



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

TIAGO EMANUEL DA SILVA FERREIRA MADUREIRA BATISTA

***PAPEL DOS CORTICOESTEROIDES NA DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA
CRÓNICA***

ARTIGO DE REVISÃO NARRATIVA

ÁREA CIENTÍFICA DE PNEUMOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
DRA. CIDÁLIA MARIA REGINO RODRIGUES
PROFESSOR DOUTOR CARLOS MANUEL SILVA ROBALO CORDEIRO

JANEIRO/2023

*PAPEL DOS CORTICOESTEROIDES NA DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA
CRÓNICA*

Tiago Emanuel da Silva Ferreira Madureira Batista

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Email: tiago.emanuel1999@gmail.com

Dra. Cidália Maria Regino Rodrigues

Assistente Convidada de Pneumologia 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

Resumo.....	4
Palavras-chave	5
Abstract	6
Keywords.....	7
Lista de tabelas e figuras	8
Lista de acrónimos	9
Introdução	10
Metodologia	14
Discussão.....	15
<i>Tratamento da DPOC</i>	15
ICS em monoterapia	16
ICS em combinação com broncodilatadores de longa duração	17
Terapêutica tripla (LABA/LAMA/ICS).....	18
<i>O papel da contagem de eosinófilos no sangue</i>	20
<i>Efeitos adversos dos ICS</i>	22
<i>Suspensão dos ICS</i>	23
Conclusão	25
Agradecimentos	26
Referências	27

Resumo

A doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) é uma doença comum, prevenível e tratável caracterizada por uma limitação contínua do fluxo aéreo causada pela existência de anormalidades das vias respiratórias ou alveolares. A abordagem ao doente com DPOC deve ter em conta vários elementos de modo a prever o impacto da mesma no status funcional e no risco de eventos futuros (por exemplo, exacerbações). O principal objetivo do tratamento da DPOC é de reduzir o risco e mortalidade ao prevenir e tratar exacerbações, prevenindo também a progressão da doença. Para além do tratamento farmacológico, estão preconizadas outras recomendações como por exemplo a redução/evicção da exposição aos principais fatores risco, nomeadamente o tabaco, atividade física regular e eventual inclusão em programas de reabilitação respiratória. Relativamente à terapêutica farmacológica, esta é usada para reduzir sintomas, reduzir a frequência e severidade das exacerbações. Para o efeito, estão disponíveis diversas classes de medicamentos, nomeadamente broncodilatadores de longa e curta duração e corticosteroides inalados (ICS). A presença de um número aumentado de células inflamatórias nas biópsias das vias aéreas, incluído neutrófilos, macrófagos e linfócitos T, nos pulmões dos fumadores (suscetíveis ao desenvolvimento da DPOC) parece envolver-se diretamente com o tecido alveolar, o que promove uma limitação do fluxo aéreo. Esta informação, em conjunto com o facto dos ICS serem eficazes no tratamento da asma, encorajou o uso dos ICS na DPOC. Atualmente sabe-se que os eosinófilos desempenham um papel muito importante. Daí o pensamento, relativamente ao uso de ICS na DPOC e a medição dos eosinófilos no sangue de modo a perceber que doentes beneficiam desta terapêutica. Em monoterapia, os ICS não parecem demonstrar qualquer tipo de benefício. Existe atividade sinérgica entre as duas classes de fármacos – ICSs e LABAs. Em doentes com DPOC moderada a grave e com exacerbações, um ICS combinado com um LABA é mais eficaz do que apenas um ICS em monoterapia. O uso de terapêutica dupla com LABA/ICS inevitavelmente evolui para terapêutica tripla com o passar do tempo, contudo esta modificação pode ocorrer através de diversas abordagens terapêuticas e mostra uma sobre utilização de terapêutica tripla que por vezes não segue as recomendações. O uso destes corticosteroides inalados não está preconizado em doentes com contagens de eosinófilos inferiores a 100 células por microlitro. O uso prolongado destes fármacos leva ao desenvolvimento de inúmeros efeitos adversos. Os resultados dos diferentes estudos que abordam a suspensão dos ICS são díspares no que toca à função pulmonar, sintomas e exacerbações. A utilização de ICSs na DPOC continua a ser um tema bastante debatido e que merece especial atenção.

Palavras-chave

DPOC; Tratamento; Corticoesteroides; Corticoesteroides Inalados.

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a common, preventable and treatable disease characterized by a continuous limitation of airflow caused by abnormalities of the respiratory or alveolar passages. The approach to the patient with COPD should take into account several elements in order to predict its impact on functional status and future event risk (e.g. exacerbations). The main objective of COPD treatment is to reduce risk and mortality by preventing and treating exacerbations, and also preventing disease progression. In addition to pharmacological treatment, other recommendations are also proposed, such as reducing/avoiding exposure to main risk factors, particularly tobacco, regular physical activity and possible inclusion in respiratory rehabilitation programs. Regarding pharmacological therapy, it is used to reduce symptoms, reduce the frequency and severity of exacerbations. For this purpose, several classes of drugs are available, including long- and short-acting bronchodilators, inhaled corticosteroids (ICS). The presence of an increased number of inflammatory cells in airway biopsies, including neutrophils, macrophages and T-lymphocytes, in the lungs of smokers (susceptible to developing COPD) appears to be directly involved with alveolar tissue, which promotes airflow limitation. This information, together with the fact that ICSs are effective in treating asthma, encouraged the use of ICSs in COPD. Currently, it is known that eosinophils play a very important role. Hence, the thinking, regarding the use of ICS in COPD and measuring eosinophils in blood in order to understand which patients benefit from this therapy. In monotherapy, ICSs do not seem to show any type of benefit. There is synergistic activity between the two classes of drugs - ICSs and LABAs. In patients with moderate to severe COPD and exacerbations, an ICS combined with a LABA is more effective than just an ICS in monotherapy. The use of dual therapy with LABA/ICS inevitably evolves into triple therapy over time, however, this modification can occur through various therapeutic approaches and shows an overuse of triple therapy that sometimes does not follow recommendations. The use of these inhaled corticosteroids is not recommended in patients with eosinophil counts lower than 100 cells per microliter. Prolonged use of these drugs leads to the development of numerous side effects. The results of the different studies that address the suspension of ICSs are disparate in terms of lung function, symptoms and exacerbations. The use of ICSs in COPD is still a matter of debate and the decision to use them should be individualized, based on the patient's specific characteristics and the results of the eosinophil count.

Keywords

COPD; Treatment; Corticosteroids; ICS.

Lista de tabelas e figuras

Tabela 1 – Classificação da severidade da limitação do fluxo aéreo, página 12

Figura 1 – Ferramenta de avaliação ABCD, página 12

Figura 2 – Fatores a considerar antes de iniciar tratamento com ICS, página 21

Figura 3 – Recomendações para suspensão ICS, página 24

Lista de acrónimos

DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica

ICS – Corticoesteroides Inalados

GOLD – *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*

FEV1 – Volume Expiratório Máximo no 1.º segundo

FVC - Capacidade Vital Forçada

mMRC – *Modified British Medical Research Council*

CAT – *COPD Assessment Test*

LABA – Broncodilatador Beta Agonista de Longa Duração

LAMA – Broncodilatador Anti Muscarínico de Longa Duração

SABA – Broncodilatador Beta Agonista de Curta Duração

SAMA – Broncodilatador Anti Muscarínico de Curta Duração

TT – Terapêutica Tripla

Introdução

Segundo as *guidelines* GOLD publicadas em 2022, a doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) é definida como sendo uma patologia comum, prevenível e tratável caracterizada por uma limitação contínua do fluxo aéreo causada pela existência de anormalidades das vias respiratórias ou alveolares, que normalmente sucede a exposição a agentes nocivos ou gases e influenciada por fatores do próprio indivíduo (1).

Definições antigas da doença enfatizaram os termos “enfisema” e “bronquite crónica” que na atualidade caíram em desuso (1,2). O enfisema pulmonar, ou a destruição das paredes alveolares e dos capilares pulmonares necessários para que ocorram as trocas gasosas (3), descreve apenas uma das muitas anormalidades presentes nos doentes com DPOC (1). A bronquite crónica, tosse produtiva presente durante pelo menos 3 meses em dois anos consecutivos (3), encontra-se apenas numa minoria dos doentes, mesmo sendo um termo com significado clínico significativo (1).

Em 2017, 544.9 milhões de pessoas sofriam de uma doença pulmonar crónica e foi, neste mesmo ano, a terceira maior causa de mortalidade, sendo que 55% destes casos foram atribuídos à DPOC (4,5).

A prevalência da doença pulmonar crónica é expectável que cresça até 2030, sendo uma das razões o envelhecimento da população (6). Segundo a Sociedade Portuguesa de Pneumologia, em indivíduos com idade superior a 40 anos a prevalência desta doença é de 14% (7). De acordo com o Observatório Nacional das Doenças Respiratórias, em 2018 a DPOC foi responsável por 2834 óbitos em Portugal, 2,5% do total da mortalidade (8).

