

REVISÃO CLÍNICA

Relação risco-benefício dos corticosteroides inalatórios em pacientes com DPOC

*David Price,¹ Barbara Yawn,² Guy Brusselle,³ Andrea Rossi⁴¹ Sociedade de Atendimento Primário a Doenças Respiratórias do Reino Unido, Professor de Doenças Respiratórias no Serviço Primário de Saúde, University of Aberdeen, Reino Unido² Departamento de Pesquisas, Olmsted Medical Center, Rochester, Minnesota, EUA³ Departamento de Pneumologia, Ghent University Hospital, Bélgica⁴ Diretor da Unidade de Pneumologia, Vice-Diretor do Departamento Cardiovascular e Torácico, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata (AOUI), Verona, Itália

Originariamente recebido em 01/02/2012; reenviado em 20/06/2012; revisado em 21/08/2012; aceito em 20/09/2012; publicado on-line em 07/11/2012.

Resumo

Embora o manejo farmacológico da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) tenha evoluído a partir de fármacos usados no tratamento da asma, os modelos terapêuticos são diferentes e as duas doenças requerem um claro diagnóstico diferencial para se determinar a estratégia terapêutica correta. Ao contrário da necessidade quase universal de tratamento anti-inflamatório da asma persistente, a eficácia dos corticosteroides inalatórios (CSIs) está menos bem estabelecida na DPOC, e o seu papel no tratamento dessa condição é limitado. Há algumas evidências de um efeito preventivo do CSI nas exacerbações da DPOC, mas há poucas evidências de um efeito sobre a mortalidade ou o declínio da função pulmonar. Consequentemente, as diretrizes terapêuticas recomendam o uso de CSI em pacientes com doença grave ou muito grave (volume expiratório forçado em um segundo abaixo de 50% do previsto) e exacerbações de repetição. Os pacientes com exacerbações frequentes – um fenótipo estável ao longo do tempo – provavelmente são menos comuns entre aqueles com DPOC moderada (muitos dos quais são tratados nos serviços primários de saúde) do que naqueles com doença mais grave. O uso indiscriminado de CSI na DPOC pode expor os pacientes a um aumento desnecessário do risco de efeitos colaterais como pneumonia, osteoporose, diabetes e catarata, além de representar um desperdício dos recursos em saúde e desviar potencialmente a atenção de outras formas mais adequadas de manejo, como a reabilitação pulmonar e o máximo uso dos broncodilatadores. Os médicos devem ponderar cuidadosamente os prováveis benefícios do uso de um CSI em relação ao risco de efeitos colaterais e aos custos em cada paciente com DPOC.

© 2013 Primary Care Respiratory Society UK. Todos os direitos reservados.

D Price et al. *Prim Care Respir J* 2013; 22(1): 92-100<http://dx.doi.org/10.4104/pcrj.2012.00092>**Palavras-chave:** doença pulmonar obstrutiva crônica, eficácia, corticosteroides inalatórios, segurança.**Keywords:** chronic obstructive pulmonary disease, efficacy, inhaled corticosteroids, safety

Introdução

O tratamento farmacológico da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) evoluiu amplamente a partir de fármacos usados no tratamento da asma. Contudo, as duas condições possuem patologias diferentes e os benefícios terapêuticos dos corticosteroides inalatórios (CSI), evidentes na asma, são menos nítidos na DPOC. A sua relativa falta de eficácia na DPOC e o risco de efeitos colaterais levaram a recomendações de que o seu uso seja restrito a pacientes com doença mais grave e que apresentem exacerbações de repetição.¹⁻³ Apesar disso, há evidências do uso generalizado de CSI em pacientes com doença mais moderada.⁴⁻¹⁰

Nós revisamos as evidências dos benefícios e dos riscos dos CSIs em pacientes com DPOC. Este artigo baseia-se em uma revisão da

literatura (busca no PubMed, com os termos “COPD” E “inhaled corticosteroids”; sem limitações), com a experiência clínica e o julgamento dos autores, para formar um quadro representativo das evidências disponíveis de eficácia e segurança do uso de CSI em pacientes com DPOC.

Importância do diagnóstico correto

Pode-se suspeitar do diagnóstico de DPOC com base nas características listadas na Tabela 1, mas a sua confirmação requer testes espirométricos pré e pós-broncodilatador.

Os pacientes com suspeita de DPOC baseada nos sintomas, nos antecedentes pessoais e familiares e no exame físico devem ser submetidos a uma espirometria para a confirmação

* **Correspondência:** Professor David Price, Director, Optimum Patient Care Ltd and Research in Real Life Ltd, 5a Coles Lane, Oakington, Cambridge CB24 3BA, UK. Tel: +44 (0)2081 233923. E-mail: david@rirl.org

Tabela 1. Aspectos sugestivos no diagnóstico diferencial da DPOC e da asma^{1,12}

