticosteroids?* *Am J Respir Crit Care Med*, 2015. **191**(2): p. 141-8.

101. Vedel-Krogh, S., et al., *Blood Eosinophils and Exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. The Copenhagen General Population Study*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016. **193**(9): p. 965-74.
102. Yun, J.H., et al., *Blood eosinophil count thresholds and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. *J Allergy Clin Immunol*, 2018. **141**(6): p. 2037-2047.e10.
103. Calverley, P.M.A., et al., *Eosinophilia, Frequent Exacerbations, and Steroid Response in Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017. **196**(9): p. 1219-1221.