Mesmo sendo uma doença com elevada mortalidade, a DPOC continua a ser subdiagnosticada uma vez que os doentes apenas se dirigem aos serviços de saúde em fases avançadas da doença e consequentemente subtratada (9).

A doença pulmonar obstrutiva crónica é comumente associada ao tabagismo que é o maior e mais bem estudado fator de risco desta patologia (1,5), mas não fumadores podem desenvolver a doença apresentando, normalmente, menos sintomas, doença mais moderada e menos inflamação sistémica (1,10). A acrescentar também que alguns destes não fumadores poderão ter sido expostos a fumo passivo, incluindo tabagismo passivo (nomeadamente parceiros fumadores) ou em consequência de exposição a fumos domiciliários e/ou ocupacionais (por exemplo, biomassas ou queimadas). Desta maneira, vários outros fatores de risco foram evidenciados como por exemplo o sexo, outros agentes nocivos, a idade e classe socioeconómica (1). Fatores estes que interagindo uns com os outros podem aumentar o risco de desenvolvimento da doença.

A fisiopatologia da doença ainda não está bem compreendida, contudo pensa-se que, para além de uma componente genética importante (1), esta se desenvolve devido à exposição crónica a agentes nocivos (nomeadamente tabaco) que faz com que exista um recrutamento de células inflamatórias e imunológicas nas vias áreas de grande e pequeno calibre (1) libertando proteinases que danificam a matriz extracelular levando a uma morte celular estrutural (3). Este dano e destruição, por sua vez, origina um reparo desordenado da elastina e de outros componentes da matriz (3).

A definição clássica de DPOC compreende uma redução persistente no volume expiratório forçado. Ocorre obstrução do fluxo aéreo, hiperinsuflação e distúrbios nas trocas gasosas.(3) A obstrução do fluxo aéreo é determinada pela espirometria. Os parâmetros avaliados neste exame são o volume expiratório máximo no primeiro segundo e a capacidade vital forçada. Doentes com DPOC apresentam uma redução crónica no ratio FEV1/ FVC, inferior a 70%.

Os sintomas mais comuns em doentes com DPOC são a tosse, expectoração e dispneia de esforço (3,11). Adicionalmente, doentes que apresentem estes sintomas e com exposição a fatores de risco devem ser submetidos a espirometria com prova de broncodilatação (1,3,11). Feito o diagnóstico, segundo as GOLD, a abordagem do doente deverá ter conta o grau de obstrução do fluxo aéreo, severidade dos sintomas ou status funcional do doente (avaliado pelo mMRC e CAT) e historial/ risco de exacerbações.

É proposto o modelo ABCD de modo a integrar e a combinar a abordagem sintomática do doente com a classificação feita com ajuda da espirometria e com o risco de exacerbações (1).

De acordo com as recomendações GOLD 2022 a abordagem ao doente com DPOC deve ter em conta vários elementos de modo a prever o impacto da mesma no status funcional e no risco de eventos futuros (por exemplo, exacerbações). Para tal, deve-se ter em consideração a presença e gravidade das alterações na espirometria, o tipo e extensão dos sintomas no momento da avaliação, assim como o historial de exacerbações. (1,3,11)

A classificação da severidade da obstrução do fluxo aéreo (tabela 1) compreende diferentes graus, baseada no valor de FEV1 pós broncodilatação.

Tabela 1 – Classificação da severidade da limitação do fluxo aéreo

CLASSIFICAÇÃO DA SEVERIDADE DA OBSTRUÇÃO DO FLUXO AÉRO NA DPOC (FEV1 PÓS BRONCODILATADOR) (EM DOENTES COM FEV1/FVC < 0,70)

GOLD 1:	LIGEIRA	FEV1 ≥ 80%
GOLD 2:	MODERADA	50% ≤ FEV1 < 80%
GOLD 3:	SEVERA	30% ≤ FEV1 < 50%
GOLD 4:	MUITO SEVERA	FEV1 < 30%

Classificação da severidade da limitação do fluxo aéreo na DPOC, adaptado GOLD 2022 (1)

Para a avaliação da gravidade dos sintomas são alitrados dois modelos, que são os mais comumente utilizados: o mMRC (*Modified British Medical Research Council Questionnaire*) e o CAT (*COPD Assessment Test*) (1).

A formulação de um modelo integrado de avaliação do doente com DPOC que conjuga a limitação do fluxo aéreo e a sua gravidade, os sintomas e historial de exacerbações moderadas ou graves é essencial para o diagnóstico, prognóstico e para a abordagem terapêutica (1). Este novo modelo (Fig. 1) vem substituir o modelo proposto pelas GOLD 2011 devido às suas limitações.

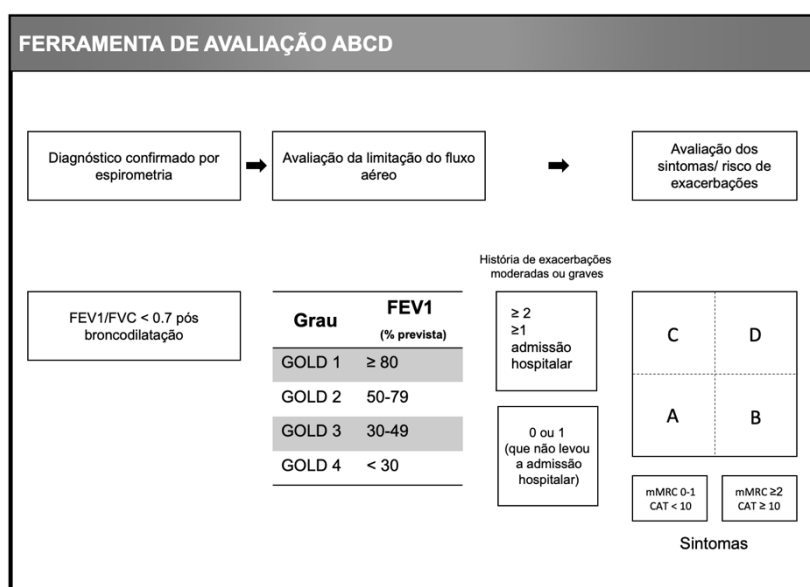


Figura 1 - Ferramenta de avaliação ABCD, adaptado GOLD 2022 (1)

Os dois grandes objetivos do tratamento da DPOC são aliviar sintomas (sintomas respiratórios, aumentar a tolerância à atividade física e aumentar o status funcional) e diminuir o risco futuro (reduzir mortalidade e exacerbações) (3). Cessação tabágica, reabilitação respiratória, oxigenoterapia para doentes hipoxémicos crônicos e cirurgia de redução de volume pulmonar para doentes selecionados com enfisema são algumas das intervenções que podem aumentar a sobrevida. (3).

Relativamente à terapêutica farmacológica, esta também é usada para diminuir sintomas, reduzir frequência e severidade das exacerbações. (1) O uso de broncodilatadores é o pilar do tratamento farmacológico, nomeadamente o uso de broncodilatadores beta-2-agonistas e anti muscarínicos. Neste grupo encontramos os broncodilatadores de longa duração beta2-agonistas (LABA) e os anti muscarínicos (LAMA), assim como os broncodilatadores de curta duração beta2-agonistas (SABA) e os anti muscarínicos (SAMA) (1). Estes medicamentos podem ser usados em conjunto ou em monoterapia. Adicionalmente, as metilxantinas são um grupo de fármacos cujo seu uso ainda é controverso. Por fim, e o foco deste trabalho, o uso de corticosteroides, com especial realce nos corticosteroides inalados (ICS). A monoterapia com ICS não está recomendada na DPOC. Em associação com broncodilatadores é um tema muito debatido e o seu uso tem de ser ponderado.

O objetivo deste trabalho é de esclarecer o papel dos ICS na DPOC, em que doentes está indicado o seu uso, assim como o risco e benefício da sua utilização.

Metodologia

Na realização desta revisão narrativa foi efetuada uma abrangente pesquisa e leitura de artigos que se encontravam nas bases de dados MEDLINE, ClinicalKey e PUBMED.

Foram utilizadas as seguintes palavras-chave: DPOC; Tratamento; Corticosteroides; Corticosteroides Inalados.

Depois de uma primeira leitura dos resumos de vários artigos e estabelecida a sua pertinência, a seleção destes teve por base o ano de publicação, sendo preferencialmente selecionados aqueles entre os anos 2010 e 2022. Contudo, artigos mais antigos foram incorporados na realização deste trabalho devido à sua relevância científica sentida nos dias de hoje. Adicionalmente, foram incluídos artigos que constavam nas referências de outros artigos inicialmente escolhidos, nomeadamente das *guidelines* GOLD 2022. Por último, foram utilizados artigos de língua inglesa, assim como de língua portuguesa.