	DPOC	Asma
Início	Meia-idade (raro antes dos 35 anos)	Início da vida, geralmente na infância
Sintomas	Tipicamente dispneia, tosse e produção de muco Lentamente progressiva Dispneia durante os exercícios	Tipicamente dispneia, tosse, opressão torácica, sibilos (frequentemente à noite ou no início da manhã) Varia dia a dia (pode melhorar com a remoção dos desencadeantes) Dispneia após exercícios
Histórico de tabagismo	É provável uma longa história de tabagismo (fumantes atuais ou ex-fumantes)	Possível
Comorbidades	Doenças crônicas são comuns, como cardiopatias, osteoporose, diabetes e depressão	Alergia, rinite e/ou eczema muitas vezes presentes
Antecedentes familiares	História de doença obstrutiva das vias aéreas aumenta o risco	Histórico familiar de asma ou alergia aumenta o risco entre 2 a 6 vezes
Obstrução do fluxo aéreo	Não completamente reversível	Na maioria dos casos, completamente reversível

da obstrução do fluxo aéreo. Os critérios espirométricos para o diagnóstico da DPOC são a relação entre o volume expiratório forçado em um segundo (VEF_1) e a capacidade vital forçada (CVF) abaixo de 0,7, na medida pós-broncodilatador (classificação de gravidade orientada pelo VEF_1 como porcentagem do valor normal previsto).¹ Entretanto, a relação VEF_1 /CVF abaixo de 0,7 não é exclusiva da DPOC e a redução da função pulmonar decorrente do envelhecimento pode afetar a acurácia diagnóstica em indivíduos idosos. O uso de níveis de corte alternativos, como os 5% inferiores da distribuição normal da relação VEF_1 /CVF na população por categoria etária (ou seja, considerando-se o limite inferior do normal) para o diagnóstico de obstrução do fluxo aéreo nos idosos está atualmente sendo revisado.¹¹

Seguindo-se essas etapas diagnósticas, a maioria dos casos de DPOC pode ser claramente distinguida da asma, e apenas uma pequena proporção (10% a 15%) dos pacientes apresenta doença mista, como os indivíduos com vias aéreas hiperresponsivas e os fumantes de longa data, que desenvolvem certo grau de obstrução fixa do fluxo aéreo.¹² O diagnóstico correto é fundamental para as decisões de estratégia terapêutica, que diferem entre a asma e a DPOC.^{1,13}

DPOC não é asma

A biopatologia da obstrução do fluxo aéreo na DPOC é desconhecida, mas está associada à inflamação, que se intensifica durante as exacerbações.¹⁴ As teorias que procuram explicar a base da inflamação e outros aspectos da DPOC, como a perda tecidual, incluem o envelhecimento acelerado e a autoimunidade,¹⁵ e podem variar nos diferentes fenótipos da DPOC que começam a ser descritos.

A inflamação das vias aéreas na DPOC é caracterizada por um aumento do número de neutrófilos, macrófagos e linfócitos T CD8+, e dos níveis da citocina interleucina 8, respondendo bem pouco aos corticosteroides.^{1,16} A inflamação asmática, por outro lado, é dominada pelos eosinófilos, pelos mastócitos e pelos linfócitos T CD4+, e a maioria dos pacientes com asma leve a moderada responde aos esteroides ou outros tratamentos anti-inflamatórios, como os antagonistas do receptor de leucotrienos. Os pequenos grupos de pacientes que não respondem provavelmente incluem os tabagistas e aqueles com asma grave.¹⁷ A inflamação eosinofílica das vias aéreas pode ser importante na patogênese das exacerbações graves da DPOC,¹⁸ o que poderia explicar por que os CSIs são efetivos na prevenção de algumas exacerbações da DPOC. Em um estudo de um ano de duração envolvendo 145

pacientes com DPOC, a eosinofilia no escarro foi associada a 17% das exacerbações e estava associada a infecções bacterianas e/ou virais em outros 10% dos casos.¹⁹

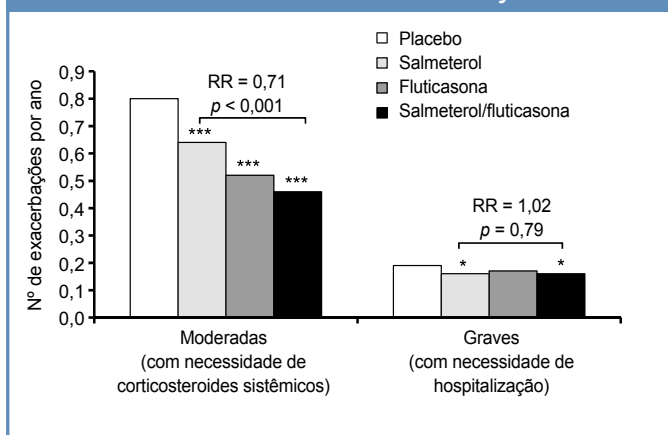
Os modelos terapêuticos da asma e da DPOC são acentuadamente distintos. Na asma, o tratamento anti-inflamatório precoce com um CSI ou (menos frequentemente) um modificador dos leucotrienos é recomendado a todos aqueles que precisam de um broncodilatador de alívio mais de duas vezes por semana. A importância do tratamento da inflamação subjacente na asma indica que os broncodilatadores de longa ação (salmeterol ou formoterol) devem ser usados apenas em combinação com um CSI.¹³ Na DPOC, por outro lado, os broncodilatadores de longa ação constituem o tratamento de manutenção de primeira linha e os CSIs são reservados aos pacientes com doença e exacerbações graves.¹⁻³

Efeito do CSI nas exacerbações da DPOC

As recomendações das diretrizes para o uso de CSI na DPOC baseiam-se amplamente no seu efeito de prevenção das exacerbações.¹ Em estudos iniciais que avaliaram o uso de CSI na DPOC, observou-se que o grupo de pacientes com maior probabilidade de se beneficiar do CSI fluticasona (dose diária de 1.000 µg) foi aquele com DPOC grave e história de exacerbações recorrentes.²⁰⁻²² Uma revisão sistemática mais recente da colaboração Cochrane, envolvendo estudos que compararam o uso de β_2 -agonistas de longa ação (LABAs) e CSI, concluiu que os dois tratamentos conferiram benefícios similares em relação à maioria dos desfechos, inclusive às exacerbações.²³ Como na maioria dos países os CSIs não estão indicados como monoterapia para a DPOC, é importante avaliar o ganho adicional (e o risco) obtido com a adição de um CSI ao tratamento regular com broncodilatador – seja um LABA, um agente antimuscarínico de longa ação (LAMA) ou ambos.