Discussão

Tratamento da DPOC

O principal objetivo do tratamento da DPOC é de reduzir o risco e mortalidade ao prevenir e tratar exacerbações, prevenindo também a progressão da doença (11). Para além do tratamento farmacológico, estão preconizadas outras recomendações. A redução/evicção da exposição aos principais fatores risco, nomeadamente o tabaco, é chave para o tratamento. A cessação tabágica tem a maior capacidade para influenciar a história natural da doença (1). Adicionalmente, a imunização do doente através da vacinação, com principal realce para a vacina contra a Influenza, reduz seriamente a gravidade da doença e também diminui a mortalidade (1). Anexamente, mudanças no estilo de vida como uma boa alimentação e realização de exercício físico também são práticas que devem ser encorajadas aos doentes.

Relativamente à terapêutica farmacológica, esta é usada para reduzir sintomas, reduzir a frequência e severidade das exacerbações (1). Para o efeito, estão disponíveis diversas classes de medicamentos: broncodilatadores de longa e curta duração, corticosteroides inalados e orais, inibidores da fosfodiesterase 4, metilxantinas, agentes mucolíticos e antibióticos (1). Os mais utilizados no contexto desta doença são os broncodilatadores de longa e curta duração e os corticoides inalados.

Os broncodilatadores atuam alterando o tónus do músculo liso das vias aéreas. Temos dois grandes grupos de broncodilatadores: os agonistas beta 2 e os anti muscarínicos. Relativamente aos agonistas beta 2, o seu principal mecanismo de ação é o relaxamento do musculo brônquico liso. Os recetores beta 2 são estimulados o que aumenta o AMP cíclico, produzindo adicionalmente um antagonismo funcional à broncoconstrição (1). Nesta classe encontramos duas entidades, os agonistas beta 2 de longa duração (LABA) e os de curta duração (SABA). Os LABAs (Salmeterol, Formeterol, Indacaterol e Vilanterol) mostram uma duração de 12 ou mais horas, enquanto os SABAs (Salbutamol) mostram uma duração de 4 a 6 horas. Os principais efeitos adversos são o tremor e taquicardia (3). Relativamente aos anti muscarínicos, estes bloqueiam os efeitos broncoconstritores da acetilcolina nos recetores muscarínicos M3 que são expressos no músculo liso das vias respiratórias (1,12). Os LAMAs (Tiotropium, Aclidinio, Glicopirronium e Umeclidinio) ligam-se por mais tempo aos recetores muscarínicos M3 o que prolonga o tempo de duração da broncodilatação, ao contrário dos SAMAs (Ipatropio) (12). OS principais efeitos adversos dos broncodilatadores anti muscarínicos são minor, sendo o mais comum a boca seca (3).

Foi demonstrado que em monoterapia, um SAMA fornece melhores benefícios que um SABA no que toca a função pulmonar e status funcional. (13). Adicionalmente, o tratamento com LAMAs, em comparação com LABAs, apresenta uma maior eficácia no que toca ao controlo de exacerbações (14).

A terapia broncodilatadora combinada aumenta o grau de broncodilatação com menos efeitos adversos em comparação com o aumento da dose de apenas um dos medicamentos (15).

Quanto aos corticosteroides inalados (ICS), estes agentes anti inflamatórios, atualmente, têm como objetivo diminuir exacerbações (1,3). Por de trás da fisiopatologia da DPOC encontramos, adicionalmente às modificações estruturais, o mecanismo inflamatório subjacente (16).

A presença de um número aumentado de células inflamatórias nas biópsias das vias aéreas, incluído neutrófilos, macrófagos e linfócitos T, nos pulmões dos fumadores (suscetíveis ao desenvolvimento da DPOC) parece envolver-se diretamente com o tecido alveolar, o que promove uma limitação do fluxo aéreo (17,18). Esta informação, em conjunto com o facto dos ICS serem eficazes no tratamento da asma, encorajou o uso dos ICS na DPOC (17).

Atualmente sabe-se que os eosinófilos desempenham um papel muito importante no padrão inflamatório da doença (19). Daí o pensamento, também, relativamente ao uso de ICS na DPOC. Contudo o papel dos corticosteroides nesta doença é mais limitado do que na asma (20).

ICS em monoterapia

Em monoterapia, estes agentes não parecem demonstrar nenhum tipo de modificação no que toca ao declínio do FEV1 ou mortalidade, não constatando qualquer tipo de benefício (21).

É de notar que as GOLD não recomendam o uso a longo prazo de ICS em monoterapia (evidência A) (1).

No estudo TORCH foi demonstrado um aumento da mortalidade em doentes que usavam ICS em monoterapia, nomeadamente propionato de fluticasona, em comparação com o placebo e com aqueles que estavam a ser medicados com salmeterol e propionato de fluticasona (22).

O estudo SUMMIT, em contraste, não demonstrou o aumento da mortalidade em doentes com DPOC e risco cardiovascular aumentado que usavam furoato de fluticasona em

monoterapia (23). Nestes doentes pareceu também haver uma redução do declínio do FEV1 (23,24).

As exacerbações moderadas e graves, em doentes com DPOC e risco cardiovascular aumentado diminuíram com o uso de furoato de fluticasona em monoterapia e não pareceu haver um aumento do risco de pneumonia no grupo de doentes medicados somente com ICS (5%) em comparação com o grupo de placebo (6%) (24).

ICS em combinação com broncodilatadores de longa duração

Foi demonstrado que existe atividade sinérgica entre as duas classes de fármacos – ICSs e LABAs. Um dos mecanismos de ação celular dos ICS é de translocar os recetores dos glicocorticoides do citoplasma para o núcleo. Esta ação é aumentada pela presença dos agonistas beta e causa um efeito anti-inflamatório superior ao dos fármacos utilizados em monoterapia (25). Para além disso, os ICS ativam os genes dos recetores beta para produzir mais recetores, o que aumenta ainda mais o efeito broncodilatador dos LABAs (26).

Em doentes com DPOC moderada a grave e com exacerbações, um ICS combinado com um LABA é mais eficaz do que apenas um ICS em monoterapia, no que toca a melhoria função pulmonar e diminuição das exacerbações, segundo a revisão Cochrane (27). Contudo, no que toca à comparação entre o uso de ICS combinado com LABA e o uso de um LABA em monoterapia, entramos em território cinzento, uma vez os estudos não demonstram uma superioridade desta terapêutica dupla relativamente à prevenção das exacerbações (28). Contudo, denotou-se uma melhoria na qualidade de vida e do FEV1 em doentes com terapêutica dupla com um ICS e LABA (28).

No estudo randomizado TORCH, comparou-se a terapia dupla com propionato de fluticasona mais salmeterol, assim como a monoterapia de ambos juntamente com um grupo placebo durante 3 anos. O risco de morte reduziu 17,5 % com a combinação ICS/LABA em comparação com o placebo (17,22). Também reduziu em 25 % o risco de exacerbações em comparação com o placebo e houve melhoria do FEV1 em comparação tanto com o placebo como com a monoterapia de ambos os fármacos (22).

No *The Salford Lung Study*, um estudo randomizado controlado, foram recrutados doentes com mais de 40 anos, com diagnóstico clínico de DPOC e que tiveram uma ou mais exacerbações nos últimos 3 anos. Neste estudo foi demonstrado que a taxa de exacerbações moderadas a graves em doentes no grupo de controlo, que estava a fazer terapia de manutenção com inaladores instituída previamente, era de 1,9 exacerbações por ano enquanto que no grupo de doentes que foram medicados com furoato de fluticasona e

vilanterol o número de exacerbações foi de 1,74 o que demonstra uma diminuição de 8.4% da taxa de exacerbações (29). Também foi demonstrado que os doentes medicados com ICS mais LABA não apresentaram maior risco de desenvolver efeitos secundários.

As GOLD preconizam como evidência A o facto de um ICS em combinação com um LABA é mais eficaz que do que os componentes individuais no que toca à melhoria da função pulmonar e diminuição das exacerbações em doentes com exacerbações e DPOC moderada a grave (1). Adicionalmente, também é evidência A a recomendação de uso de ICS a longo prazo em terapêutica dupla com um LABA em doentes com historial de exacerbações e que previamente estavam a ser tratados com broncodilatadores de longa duração (1).

Terapêutica tripla (LABA/LAMA/ICS)

O uso de terapêutica dupla com LABA/ICS inevitavelmente evolui para terapêutica tripla com o passar do tempo, contudo esta modificação pode ocorrer através de diversas abordagens terapêuticas e mostra uma sobre utilização de terapêutica tripla que por vezes não segue as recomendações (30).

Num estudo randomizado, IMPACT, que envolveu 10,355 doentes com DPOC foi demonstrado que a taxa de exacerbações graves foi inferior em doentes em terapêutica tripla com um LAMA/LABA/ICS em comparação com a terapêutica dupla com LABA/ICS ou LABA/LAMA (31). Adicionalmente a terapêutica tripla diminui a taxa de hospitalizações por DPOC (31). Para além da comprovada diminuição da taxa de exacerbações moderadas a graves, a terapêutica tripla também demonstrou melhorar a função pulmonar, assim como a qualidade de vida dos doentes em comparação com a terapêutica dupla (32).