No estudo TRISTAN de um ano, sobre o uso de fluticasona (1.000 µg/dia), salmeterol ou a combinação de salmeterol e fluticasona,²² todos os tratamentos ativos reduziram os índices de exacerbação, em comparação ao placebo, mas os índices do salmeterol (1,04 exacerbação por ano) e da combinação (0,97 exacerbação por ano) não diferiram significativamente. O salmeterol somente foi efetivo também na redução das exacerbações que exigiram hospitalização (chamadas “graves”) e daquelas tratadas ambulatorialmente, mas que exigiram o uso de corticosteroides orais (chamadas “moderadas”) no estudo TORCH, um grande ensaio clínico de três anos (n = 6.112) que

Figura 1. Efeito do tratamento no índice anual de exacerbações do estudo TORCH. *** $p < 0,001$ x placebo, * $p < 0,05$ placebo. RR = razão entre os índices. Dados de Calverley et al.²⁴



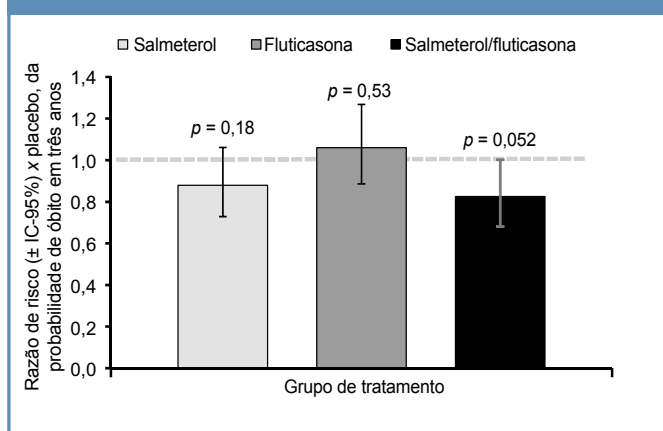
comparou a combinação de salmeterol e fluticasona (dose diária de fluticasona: 1.000 µg) ao placebo, e ao salmeterol e à fluticasona, isolados.²⁴ Em comparação ao salmeterol somente, a adição de fluticasona reduziu significativamente o índice de exacerbações moderadas, mas não teve nenhum efeito nas exacerbações graves (Figura 1).

O estudo INSPIRE, com duração de dois anos, incluiu 1.323 pacientes com DPOC grave ou muito grave e comparou o tratamento com salmeterol/fluticasona (dose diária do CSI de 1.000 µg) ao broncodilatador LAMA tiotrópio.²⁵ Não se observou diferença no índice global de exacerbações entre a combinação de CSI/LABA e o tiotrópio. A combinação de salmeterol e fluticasona foi mais efetiva que o tiotrópio na redução das exacerbações com necessidade de corticosteroides orais, enquanto o tiotrópio foi mais efetivo na redução das exacerbações que exigiram o uso de antibióticos.

O estudo Optimal, um ensaio menor de um ano, que envolveu 449 pacientes com DPOC moderada ou grave e comparou o tiotrópio, sendo a combinação de tiotrópio e salmeterol e a combinação de tiotrópio, com salmeterol e fluticasona, não relatou diferenças significativas entre os tratamentos quanto ao seu efeito no desfecho primário do estudo – a proporção de pacientes com exacerbações (63%, 65% e 60%, respectivamente).²⁶ As hospitalizações decorrentes de exacerbações foram significativamente reduzidas com a combinação tripla, em comparação ao tiotrópio somente (razão entre os índices de incidência: 0,53). Uma análise subsequente dos dados do estudo sugeriu que o efeito benéfico do CSI desapareceu quando se levou em conta o uso prévio de CSI: boa parte da diferença entre os grupos decorrente da deterioração do quadro nos pacientes dos grupos tratados com broncodilatador cujo tratamento com CSI havia sido abruptamente retirado no início do estudo.²⁷

Como mostraram o estudo TORCH e outros,^{22,24, 25, 28-30} o tratamento com um broncodilatador de longa ação isoladamente pode ser efetivo na prevenção das exacerbações da DPOC. Em termos de possíveis mecanismos envolvidos, o menor risco de exacerbações agudas após uma cirurgia de redução do volume pulmonar sugere que a melhora no calibre brônquico pode, por sua vez, reduzir a frequência das exacerbações e prolongar o tempo até a primeira exacerbação.^{31,32} Os pacientes com maior melhora do VEF₁ no pós-

Figura 2. Efeito do tratamento na probabilidade de óbito em três anos. Dados do estudo TORCH.²⁴



-operatório apresentaram tempo até a primeira exacerbação significativamente mais longo.³² Parece que a patência das vias aéreas constitui importante mecanismo na prevenção das exacerbações.

Efeito do CSI na mortalidade

Em relação à sobrevida (desfecho primário do estudo TORCH), o efeito da combinação de salmeterol e fluticasona aproximou-se, mas não chegou a atingir significância estatística (índice de mortalidade de 12,6%, comparado a 15,2% com o placebo, Figura 2). Entretanto, a adição de fluticasona não conferiu benefício adicional ao uso de um LABA somente (13,5%). A razão de risco da combinação, em comparação com a fluticasona, foi significativa ($p = 0,007$), sugerindo que o LABA poderia conferir um efeito protetor. Os resultados do estudo TORCH foram reforçados pelo estudo INSPIRE, no qual a mortalidade, embora não fosse um desfecho primário, foi significativamente reduzida com a combinação de salmeterol e fluticasona, em comparação com o tiotrópio (3% x 6% dos pacientes durante os dois anos do estudo).²⁵

Diversos grupos sugeriram que a maior parte do efeito benéfico da combinação de salmeterol e fluticasona na mortalidade deve-se ao salmeterol.^{27,33,34} Dois grupos realizaram uma análise fatorial retrospectiva nos dados do estudo TORCH para determinar a influência independentemente do salmeterol e da fluticasona na mortalidade (ou seja, comparando os pacientes tratados com salmeterol ou fluticasona, respectivamente, aos pacientes que não receberam esses agentes). As duas análises observaram que o salmeterol foi associado a uma redução significativa da mortalidade, com razão entre os índices de 0,83 [intervalo de confiança (IC) de 95% = 0,74 a 0,95] e razão de risco de 0,81 (IC-95% = 0,70 a 0,94). A fluticasona não teve efeito na mortalidade (razão entre os índices e razão de risco iguais a 1,00).^{27,34}

Efeito do CSI na taxa de declínio da função pulmonar

São limitadas as evidências de que o tratamento medicamentoso seja capaz de modificar a taxa de declínio do VEF₁ na DPOC. O estudo TORCH mostrou taxas de declínio do VEF₁ (pós-broncodilatador) ao longo do tempo com salmeterol, fluticasona e salmeterol/fluticasona (todos com $p \leq 0,003$ x placebo), mas sem nenhuma diferença de efeito entre o LABA (-42 mL/ano),

o CSI (−42 mL/ano) ou a combinação de ambos (−39 mL/ano).³⁵ Um relato recente do estudo de observação de três anos, o ECLIPSE, observou que, embora a taxa anual de declínio do VEF₁ fosse altamente variável, mais da metade dos 2.163 pacientes apresentou taxa de declínio similar à das pessoas sem pneumopatia, sugerindo que a DPOC não está invariavelmente associada a um declínio acelerado da função pulmonar.³⁶ O fator mais fortemente associado a um aumento da taxa de declínio foi o tabagismo atual, enfatizando a importância da cessação do tabagismo no manejo da DPOC.³⁶

Efeito do CSI no estado de saúde

No estudo de três anos TORCH, a adição de fluticasona ao salmeterol melhorou os escores no Questionário Respiratório de St. George (SGRQ) em 2,2 unidades, embora a alteração de −3,1 em relação ao placebo tivesse ficado abaixo da mínima diferença clinicamente relevante, de 4 unidades. No estudo INSPIRE, o escore no SGRQ melhorou 2,1 unidades em dois anos com salmeterol/fluticasona, em comparação ao tiotrópio.²⁵ No estudo Optimal, um ensaio menor com um ano de duração, a adição de fluticasona melhorou o escore total no SGRQ em 2,3 unidades, na comparação com tiotrópio + salmeterol, e em 4,1 unidades, na comparação com tiotrópio e placebo (as alterações respectivas em relação aos valores iniciais foram de −8,6, −6,3 e −4,5).²⁶ Muitos estudos demonstraram que a monoterapia com broncodilatadores de longa ação – LABA e LAMA – pode proporcionar melhoras relevantes do estado de saúde em pacientes com DPOC, ao menos no curto prazo.³⁷⁻⁴¹ A adição de um CSI ao broncodilatador de longa ação parece melhorar o estado de saúde em aproximadamente duas unidades.

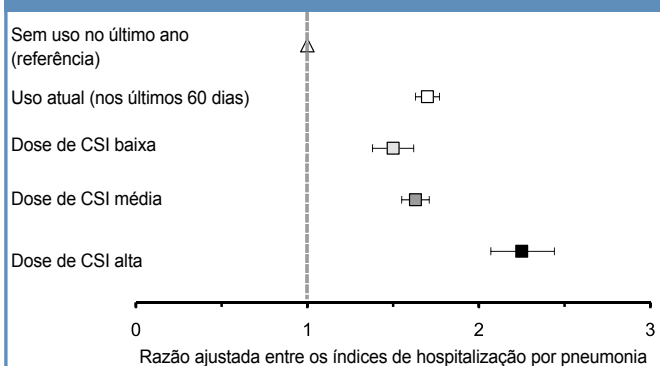
Riscos do uso de CSI em pacientes com DPOC

Embora o CSI tenha um papel terapêutico menor na DPOC do que na asma, os pacientes apresentam um risco mais alto de efeitos colaterais (Tabela 2).⁴² Um fator envolvido são as doses mais altas de CSI usadas frequentemente na DPOC, pois muitos dos efeitos colaterais estão relacionados à dose. Em muitos países, a fluticasona foi aprovada para uso na DPOC (em combinação com salmeterol) em dose diária de 1.000 µg, equivalente a 2.000 µg de

Tabela 2. Efeitos colaterais dos corticosteroides inalatórios na DPOC e tipo de evidência

	Estudo Controlado randomizado	Estudo de observação	Revisão sistemática
Pneumonia	✓	✓	✓
Tuberculose		✓	
Fratura óssea	(Sem efeito no risco de fraturas)	✓	✓
Adelgaçamento da pele/tendência a equimoses	✓		
Catarata		✓	
Diabetes		✓	
Candidíase orofaríngea	✓	✓	✓