Um outro estudo randomizado, TRIBUTE, realizado em 17 países entre 2015 e 2017 concluiu que em doentes com DPOC, sintomáticos, com limitação grave ou severa do fluxo aéreo e com historial de exacerbações, a terapêutica tripla reduziu significativamente a taxa de exacerbações graves a severas em comparação com a terapêutica dupla com LAMA/LABA, sem aumentar o risco de pneumonia (33).

O estudo TRILOGY também evidenciou uma diminuição de 23% no número de exacerbações em doentes com diagnóstico de DPOC, com FEV1 pós broncodilatação de 50%, pelo menos uma exacerbação moderada a grave nos últimos 12 meses, um CAT de pelo menos 10 e que estavam a realizar terapêutica tripla com um LABA/LABA/ICS, nomeadamente dipropionato de betametasona/ fumarato de formoterol/ brometo de glicopirrónio, em comparação com doentes em terapêutica dupla com uma associação LABA/ICS (34).

No estudo TRINITY comparou-se o tratamento com terapêutica tripla fixa LABA/LAMA/ICS - fumarato de formoterol/ brometo de glicopirrônio/ dipropionato de betametasona – com o tratamento com tiotropium em monoterapia e com terapêutica tripla aberta com dipropionato de betametasona/ fumarato de formoterol mais tiotropium. Concluiu-se que a terapêutica tripla fixa em comparação com o tiotropium tinha benefícios clínicos em doentes com DPOC sintomática, FEV1 inferior a 50% e historial de exacerbações (35).

O estudo KRONOS pretendeu comparar a eficácia da terapêutica tripla com a terapêutica dupla correspondente em doentes sintomáticos com DPOC moderada a grave, sem a obrigatoriedade de estes doentes apresentarem historial de exacerbações (36). Foi demonstrado que a TT foi eficaz, bem tolerada e que poderia ser uma alternativa melhor à terapêutica dupla para doentes sintomáticos com DPOC moderada a grave (36). Também, a incidência de pneumonia foi semelhante nos dois grupos (36)

Relativamente ao uso de budesonide/formoterol mais tiotropium versus apenas tiotropium em monoterapia, foi demonstrando que a combinação dos 3 fármacos fornece uma melhoria mais rápida, assim como uma melhoria do estado geral do doente e também reduz a gravidade das exacerbações (37).

As GOLD preconizam como evidência A o facto de a terapêutica tripla com LABA/LAMA/ICS melhorar a função pulmonar, sintomas e estado geral do doente e reduzir exacerbações em comparação com terapêutica com LABA/ICS, LAMA/LABA ou LAMA em monoterapia (1,38–45). Adicionalmente, segundo as GOLD, em doentes com terapêutica dupla com LABA/ICS que continuam a ter exacerbações devem escalar para TT adicionando um LAMA (1).

O papel da contagem de eosinófilos no sangue

Um elevado número de estudos demonstrou que a contagem de eosinófilos no sangue apresenta um fator preditivo da magnitude do efeito dos ICS (adicionado a uma terapia com broncodilatadores) em prevenir exacerbações (1,33,35,46–49).

Existe uma relação contínua entre o número de eosinófilos no sangue e o efeito dos ICS. Em doentes com uma baixa contagem de eosinófilos, os ICS apresentam nenhum ou baixo efeito (1).

O estudo IMPACT demonstrou que a taxa anual de exacerbações em doentes com DPOC moderada a grave era menor em indivíduos que estavam sob terapêutica tripla com furoato de fluticasona (ICS), umeclidínio (LAMA) e vilanterol (LABA) do que em indivíduos sob terapêutica dupla com LABA/LAMA ou ICS/LABA independentemente da contagem de eosinófilos no sangue. Contudo, verificou-se uma maior redução na taxa de exacerbações em doentes com níveis de eosinófilos no sangue de pelo menos 150 células/ μ l. Neste último grupo de doentes, a taxa anual de exacerbações moderadas a graves foi de 0,95 com terapêutica tripla, 1,08 com furoato de fluticasona/vilanterol e 1,39 com umeclidínio/vilanterol (46).

Foi também realizada uma análise *post hoc* de três estudos randomizados relacionados com o uso de budesonide/formoterol (ICS/LABA) em doentes com DPOC com historial de exacerbações e contagem de eosinófilos no sangue realizada. Neste estudo com 4528 doentes demonstrou-se que numa contagem de eosinófilos superior a 100 células/ μ l existe um benefício terapêutico significativo no que toca a redução de exacerbações com o uso de LABA/ICS em comparação com o LABA em monoterapia. Outra conclusão deste estudo foi que o tratamento com budesonide/formoterol atenua as exacerbações independentemente da contagem de eosinófilos no sangue (47).

Adicionalmente a esta informação, outros estudos comprovaram que uma contagem baixa de eosinófilos no sangue está associada a uma maior presença de protobactérias (1,49–52) e aumenta o risco de infeções bacterianas e pneumonia (1,53).

O limite de uma contagem de eosinófilos no sangue superior ou igual a 300 células por microlitro ajuda a identificar doentes com maior probabilidade de terem uma boa resposta ao tratamento com ICS (1). De realçar que as *guidelines* GOLD referem que este limite de < 100 células/ μ l e \geq 300 células/ μ l deve ser compreendido como estimativa que podem prever o benefício do tratamento e não como valores exatos de *cutoff* (1).

O estudo FLAME, assim como o TRIBUTE, concluíram que o tratamento com ICS (LABA/ICS e LABA/LAMA/ICS em comparação com LABA/LAMA) é mais eficaz em doentes com risco de exacerbações alto (33,54). Dito isto, a contagem de eosinófilos no sangue para prever o efeito do ICS deve sempre ser combinada com a avaliação clínica do risco das exacerbações (1). Segundo as *guidelines* GOLD existem vários fatores a considerar antes do início da terapêutica com ICS em conjunto com LABA ou LABA/LAMA (Fig.2).

FATORES A CONSIDERAR ANTES DE INICIAR TRATAMENTO COM ICS		
Fatores a considerar antes de iniciar tratamento com ICS em combinação com 1 ou 2 broncodilatadores de longa duração		
Grande evidência	Considerar usar	Não usar
<ul style="list-style-type: none"> História de hospitalizações por exacerbações da DPOC; 2 ou mais exacerbações moderadas da DPOC Eosinófilos no sangue ≥ 300 células por microlitro História de asma 	<ul style="list-style-type: none"> 1 exacerbação moderada DPOC Eosinófilos no sangue ≥ 100 células por microlitro e < 300 	<ul style="list-style-type: none"> Eventos de pneumonia repetitivos Eosinófilos no sangue < 100 células por microlitro História de infeções por micobactérias

Figura 2 - Fatores a considerar antes de iniciar tratamento com ICS, adaptado GOLD 2022 (1)

Existem resultados divergentes no que toca à possibilidade de a contagem de eosinófilos no sangue prever exacerbações futuras. O estudo de coorte CHAIN conclui que a contagem de eosinófilos no sangue de 300 células ou mais por microlitro, cujo valor persiste durante 2 anos, não é um fator de risco para exacerbações da DPOC. Por outro lado, uma contagem elevada de eosinófilos do sangue foi associada a uma melhor taxa de sobrevivência (55). Contrariamente, o *The Copenhagen General Population Study* demonstrou que em indivíduos da população geral com DPOC, o número aumentado de eosinófilos no sangue, superior a 340 células por microlitro, foi associado ao aumento do risco exacerbações graves (56). Outro estudo que analisou dois estudos independentes, COPDGene e o ECLIPSE, conclui que o risco de exacerbações aumenta com uma contagem elevada de eosinófilos no sangue, 300 células por microlitro (57).

Existe pouca evidência para se recomendar que a contagem de eosinófilos no sangue deve ser usada para prever o risco futuro de exacerbações (1).

O *The Kangbuk Samsung Health Study* concluiu que a contagem elevada de eosinófilos no sangue em adultos jovens sem DPOC está associado ao risco de se desenvolver esta doença, o que indica esta contagem de eosinófilos é um fator de risco independente para o desenvolvimento da mesma (58).

Efeitos adversos dos ICS

Como abordado anteriormente, os ICS são úteis para gerir exacerbações de doentes com DPOC grave quando combinados com broncodilatadores. No entanto, o uso destes corticosteroides inalados não está preconizado em doentes com contagens de eosinófilos inferiores a 100 células por microlitro (59,60). Ainda assim, estudos em diferentes países demonstraram o uso desadequado e excessivo em doentes com DPOC ligeira a moderada que não apresentam grande risco de exacerbações (61–63). Devido ao aumento da expectativa de vida, os doentes tendem a ser medicados durante mais tempo com ICSs o que futuramente poderá levar ao desenvolvimento de efeitos secundários associados aos mesmos.

Vários RCTs demonstraram que o uso prolongado de corticosteroides inalados está associado a um maior risco de se desenvolver candidíase orofaríngea, rouquidão e pneumonia (1,21), assim como diabetes (64), cataratas (65) e infeções micobacterianas não tuberculosas (66) e também tuberculose (67–69). Contudo, em estudos de longa duração não foi demonstrado nenhum efeito maior no que toca à perda de densidade mineral óssea ou risco de fratura aumentado (21).

Um outro estudo duplamente cego demonstrou que o risco de fratura e o risco de pneumonia aumentavam nos doentes em terapia com LABA/ICS em comparação com aqueles em monoterapia com LABA (70).

Também existem estudos que compararam o uso de diferentes ICSs e o risco associado com a pneumonia (71–73). Por exemplo, o estudo PATHOS demonstrou que doentes com terapêutica com fluticasona/formoterol tiveram mais episódios de pneumonia do que aqueles com terapêutica com budesonide/formoterol (71).

Os doentes que estão em maior risco de desenvolverem pneumonia são aqueles com IMC < 25kg/m², baixo grau de dispneia no mMRC, limitação grave do fluxo aéreo e historial de exacerbações (74,75). Em contrapartida, em doentes com DPOC moderada com ICS em monoterapia ou com LABA/ICS, o aumento do risco de pneumonia não foi evidente em comparação com o grupo de placebo (74,76).

Uma revisão sistemática que analisou 19 RCTs conclui que o uso de ICSs durante um espaço de tempo de um ano ou mais aumenta o risco de desenvolvimento de pneumonia em 41% (77).

Adicionalmente, independentemente do uso de ICSs, existe uma correlação entre a contagem de eosinófilos no sangue e o risco de se desenvolver pneumonia. A contagem de eosinófilos inferior a 2% aumenta este risco (78).

Relativamente à correlação entre o uso de ICSs e a diminuição da densidade mineral óssea e o aumento do risco de fratura, vários RCTs foram realizados, mas não demonstraram consenso (1,79–82).

Uma revisão sistemática concluiu que o risco de fratura e o risco de diabetes apenas aumenta significativamente caso seja instituída uma terapêutica em altas doses com ICSs (77).

Suspensão dos ICS

Os resultados dos diferentes estudos que abordam a suspensão dos ICS são díspares no que toca à função pulmonar, sintomas e exacerbações (1,83–88).

O estudo COSMIC concluiu que a suspensão da fluticasona em doentes com DPOC resulta na degradação da função pulmonar, aumenta o número de exacerbações ligeiras, agravamento da dispneia e diminuição da qualidade de vida. Em suma, a descontinuação dos ICS levou a uma detioração mesmo em doentes que continuam com LABA (85).

Um outro estudo demonstrou que a descontinuação de ICS depois de tratamento durante 30 meses em doentes com DPOC moderada a grave agrava a função pulmonar, a hiperresponsividade das vias aéreas e a qualidade de vida durante um seguimento de 5 anos (86).

Uma das razões para que os doentes piorem depois de suspenderem a terapêutica com ICS é o aumento do número de eosinófilos circulantes no sangue (1,89). Um estudo que examinou a suspensão de ICSs, em doentes também medicados com broncodilatadores, demonstrou uma diminuição do FEV1 assim como o aumento do número de exacerbações que se correlacionava com uma contagem de eosinófilos no sangue ≥ 300 células/ μ l (1,90).

Segundo um estudo realizado pela *European Respiratory Society (ERS)*, a suspensão dos ICSs não aumenta a frequência das exacerbações nem resulta em mudanças clínicas significativas, como por exemplo aumento dos sintomas ou agravamento da função pulmonar (88). Segundo as *guidelines* da *ERS*, doentes em terapêutica com ICS devem ser avaliados de acordo a frequência de exacerbações e hospitalizações, assim como com a contagem de eosinófilos no sangue, (Fig. 3) (88). As recomendações para a suspensão dos ICSs são as seguinte: : doentes com contagem de eosinófilos no sangue ≥ 300 células/ μ l, com ou sem história de exacerbações não suspender (recomendação forte, evidência moderada); doentes com DPOC sem história de exacerbações frequentes considerar a suspensão dos ICS (evidência moderada); se os ICS forem suspensos o doente deve ser medicado com um ou dois broncodilatadores (recomendação forte, evidência moderada) (88).

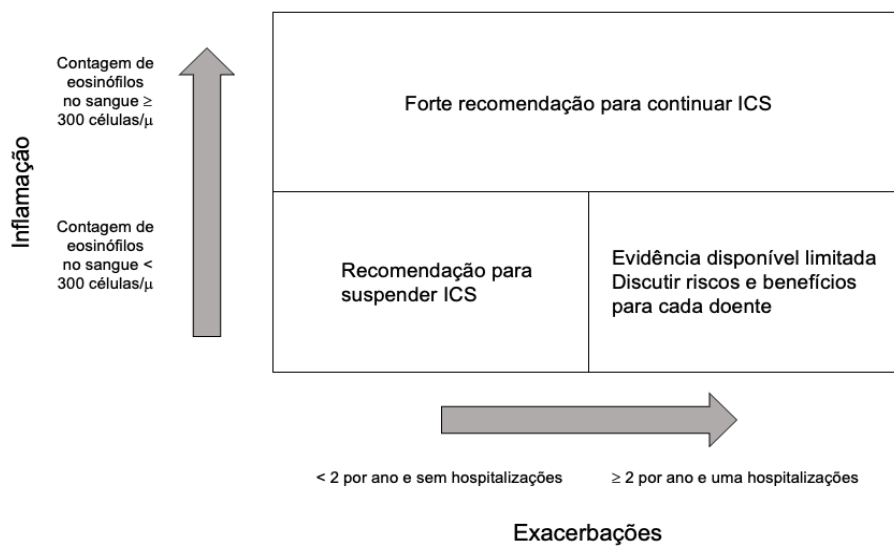


Figura 3 - Recomendações para suspensão ICS, adaptado ERS 2020 (88)

Conclusão

A doença pulmonar obstrutiva crônica é uma patologia bastante prevalente. A abordagem, acompanhamento e tratamento do doente com DPOC é deveras complexo. Mais concretamente, o seu tratamento farmacológico merece a devida importância visando a melhoria da qualidade de vida destes doentes, diminuir o número de exacerbações e atrasar a progressão da doença. Vários esforços têm sido feitos para perceber e melhorar o uso de os fármacos mais comumente usados no tratamento desta doença, nomeadamente broncodilatadores e corticosteroides. Em especial realce, a utilização dos ICSs carece de estudos randomizados e de protocolos específicos para que o seu uso excessivo não seja fomentado. A utilização destes fármacos deve ser personalizada e ponderada.

Analisando neste trabalho as diversas modalidades de tratamento com ICSs e as suas combinações com um ou dois broncodilatadores foi possível retirar algumas conclusões. Em primeiro lugar, os ICSs em monoterapia não parecem conferir nenhum tipo de benefício. É necessário ter em conta as idiosincrasias dos corticosteroides, como por exemplo os efeitos adversos dos mesmos e ter em atenção ao seu uso prolongado. Em segundo lugar, a evidência da terapêutica dupla com LABA/ICS em comparação com a terapêutica em monoterapia com um LABA demonstra que a primeira diminui o número de exacerbações e melhora a qualidade de vida dos doentes com DPOC moderada a grave. Relativamente à terapêutica tripla, a combinação LABA/LAMA/ICS parece melhorar a função pulmonar, diminuição do número de exacerbações e melhorar o estado geral do doente, quando comparada com a terapêutica dupla com LABA/LAMA ou LABA/ICS no doente com DPOC moderada a grave e exacerbado.

Contudo é necessário ter em conta diversos fatores antes de iniciarmos tratamento com estes fármacos, como por exemplo os seus efeitos adversos. Um aspeto muito importante é a contagem de eosinófilos do sangue. Desta maneira conseguimos identificar que doentes beneficiarão da introdução de um ICS no esquema terapêutico. A suspensão destes fármacos também carece de estudos, uma vez que estes demonstraram pontos de vista díspares.

Concluindo, a fisiopatologia inerente à DPOC suscita o interesse e apela logicamente ao uso de corticosteroides. No entanto, devido à heterogeneidade da doença é necessário ter em conta diversos fatores e personalizar a terapêutica de acordo com o doente que nos é apresentado. A utilização de ICSs na DPOC continua a ser um tema bastante debatido e que merece especial atenção. Perspetivando, no futuro esta classe de fármacos continuará a ter um papel no tratamento desta patologia.

Agradecimentos

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer à Dr. Cidália Rodrigues pela forma calorosa que abraçou este projeto e me guiou ao longo deste trabalho. Uma nota de apreço pela simpatia e conhecimento que me disponibilizou.

Em segundo lugar, um sincero obrigado ao Professor Doutor Carlos Robalo Cordeiro por ter aceitado este tema.

Ao meu irmão, pelo pragmatismo, orientação e carinho que me direcionou rumo ao meu objetivo.

Aos meus pais, pelo apoio inalcançável manifestado, não só na realização deste trabalho, mas ao longo do curso.

À Catarina.