Figura 3. Razões ajustadas entre os índices de hospitalização por pneumonia associada ao uso atual, ao uso progressivo e à dose de corticosteroides inalatórios (CSI). Todas as doses foram convertidas às equivalentes em fluticasona e classificadas em altas (≥ 1.000 µg/dia de fluticasona), médias (500 a 999 µg/dia de fluticasona) e baixas (< 500 µg/dia de fluticasona). Dados de Ernst et al.⁴⁶



beclometasona¹³ ou aproximadamente 10 mg/dia de prednisona.⁴³ Uma dose mais baixa de fluticasona (250 µg duas vezes ao dia) foi aprovada para a DPOC nos EUA e em alguns outros países. Os pacientes com DPOC têm maior probabilidade de serem idosos e muitas vezes apresentam diversas comorbidades, para as quais recebem múltiplas medicações, tornando-os suscetíveis a possíveis efeitos adversos do tratamento com CSI – por exemplo, adelgaçamento da pele e tendência à formação de equimoses nos pacientes em tratamento anticoagulante e efeitos na densidade óssea nos pacientes com osteoporose. O uso ocasional de corticosteroides sistêmicos (como os pulsos de esteroides para as exacerbações da DPOC) aumenta a carga de esteroides usados ao longo da vida e também aumenta o risco de efeitos adversos relacionados aos CSI.

Pneumonia

Os pacientes com DPOC apresentam risco mais alto de pneumonia,^{44,45} e os riscos podem ser ainda maiores com o uso de um CSI.^{24,46} Em um grande estudo de caso-controle, o uso atual de um CSI foi associado a um aumento de 70% no índice de hospitalização por pneumonia.⁴⁶ O risco aumentou com a dose de CSI: o uso de 1.000 µg/dia de fluticasona (ou equivalente) mais que dobrou o risco de hospitalização por pneumonia (Figura 3).

A maior parte dos dados sobre pneumonia provêm de três estudos clínicos que relataram um aumento da incidência de pneumonia entre os pacientes tratados com fluticasona.^{24,25,47} No estudo de três anos TORCH,²⁴ a pneumonia foi relatada em 19,6% e 18,3% dos braços que receberam fluticasona, comparados a 13,3% com salmeterol e 12,3% com placebo. Os fatores de risco para pneumonia em pacientes tratados com CSI incluíram a idade acima de 55 anos, o VEF₁ < 50% do previsto, exacerbações protraídas da DPOC, a dispneia mais intensa e o índice de massa corporal < 25 kg/m².^{48,49} O risco relativo de pneumonia reportado com o uso de CSI na DPOC varia de 1,3 a 1,8, aumentando com a dose de CSI.⁵⁰⁻⁵⁵ Há relatos de que a budesonida não estaria associada à pneumonia ao longo de um ano de uso.⁵⁶

O mecanismo da pneumonia como efeito adverso do uso de CSI na DPOC não é bem compreendido, mas pode representar uma atenuação da resposta imune nos pulmões, aumentando a suscetibilidade a infecções bacterianas. A oclusão mucoide das

pequenas vias aéreas condutoras pode combinar-se à supressão imunológica induzida pelos esteroides para aumentar a probabilidade de uma infecção do trato respiratório inferior.⁵⁷

Tuberculose

A supressão imunológica também pode estar envolvida na ligação entre o uso de esteroides e o aumento do risco de tuberculose entre pacientes com DPOC.⁵⁸ Num estudo de caso-controle, o CSI não aumentou o risco de tuberculose na presença de esteroides sistêmicos, mas aumentou esse risco entre os pacientes que não faziam uso de corticosteroides orais, especialmente em doses equivalentes a 1.000 µg/dia ou mais de fluticasona (razão entre os índices = 1,97, IC-95% = 1,18 a 3,3).⁵⁹ O efeito dos esteroides na tuberculose provavelmente tem maior relevância em regiões onde a tuberculose é comum.⁶⁰ Como a tuberculose e a DPOC decorrente da exposição à fumaça da biomassa são altamente prevalentes nos países em desenvolvimento, há uma urgente necessidade de estudos de intervenção e/ou observação que investiguem a segurança do uso de CSI em pacientes com DPOC nessas populações.

Osteoporose e risco de fraturas ósseas

Os pacientes com DPOC apresentam elevado risco de osteoporose e fraturas, em decorrência de fatores ligados ao estilo de vida (como tabagismo e sedentarismo), efeitos sistêmicos da doença e comorbidades.⁶¹⁻⁶³ A osteoporose e a baixa densidade mineral óssea são comuns mesmo em estágios mais leves da doença.^{63,64} Em uma metanálise, o uso de CSI na DPOC foi associado a um aumento discreto, mas significativo, do risco de fraturas. Cada aumento de 500 µg (em doses equivalentes do dipropionato de beclometasona) na dose de CSI foi associada a um aumento de 9% no risco de fraturas (Figura 4).⁶⁵

O risco de osteoporose na DPOC e a gravidade de suas consequências levaram alguns autores a concluir que todos os pacientes com DPOC, independentemente do tratamento com CSI, devem ser avaliados quanto à osteoporose e tratados com um bisfosfonato quando necessário.^{66,67}

Tendência a equimoses

Um aumento da formação de equimoses foi reportado em aproximadamente 10% dos pacientes com DPOC em estudos clínicos,

bem como a cicatrização mais lenta de cortes e ferimentos.^{68,69} Embora provavelmente tenha significância clínica apenas discreta na maioria dos pacientes, o efeito de adelgaçamento da pele induzido pelos corticosteroides seria mais preocupante em pacientes tratados com anticoagulantes que já estão predispostos a uma facilidade para a formação de equimoses na pele.

Cataratas

Grandes estudos populacionais demonstraram um aumento do risco de formação de catarata subcapsular posterior com o aumento da dose e da duração do uso de CSI,⁷⁰⁻⁷³ embora o aumento do risco não tenha sido observado de maneira consistente.⁷⁴

Diabetes

Um grande estudo de caso-controle envolvendo pacientes com asma ou DPOC relatou que o uso de CSI foi associado a um aumento de 45% no risco de novos casos de diabetes e de progressão do diabetes já instalado.⁷⁵ Os riscos foram mais pronunciados (razões entre os índices de 1,64 e 1,54, respectivamente) em altas doses, equivalentes a mais de 1.000 µg/dia de fluticasona. Os autores recomendam que os pacientes sejam avaliados quanto à hiperglicemia antes de iniciar o uso de CSI em altas doses.⁷⁵

Candidíase orofaríngea e rouquidão

Uma revisão sistemática de estudos sobre o uso de CSI na DPOC identificou um aumento do risco de candidíase oral (risco relativo = 2,98, IC-95% = 2,09 a 4,26) e rouquidão (risco relativo = 2,02, IC-95% = 1,43 a 2,83) entre usuários de CSI.⁷⁶ Uma revisão Cochrane de 47 estudos primários relatou, de maneira similar, um risco mais alto de candidíase orofaríngea (razão de chance = 2,49, IC-95% = 1,78 a 3,49) e rouquidão.⁷⁷ O estudo TORCH relatou índices anuais de candidíase de 0,7 a 0,9 com tratamentos que continham fluticasona, comparados a 0,2 nos grupos de salmeterol e placebo.²⁴

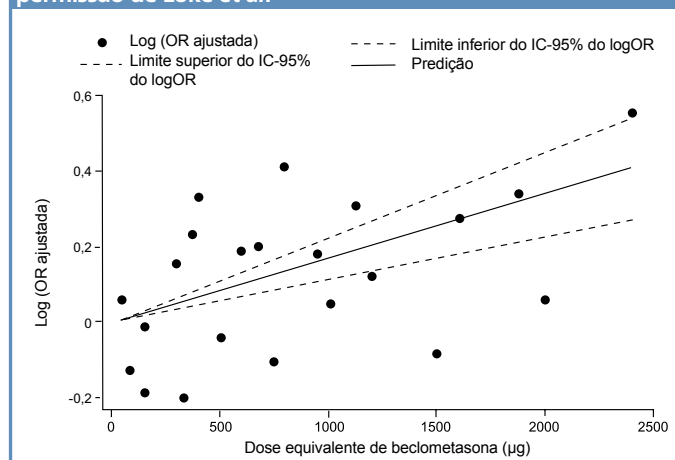
Quais pacientes com DPOC se beneficiam de um CSI?

Dois grupos de pacientes com DPOC provavelmente se beneficiam mais do tratamento com um CSI. O primeiro é a minoria de pacientes com asma e DPOC, dada a necessidade de se evitar o uso monoterápico de LABA em pacientes que podem ter asma. O segundo grupo é o de pacientes com DPOC com exacerbações frequentes, apesar do tratamento ideal com um broncodilatador, um fenótipo que pode envolver aumento da inflamação eosinofílica (similar à da asma).¹⁹ Pacientes com DPOC que tenham uma eosinofilia identificada no escarro e recebam doses crescentes de CSI e corticosteroides orais de acordo com os níveis de eosinofilia, em uma estratégia delineada para reduzir a inflamação eosinofílica das vias aéreas, apresentaram significativa redução das exacerbações, em comparação aos pacientes tratados de acordo com as diretrizes tradicionais.¹⁸

A definição de DPOC com exacerbações frequentes baseia-se na opinião de especialistas e não em uma rigorosa avaliação fenotípica. Assim, as exacerbações frequentes foram definidas por mais de dois episódios por ano pela Iniciativa Global de Combate à Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (GOLD)¹ e também pelos pesquisadores do estudo ECLIPSE.⁷⁸ O melhor fator preditivo isolado de exacerbações nos vários estágios da classificação da GOLD é a história de exacerbações.⁷⁸

O fenótipo com exacerbações frequentes é menos comum entre os pacientes com DPOC moderada do que naqueles com do-

Figura 4. Risco de fraturas com o aumento da dose de corticosteroide inalatório: resultados dos estudos de observação incluídos em uma metanálise. Reproduzido sob permissão de Loke *et al.*⁶⁵



ença mais grave. No estudo ECLIPSE, as exacerbações frequentes (mais de dois episódios por ano) ocorreram em 22% dos pacientes com doença em estágio 2 da classificação da GOLD (moderada), 33% no estágio 3 (grave) e 47% no estágio 4 (muito grave).⁷⁸ Os dados iniciais do histórico de exacerbações dos pacientes do estudo TORCH também sugeriram um aumento da frequência de exacerbações com o aumento da gravidade da DPOC.⁷⁹ Além disso, mais da metade (56%) dos pacientes acompanhados no estudo ECLIPSE apresentaram uma ou nenhuma exacerbação no primeiro ano. Destes, 83% continuaram com uma ou nenhuma exacerbação no ano seguinte. A frequência das exacerbações foi relativamente estável ao longo do tempo, especialmente nos pacientes sem nenhuma exacerbação (mais de 40% dos pacientes no primeiro ano).⁷⁸ Entretanto, essas estimativas de frequência das exacerbações não foram baseadas em amostras representativas dos pacientes atendidos no serviço primário de saúde, e a estimativa de cerca de um a cada cinco pacientes com exacerbações frequentes entre aqueles com DPOC moderada – que formam a maioria dos pacientes tipicamente atendidos no serviço primário – requer confirmação na população adequada. É importante também observar que a identificação do fenótipo com exacerbações frequentes no estudo ECLIPSE não focalizou a medicação como determinante das exacerbações (o uso de qualquer LABA ou qualquer CSI foi referido por menos de 70% dos pacientes).⁷⁸