Referências

1. 2022 GOLD Reports - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD [Internet]. [cited 2022 Sep 19]. Available from: <https://goldcopd.org/2022-gold-reports-2/>
2. Mannino DM. The Changing Definition and Perception of COPD. *Respir Care*. 2022 Jun 1;67(6):750–5.
3. Chronic Obstructive Pulmonary Disease | Harrison's Principles of Internal Medicine, 21e | AccessMedicine | McGraw Hill Medical [Internet]. [cited 2022 Sep 27]. Available from: <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=3095§ionid=265456497>
4. Soriano JB, Kendrick PJ, Paulson KR, Gupta V, Abrams EM, Adedoyin RA, et al. Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2022 Sep 20];8(6):585–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32526187/>
5. Christenson SA, Smith BM, Bafadhel M, Putcha N. Chronic obstructive pulmonary disease. *The Lancet*. 2022 Jun 11;399(10342):2227–42.
6. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*. 2006 Nov;3(11):2011–30.
7. Sociedade Portuguesa de Pneumologia - SPP [Internet]. [cited 2022 Sep 20]. Available from: <https://www.sppneumologia.pt/noticias/dpo-que-portugueses-desconhecem-doenca-que-e-uma-das-principais-causas-de-morte-no-nosso-pais>
8. Observatório Nacional das Doenças Respiratórias 2020 [Internet]. [cited 2022 Sep 21]. Available from: <https://www.fundacaoportuguesadopulmao.org/publicacoes/conteudos/observatorio-nacional-das-doencas-respiratorias-2020/>
9. Agusti AGN. COPD, a multicomponent disease: implications for management. *Respir Med*. 2005 Jun 1;99(6):670–82.
10. Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, Gudmundsson G, Welte T, Nizankowska-Mogilnicka E, et al. COPD in Never Smokers: Results From the Population-Based Burden of Obstructive Lung Disease Study. *Chest* [Internet]. 2011 [cited 2022 Sep 21];139(4):752. Available from: [/pmc/articles/PMC3168866/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21111111/)
11. Han MS MK, Lazarus FCCP FERS SC. 64 – COPD: Diagnosis and Management. *Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine*. 2022;870–889.e8.

12. Melani AS. Long-acting muscarinic antagonists. *Expert Rev Clin Pharmacol* [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2022 Nov 10];8(4):479–501. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26109098/>
13. Appleton S, Jones T, Poole P, Lasserson TJ, Adams R, Smith BJ, et al. Ipratropium bromide versus long-acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2006 May 5 [cited 2022 Nov 10];2006(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16856113/>
14. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, Schmidt H, Rutten-van Mülken MPMH, Beeh KM, et al. Tiotropium versus Salmeterol for the Prevention of Exacerbations of COPD. *New England Journal of Medicine*. 2011 Mar 24;364(12):1093–103.
15. Cazzola M, Molimard M. The scientific rationale for combining long-acting β 2-agonists and muscarinic antagonists in COPD. *Pulm Pharmacol Ther*. 2010 Aug;23(4):257–67.
16. Wang Y, Xu J, Meng Y, Adcock IM, Yao X. Role of inflammatory cells in airway remodeling in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* [Internet]. 2018 [cited 2022 Nov 15];13:3341. Available from: </pmc/articles/PMC6190811/>
17. Tashkin DP, Strange C. Inhaled corticosteroids for chronic obstructive pulmonary disease: What is their role in therapy? Vol. 13, *International Journal of COPD*. Dove Medical Press Ltd.; 2018. p. 2587–601.
18. Saetta M, Finkelstein R, Cosio MG. Morphological and cellular basis for airflow limitation in smokers. *European Respiratory Journal* [Internet]. 1994 Aug 1 [cited 2022 Nov 17];7(8):1505–15. Available from: <https://erj.ersjournals.com/content/7/8/1505>
19. Asano K, Ueki S, Tamari M, Imoto Y, Fujieda S, Taniguchi M. Adult-onset eosinophilic airway diseases. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020 Dec 1;75(12):3087–99.
20. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, FitzGerald M, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *European Respiratory Journal*. 2008;31(1):143–78.
21. Yang IA, Clarke MS, Sim EH, Fong KM. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 7(7): CD002991. - Pesquisa Google [Internet]. [cited 2022 Nov 10]. Available from: https://www.google.com/search?q=Yang+IA%2C+Clarke+MS%2C+Sim+EH%2C+Fong+KM.+Inhaled+corticosteroids+for+stable+chronic+obstructive+pulmonary+disease.+Cochrane+Database+Syst+Rev+2012%3B+7%287%29%3A+CD002991.&sxsrf=ALiCzsbJfTehcrnil2yPnV4NKPHfYoK2LA%3A1668101116700&ei=_DNtY76hKuKL9u8P54iDkAk&ved=0ahUKEwi-j4r0kKT7AhXihf0HHWfEAJIQ4dUDCA8&uact=5&oq=Yang+IA%2C+Clarke+MS%2C+Sim+EH%2C+Fong+KM.+Inhaled+corticosteroids+for+stable+chronic+obstructive+pul

monary+disease.+Cochrane+Database+Syst+Rev+2012%3B+7%287%29%3A+CD002991.&gs_lcp=Cgxnd3Mtd2l6LXNlcnAQAzIKCCMQrgIQsAMQJ0oECEEYAUoECEYYAFcKcVikCWcfEWgDcAB4AIABAIGBAJIBAJgBAKABAqABAcbgBACABAQ&scient=gws-wiz-serp

22. Calverley PMA, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and Fluticasone Propionate and Survival in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2007 Feb 22 [cited 2022 Nov 10];356(8):775–89. Available from: www.nejm.org
23. Vestbo J, Anderson JA, Brook RD, Calverley PMA, Celli BR, Crim C, et al. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): A double-blind randomised controlled trial. *The Lancet* [Internet]. 2016 Apr 30 [cited 2022 Nov 16];387(10030):1817–26. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673616300691/fulltext>
24. Calverley PMA, Anderson JA, Brook RD, Crim C, Gallot N, Kilbride S, et al. Fluticasone furoate, vilanterol, and lung function decline in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease and heightened cardiovascular risk. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2022 Nov 16];197(1):47–55. Available from: www.clinicaltrials.gov
25. Haque R, Hakim A, Moodley T, Torrego A, Essilfie-Quaye S, Jazrawi E, et al. Inhaled long-acting β_2 agonists enhance glucocorticoid receptor nuclear translocation and efficacy in sputum macrophages in COPD. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2013 Nov 1;132(5):1166–73.
26. Barnes PJ. Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-acting β_2 -agonists and corticosteroids. *European Respiratory Journal* [Internet]. 2002 Jan 1 [cited 2022 Nov 17];19(1):182–91. Available from: <https://erj.ersjournals.com/content/19/1/182>
27. Nannini LJ, Poole P, Milan SJ, Kesterton A. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus inhaled corticosteroids alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 8(8): CD006826. - Pesquisa Google [Internet]. [cited 2022 Nov 17]. Available from: [https://www.google.com/search?q=Nannini+LJ%2C+Poole+P%2C+Milan+SJ%2C+Kesterton+A.+Combined+corticosteroid+and+long-acting+beta\(2\)-agonist+in+one+inhaler+versus+inhaled+corticosteroids+alone+for+chronic+obstructive+pulmonary+disease.+Cochrane+Database+Syst+Rev+2013%3B+8\(8\)%3A+CD006826.&oq=Nannini+LJ%2C+Poole+P%2C+Milan+SJ%2C+Kesterton+A.+Combined+corticosteroid+and+long-acting+beta\(2\)-agonist+in+one+inhaler+versus+inhaled+corticosteroids+alone+for+chronic+obstructiv](https://www.google.com/search?q=Nannini+LJ%2C+Poole+P%2C+Milan+SJ%2C+Kesterton+A.+Combined+corticosteroid+and+long-acting+beta(2)-agonist+in+one+inhaler+versus+inhaled+corticosteroids+alone+for+chronic+obstructive+pulmonary+disease.+Cochrane+Database+Syst+Rev+2013%3B+8(8)%3A+CD006826.&oq=Nannini+LJ%2C+Poole+P%2C+Milan+SJ%2C+Kesterton+A.+Combined+corticosteroid+and+long-acting+beta(2)-agonist+in+one+inhaler+versus+inhaled+corticosteroids+alone+for+chronic+obstructiv)