Pacientes que já estão em uso de CSI

Uma retirada cuidadosa do CSI pode ser adequada, especialmente nos pacientes com alto risco de efeitos colaterais. Os pacientes podem ser receptivos a tal abordagem, pois apenas cerca de metade dos pacientes com DPOC persistem no uso de um CSI por mais de um ano⁸⁰ e a adesão ao tratamento, particularmente entre os idosos, pode ser baixa.⁸¹ Contudo, uma recente metanálise destacou falhas metodológicas nos estudos avaliáveis sobre a retirada do CSI na DPOC e calculou que essa retirada de medicação resultou apenas em um pequeno e insignificante aumento das exacerbações.⁸⁶ Ainda assim, seria uma abordagem preferível assegurar a estratégia terapêutica correta desde o início, reservando-se o uso do CSI aos pacientes nos quais o benefício supere o risco.

Posicionamento do CSI nas diretrizes para o tratamento da DPOC

As diretrizes baseadas em evidências reservam um papel limitado ao CSI no tratamento da DPOC.^{1,2} De acordo com as diretrizes globais para a DPOC, o uso de um CSI em combinação com um LABA é adequado para pacientes de alto risco, definidos pelos estágios 3 ou 4 na classificação da GOLD (limitação grave ou muito grave ao fluxo aéreo) e/ou exacerbações frequentes.¹ Recentes diretrizes americanas/europeias para a prática clínica observou fortes evidências indicando o uso de broncodilatador de longa ação em monoterapia para pacientes sintomáticos com VEF₁ abaixo de 60% do previsto. As evidências foram consideradas muito frágeis para permitir uma forte recomendação de um uso amplo do tratamento combinado (LABA e CSI) nesses pacientes, e os clínicos foram orientados a ponderar os possíveis benefícios e malefícios da terapia combinada caso a caso.² Com base na análise de custo-efetividade e em evidências clínicas “inconclusivas” quanto à efetividade da combinação LABA/CSI (em comparação com o LABA isoladamente) na DPOC mais grave, as diretrizes do Instituto Nacional de Saúde e Excelência Clínica (NICE) do Reino Unido recomendam a combinação de LABA/CSI como opção (com LAMA em monoterapia, como outra opção) para pacientes com

VEF₁ abaixo de 50% do previsto (estágio 3 ou 4 da GOLD), com exacerbações ou dispneia.³ Entretanto, a evolução das evidências revisadas aqui sugere que algumas recomendações das diretrizes mereçam revisão, inclusive a recomendação do NICE para levar em conta o uso da combinação LABA/CSI em pacientes sintomáticos tratados com um LAMA, independentemente do seu VEF₁.³

Muitas das diretrizes atuais definem recomendações terapêuticas de acordo com o estágio de gravidade da doença, baseado em diferentes faixas de porcentagem do valor previsto de VEF₁. Como a DPOC é uma doença progressiva e as divisões em valores de corte do VEF₁ são até certo ponto arbitrárias, o médico que conduz o tratamento também precisa levar em conta aspectos mais amplos da gravidade da doença na escolha do tratamento para determinado paciente. As diretrizes da GOLD, recentemente atualizadas, incluem o número de sintomas e a frequência das exacerbações no estadiamento da gravidade da doença, além da obstrução ao fluxo aéreo.¹ Fatores como a qualidade de vida, as exacerbações e as comorbidades e seu impacto relativo no estilo de vida do paciente, bem como a preferência do paciente e o risco de efeitos colaterais do tratamento, também devem ser levados em conta.

Conclusões

O diagnóstico correto desde o início é essencial para a melhor decisão quanto à estratégia terapêutica. Os CSIs proporcionam efeitos benéficos valiosos na asma, menos evidentes na DPOC, doença na qual esses agentes têm um papel terapêutico importante, mas muito mais limitado. O uso de altas doses de CSI, a idade tipicamente avançada e as comorbidades impõem aos pacientes com DPOC um risco mais alto de efeitos colaterais associados ao CSI, muitos dos quais estão longe de ser banais. Portanto, os possíveis benefícios e riscos do tratamento com um CSI devem ser ponderados em cada caso, e o seu uso deve ser reservado aos pacientes com maior probabilidade evidente de benefício – ou seja, aqueles com DPOC grave e exacerbações de repetição e os 10% a 15% dos pacientes com asma e DPOC mistas. Os pacientes com exacerbações frequentes podem ser identificados por sua história de exacerbações e a frequência de exacerbações é relativamente constante ao longo dos anos. Muitos pacientes atendidos no serviço primário de saúde apresentam doença moderada e muitos deles – especialmente aqueles com DPOC moderada – não apresentam exacerbações recentes. Os broncodilatadores de longa ação atualmente disponíveis (LABAs e LAMAs) demonstraram eficácia na prevenção das exacerbações e nós endossamos a abordagem das diretrizes, de tratamento com um ou mais broncodilatadores de longa ação em pacientes com DPOC antes do uso de um CSI.