- e+pulmonary+disease.+Cochrane+Database+Syst+Rev+2013%3B+8(8)%3A+CD006826.&aqs=chrome.0.69i59.1722j0j4&sourceid=chrome&ie=UTF-8
28. Nannini LJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta2-agonist in one inhaler versus long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2012 Sep 12 [cited 2022 Nov 17];2012(9). Available from: </pmc/articles/PMC4170910/>
 29. Vestbo J, Leather D, Diar Bakerly N, New J, Gibson JM, McCorkindale S, et al. Effectiveness of Fluticasone Furoate–Vilanterol for COPD in Clinical Practice. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2016 Sep 29 [cited 2022 Nov 17];375(13):1253–60. Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1608033>
 30. Brusselle G, Price D, Gruffydd-Jones K, Miravittles M, Keininger DL, Stewart R, et al. The inevitable drift to triple therapy in COPD: an analysis of prescribing pathways in the UK. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* [Internet]. 2015 [cited 2022 Nov 20];10(1):2207. Available from: </pmc/articles/PMC4621207/>
 31. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, Brooks J, Criner GJ, Day NC, et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2018 May 3 [cited 2022 Nov 21];378(18):1671–80. Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1713901>
 32. Zheng Y, Zhu J, Liu Y, Lai W, Lin C, Qiu K, et al. Triple therapy in the management of chronic obstructive pulmonary disease: Systematic review and meta-analysis. *The BMJ*. 2018;363.
 33. Papi A, Vestbo J, Fabbri L, Corradi M, Prunier H, Cohuet G, et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2018 Mar 17;391(10125):1076–84.
 34. Singh D, Papi A, Corradi M, Pavlišová I, Montagna I, Francisco C, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β 2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2016 Sep 3;388(10048):963–73.
 35. Vestbo J, Papi A, Corradi M, Blazhko V, Montagna I, Francisco C, 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. *The Lancet*. 2017 May 13;389(10082):1919–29.
 36. Ferguson GT, Rabe KF, Martinez FJ, Fabbri LM, Wang C, Ichinose M, 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* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2022 Nov 23];6(10):747–58. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S2213260018303278/fulltext>
37. Welte T, Miravittles M, Hernandez P, Eriksson G, Peterson S, Polanowski T, et al. Efficacy and Tolerability of Budesonide/Formoterol Added to Tiotropium in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. <https://doi.org/101164/rccm200904-0492OC> [Internet]. 2012 Dec 20 [cited 2022 Nov 21];180(8):741–50. Available from: www.clinicaltrials.gov
 38. Singh D, Papi A, Corradi M, Pavlišová I, Montagna I, Francisco C, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β 2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2016 Sep 3 [cited 2022 Nov 21];388(10048):963–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27598678/>
 39. Siler TM, Kerwin E, Singletary K, Brooks J, Church A. Efficacy and Safety of Umeclidinium Added to Fluticasone Propionate/Salmeterol in Patients with COPD: Results of Two Randomized, Double-Blind Studies. *COPD* [Internet]. 2016 Jan 2 [cited 2022 Nov 21];13(1):1–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26451734/>
 40. Lipson DA, Barnacle H, Birk R, Brealey N, Locantore N, Lomas DA, et al. FULFIL Trial: Once-Daily Triple Therapy for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2017 Aug 15 [cited 2022 Nov 21];196(4):438–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28375647/>
 41. Welte T, Miravittles M, Hernandez P, Eriksson G, Peterson S, Polanowski T, et al. Efficacy and Tolerability of Budesonide/Formoterol Added to Tiotropium in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. <https://doi.org/101164/rccm200904-0492OC> [Internet]. 2012 Dec 20 [cited 2022 Nov 21];180(8):741–50. Available from: www.clinicaltrials.gov
 42. Frith PA, Thompson PJ, Ratnavadivel R, Chang CL, Bremner P, Day P, et al. Glycopyrronium once-daily significantly improves lung function and health status when combined with salmeterol/fluticasone in patients with COPD: the GLISTEN study—a randomised controlled trial. *Thorax* [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2022 Nov 21];70(6):519–27. Available from: <https://thorax.bmj.com/content/70/6/519>
 43. Hanania NA, Crater GD, Morris AN, Emmett AH, O'Dell DM, Niewoehner DE. Benefits of adding fluticasone propionate/salmeterol to tiotropium in moderate to severe COPD. *Respir Med*. 2012 Jan 1;106(1):91–101.
 44. Jung KS, Park HY, Park SY, Kim SK, Kim YK, Shim JJ, et al. Comparison of tiotropium plus fluticasone propionate/salmeterol with tiotropium in COPD: A randomized controlled study. *Respir Med*. 2012 Mar 1;106(3):382–9.

45. Singh D, Brooks J, Hagan G, Cahn A, O'Connor BJ. Superiority of "triple" therapy with salmeterol/fluticasone propionate and tiotropium bromide versus individual components in moderate to severe COPD. *Thorax* [Internet]. 2008 Jul 1 [cited 2022 Nov 21];63(7):592–8. Available from: <https://thorax.bmj.com/content/63/7/592>
46. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, Brooks J, Criner GJ, Day NC, et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2018 May 3 [cited 2022 Nov 29];378(18):1671–80. Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1713901>
47. Bafadhel M, Peterson S, de Blas MA, Calverley PM, Rennard SI, Richter K, 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 Feb 1;6(2):117–26.
48. Siddiqui SH, Guasconi A, Vestbo J, Jones P, Agusti A, Paggiaro P, et al. Blood eosinophils: A biomarker of response to extrafine beclomethasone/formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2015 Aug 15 [cited 2022 Nov 29];192(4):523–5. Available from: </pmc/articles/PMC4595668/>
49. Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT, Barnes NC, Pavord ID. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2015 Jun 1;3(6):435–42.
50. Beech AS, Lea S, Kolsum U, Wang Z, Miller BE, Donaldson GC, et al. Bacteria and sputum inflammatory cell counts; a COPD cohort analysis. *Respir Res* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2022 Nov 29];21(1):1–13. Available from: <https://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12931-020-01552-4>
51. Dicker AJ, Huang JTJ, Lonergan M, Keir HR, Fong CJ, Tan B, et al. The sputum microbiome, airway inflammation, and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2021 Jan 1;147(1):158–67.
52. Wang Z, Locantore N, Haldar K, Ramsheh MY, Beech AS, Ma W, et al. Inflammatory endotype-associated airway microbiome in chronic obstructive pulmonary disease clinical stability and exacerbations: A multicohort longitudinal analysis. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2021 Jun 15 [cited 2022 Nov 29];203(12):1488–502. Available from: </pmc/articles/PMC8483235/>
53. Martinez-Garcia MA, Faner R, Oscullo G, de la Rosa D, Soler-Cataluña JJ, Ballester M, et al. Inhaled steroids, circulating eosinophils, chronic airway infection, and pneumonia risk in chronic obstructive pulmonary disease: A network analysis. *Am J*

- Respir Crit Care Med [Internet]. 2020 May 1 [cited 2022 Nov 29];201(9):1078–85.
Available from: www.atsjournals.org
54. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, Vestbo J, Roche N, Ayers RT, et al. Indacaterol–Glycopyrronium versus Salmeterol–Fluticasone for COPD. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2016 Jun 9 [cited 2022 Nov 30];374(23):2222–34.
Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1516385>
 55. Casanova C, Celli BR, de-Torres JP, Martínez-Gonzalez C, Cosio BG, Pinto-Plata V, et al. Prevalence of persistent blood eosinophilia: relation to outcomes in patients with COPD. *European Respiratory Journal* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2022 Nov 30];50(5). Available from: <https://erj.ersjournals.com/content/50/5/1701162>
 56. Vedel-Krogh S, Nielsen SF, Lange P, Vestbo J, Nordestgaard BG. Blood eosinophils and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: The copenhagen general population study. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2022 Nov 30];193(9):965–74. Available from: www.atsjournals.org
 57. Yun JH, Lamb A, Chase R, Singh D, Parker MM, Saferali A, et al. Blood eosinophil thresholds and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2022 Nov 30];141(6):2037. Available from: [/pmc/articles/PMC5994197/](http://pmc/articles/PMC5994197/)
 58. Park HY, Chang Y, Kang D, Hong YS, Zhao D, Ahn J, et al. Blood eosinophil counts and the development of obstructive lung disease: the Kangbuk Samsung Health Study. *European Respiratory Journal* [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2022 Nov 30];58(4). Available from: <https://erj.ersjournals.com/content/58/4/2003823>
 59. Pascoe S, Barnes N, Brusselle G, Compton C, Criner GJ, Dransfield MT, 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* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2022 Dec 19];7(9):745–56. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S2213260019301900/fulltext>
 60. Singh D, Bafadhel M, Brightling CE, Sciruba FC, Curtis JL, Martinez FJ, et al. Blood Eosinophil Counts in Clinical Trials for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2022 Dec 19];202(5):660–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32186896/>
 61. Barrecheguren M, Monteagudo M, Ferrer J, Borrell E, Llor C, Esquinas C, et al. Treatment patterns in COPD patients newly diagnosed in primary care. A population-based study. *Respir Med* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2022 Dec 19];111:47–53. Available from: <http://www.resmedjournal.com/article/S0954611115300950/fulltext>
 62. Casas A, de Oca MM, Menezes AMB, Wehrmeister FC, Varela MVL, Mendoza L, et al. Respiratory medication used in COPD patients from seven Latin American

- countries: the LASSYC study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* [Internet]. 2018 May 11 [cited 2022 Dec 19];13:1545. Available from: [/pmc/articles/PMC5955011/](#)
63. Koblizek V, Milenkovic B, Barczyk A, Tkacova R, Somfay A, Zykov K, et al. Phenotypes of COPD patients with a smoking history in Central and Eastern Europe: the POPE Study. *Eur Respir J* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2022 Dec 19];49(5):1601446. Available from: [/pmc/articles/PMC5460642/](#)
64. Suissa S, Kezouh A, Ernst P. Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression. *American Journal of Medicine* [Internet]. 2010 Nov 1 [cited 2022 Dec 18];123(11):1001–6. Available from: <http://www.amjmed.com/article/S0002934310006480/fulltext>
65. Wang JJ, Rochtchina E, Tan AG, Cumming RG, Leeder SR, Mitchell P. Use of Inhaled and Oral Corticosteroids and the Long-term Risk of Cataract. *Ophthalmology* [Internet]. 2009 Apr 1 [cited 2022 Dec 18];116(4):652–7. Available from: <http://www.aaojournal.org/article/S0161642008012542/fulltext>
66. Andrzejak C, Nielsen R, Thomsen V, Duhaut P, Sørensen HT, Thomsen RW. Chronic respiratory disease, inhaled corticosteroids and risk of non-tuberculous mycobacteriosis. *Thorax* [Internet]. 2013 Mar 1 [cited 2022 Dec 18];68(3):256–62. Available from: <https://thorax.bmj.com/content/68/3/256>
67. Dong YH, Chang CH, Wu FLL, Shen LJ, Calverley PMA, Löfdahl CG, et al. Use of inhaled corticosteroids in patients with COPD and the risk of TB and influenza: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest* [Internet]. 2014 Jun 1 [cited 2022 Dec 19];145(6):1286–97. Available from: <http://journal.chestnet.org/article/S0012369215348017/fulltext>
68. Lee CH, Kim K, Hyun MK, Jang EJ, Lee NR, Yim JJ. Use of inhaled corticosteroids and the risk of tuberculosis. *Thorax* [Internet]. 2013 Dec 1 [cited 2022 Dec 19];68(12):1105–13. Available from: <https://thorax.bmj.com/content/68/12/1105>
69. Castellana G, Castellana M, Castellana C, Castellana G, Resta E, Carone M, et al. Inhaled Corticosteroids And Risk Of Tuberculosis In Patients With Obstructive Lung Diseases: A Systematic Review And Meta-Analysis Of Non-randomized Studies. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* [Internet]. 2019 [cited 2022 Dec 19];14:2219. Available from: [/pmc/articles/PMC6769028/](#)
70. Dransfield MT, Bourbeau J, Jones PW, Hanania NA, Mahler DA, Vestbo J, et al. Once-daily inhaled fluticasone furoate and vilanterol versus vilanterol only for prevention of exacerbations of COPD: Two replicate double-blind, parallel-group, randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2013 May 1 [cited 2022 Dec 14];1(3):210–23. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S2213260013700407/fulltext>

71. Pneumonia and pneumonia related mortality in patients with COPD treated with fixed combinations of inhaled corticosteroid and long acting β 2 agonist: observational matched cohort study (PATHOS). [cited 2022 Dec 14]; Available from: <http://www.bmj.com/>
72. Yang HH, Lai CC, Wang YH, Yang WC, Wang CY, Wang HC, et al. Severe exacerbation and pneumonia in COPD patients treated with fixed combinations of inhaled corticosteroid and long-acting beta2 agonist. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* [Internet]. 2017 Aug 21 [cited 2022 Dec 14];12:2477–85. Available from: <https://www.dovepress.com/severe-exacerbation-and-pneumonia-in-copd-patients-treated-with-fixed--peer-reviewed-fulltext-article-COPD>
73. Suissa S, Patenaude V, Lapi F, Ernst P. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia. *Thorax* [Internet]. 2013 Nov 1 [cited 2022 Dec 14];68(11):1029–36. Available from: <https://thorax.bmj.com/content/68/11/1029>
74. Crim C, Yates JC, Calverley PMA, Anderson JA, Kilbride S, Holmes AP, et al. Pneumonia risk with inhaled fluticasone furoate and vilanterol in COPD patients with moderate airflow limitation: The SUMMIT trial. *Respir Med* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2022 Dec 15];131:27–34. Available from: <http://www.resmedjournal.com/article/S0954611117302597/fulltext>
75. Crim C, Dransfield MT, Bourbeau J, Jones PW, Hanaia NA, Mahler DA, et al. Pneumonia risk with inhaled fluticasone furoate and vilanterol compared with vilanterol alone in patients with COPD. *Ann Am Thorac Soc* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2022 Dec 15];12(1):27–34. Available from: www.atsjournals.org
76. Calverley PMA, Anderson JA, Brook RD, Crim C, Gallot N, Kilbride S, et al. Fluticasone furoate, vilanterol, and lung function decline in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease and heightened cardiovascular risk. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2022 Dec 15];197(1):47–55. Available from: www.clinicaltrials.gov
77. Miravittles M, Auladell-Rispau A, Monteagudo M, Vázquez-Niebla JC, Mohammed J, Nuñez A, et al. Systematic review on long-term adverse effects of inhaled corticosteroids in the treatment of COPD. Vol. 30, *European Respiratory Review*. European Respiratory Society; 2021.
78. Pavord ID, Lettis S, Anzueto A, Barnes N. Blood eosinophil count and pneumonia risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a patient-level meta-analysis. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2022 Dec 15];4(9):731–41. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S2213260016301485/fulltext>
79. Omain R, Auwels AP, Laes -G Öran C, Öfdahl L, Aitinen AAL, Chouten APS, et al. Long-Term Treatment with Inhaled Budesonide in Persons with Mild Chronic

- Obstructive Pulmonary Disease Who Continue Smoking.
<https://doi.org/10.1056/NEJM199906243402503> [Internet]. 1999 Jun 24 [cited 2022 Dec 18];340(25):1948–53. Available from:
<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM199906243402503>
80. Ferguson GT, Calverley PMA, Anderson JA, Jenkins CR, Jones PW, Willits LR, et al. Prevalence and progression of osteoporosis in patients with COPD: Results from the towards a revolution in COPD health study. *Chest* [Internet]. 2009 Dec 1 [cited 2022 Dec 18];136(6):1456–65. Available from:
<http://journal.chestnet.org/article/S0012369209607248/fulltext>
 81. Loke YK, Cavallazzi R, Singh S. Risk of fractures with inhaled corticosteroids in COPD: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Thorax* [Internet]. 2011 Aug 1 [cited 2022 Dec 18];66(8):699–708. Available from: <https://thorax.bmj.com/content/66/8/699>
 82. Johnell O, Pauwels R, Löfdahl CG, Laitinen LA, Postma DS, Pride NB, et al. Bone mineral density in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with budesonide Turbuhaler®. *European Respiratory Journal* [Internet]. 2002 Jun 1 [cited 2022 Dec 18];19(6):1058–63. Available from:
<https://erj.ersjournals.com/content/19/6/1058>
 83. Nadeem NJ, Taylor SJ, Eldridge SM. Withdrawal of inhaled corticosteroids in individuals with COPD—a systematic review and comment on trial methodology. 2011 [cited 2023 Jan 15]; Available from: <http://respiratory-research.com/content/12/1/107>
 84. van Valk P der, Monninkhof E, van Palen J der, Zielhuis G, van Herwaarden C. Effect of discontinuation of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease: The cope study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Nov 15;166(10):1358–63.
 85. Wouters EFM, Postma DS, Fokkensà B, Hop WCJ, Prins J, Kuipers AF, 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 for the COSMIC (COPD and Seretide: a Multi-Center Intervention and Characterization) Study Group. *CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE Thorax* [Internet]. 2005 [cited 2023 Jan 15];60:480–7. Available from: www.thoraxjnl.com
 86. Kunz LIZ, Postma DS, Klooster K, Lapperre TS, Vonk JM, Sont JK, et al. Relapse in FEV1 decline after steroid withdrawal in COPD. *Chest* [Internet]. 2015 Aug 1 [cited 2023 Jan 15];148(2):389–96. Available from:
<http://journal.chestnet.org/article/S0012369215503358/fulltext>

87. Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, Kirsten A, Watz H, Tetzlaff K, et al. Withdrawal of Inhaled Glucocorticoids and Exacerbations of COPD. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2014 Oct 2 [cited 2023 Jan 15];371(14):1285–94. Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1407154>
88. Chalmers JD, Laska IF, Franssen FME, Franssen FME, Janssens W, Pavord I, et al. Withdrawal of inhaled corticosteroids in COPD: a European Respiratory Society guideline. *European Respiratory Journal* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2023 Jan 12];55(6). Available from: <https://erj.ersjournals.com/content/55/6/2000351>
89. Watz H, Tetzlaff K, Wouters EFM, Kirsten A, Magnussen H, Rodriguez-Roisin R, 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* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2023 Jan 15];4(5):390–8. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S2213260016001004/fulltext>
90. Chapman KR, Hurst JR, Frent SM, Larbig M, Fogel R, Guerin T, 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* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2023 Jan 15];198(3):329–39. Available from: www.clinicaltrials.gov