Editor executivo: Irem Patel

Agradecimentos: Sarah Filcek (CircleScience, Reino Unido) preparou um primeiro esboço do artigo e coordenou as sugestões dos autores para os esboços subsequentes do artigo.

Conflitos de interesse: DP tem acordos de consultoria com a Almirall, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GlaxoSmithKline, Merck, Mundipharma, Novartis, Pfizer, Sandoz e Teva. Ele ou sua equipe de pesquisas já receberam fundos e apoio financeiro para pesquisas em doenças respiratórias das seguintes organizações nos últimos cinco anos: Serviço Nacional de Saúde do Reino Unido, Aerocrine, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GlaxoSmithKline, Merck, Mundipharma, Novartis, Nycomed, Pfizer e Teva. Já proferiu palestras para a Almirall, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Cipla, GlaxoSmithKline, Kyorin, Merck, Mundipharma, Pfizer e Teva. Possui ações da AKL Ltd., que produz fitoterápicos. É o único proprietário da Research in Real Life Ltd.

Nos últimos 36 meses, BY recebeu fundos de pesquisas para estudos em DPOC da BI-Pfizer, Novartis, Merck e atuou no conselho consultor em DPOC de futuros estudos

fase 4 da BI-Pfizer e Novartis. Ela também recebeu fundos do NHLBI e da ATS relacionados ao uso de espirometria para avaliação da DPOC no serviço primário de saúde. GB recebeu, nos últimos cinco anos, honorários por palestras da AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Chiesi, GlaxoSmithKline, Merck Sharp&Dohme, Novartis, Pfizer e UCB. Ele é membro dos conselhos consultivos da AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, GlaxoSmithKline, e Novartis.

AR já recebeu reembolso por comparecimento em simpósios, honorários por palestras e organização de ações educativas, fundos de pesquisa e honorários por consultoria da AstraZeneca, Boehringer/Pfizer, Chiesi, GlaxoSmithKline, Novartis e Nycomed/Tanaka.

Contribuições dos autores: Todos os autores participaram da definição do conceito e da estrutura deste artigo. Todos os autores revisaram criticamente o artigo em relação ao conteúdo intelectual relevante e deram sua aprovação final para a versão a ser publicada.

Financiamento: A assistência editorial foi custeada pela Novartis Pharma AG (Basileia, Suíça).

Referências

- Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Updated 2011. www.goldcopd.com (accessed 21 Sep 2011).
- Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE, *et al.* Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann Intern Med* 2011; **155**(3):179-91.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. CG101 Chronic obstructive pulmonary disease (update): full guideline. 18 Jan 2012. <http://guidance.nice.org.uk/CG101/Guidance/pdf/English> (accessed 23 May 2012).
- Suissa S, Barnes PJ. Inhaled corticosteroids in COPD: the case against. *Eur Respir J* 2009; **34**(1):13-16. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00190908>
- Jochmann A, Neubauer F, Miedinger D, Schaefroth S, Tamm M, Leuppi JD. General practitioner's adherence to the COPD GOLD guidelines: baseline data of the Swiss COPD Cohort Study. *Swiss Med Wkly* 2010; **140**:w13053. <http://dx.doi.org/10.4414/smw.2010.13053>
- Jebrak G; Initiatives BPCO. [COPD routine management in France: are guidelines used in clinical practice?]. *Rev Mal Respir* 2010; **27**(1):11-18. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2009.08.002>
- Lucas AE, Smeenk FW, Smelee IJ, van Schayck CP. Overtreatment with inhaled corticosteroids and diagnostic problems in primary care patients, an exploratory study. *Fam Pract* 2008; **25**(2):86-91. <http://dx.doi.org/10.1093/fampra/cmnn006>
- Bourbeau J, Sebaldt RJ, Day A, *et al.* Practice patterns in the management of chronic obstructive pulmonary disease in primary practice: the CAGE study. *Can Respir J* 2008; **15**(1):13-19.
- Fitch K, Iwasaki K, Pyenson B, Plauschinat C, Zhang J. Variation in adherence with Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) drug therapy guidelines: a retrospective actuarial claims data analysis. *Curr Med Res Opin* 2011; **27**(7):1425-9. <http://dx.doi.org/10.1185/03007995.2011.583230>
- Corrado A, Rossi A. How far is real life from COPD therapy guidelines? An Italian observational study. *Respir Med* 2012; **106**(7):989-97. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2012.03.008>
- Price D, Crockett A, Arne M, *et al.* Spirometry in primary care case-identification, diagnosis and management of COPD. *Prim Care Respir J* 2009; **18**(3):216-23. <http://dx.doi.org/10.4104/pcrj.2009.00055>
- Price DB, Yawn BP, Jones RC. Improving the differential diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *Mayo Clin Proc* 2010; **85**(12):1122-9. <http://dx.doi.org/10.4065/mcp.2010.0389>
- Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated December 2010. <http://www.ginasthma.org/> (accessed 21 Sep 2011).
- Brusselle GG, Joos GF, Bracke KR. New insights into the immunology of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2011; **378**(9795):1015-26. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60988-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60988-4)
- Sharma G, Hanania NA, Shim YM. The aging immune system and its relationship to the development of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2009; **6**(7):573-80. <http://dx.doi.org/10.1513/pats.200904-022RM>
- Barnes PJ. Future treatments for chronic obstructive pulmonary disease and its comorbidities. *Proc Am Thorac Soc* 2008; **5**(8):857-64. <http://dx.doi.org/10.1513/pats.200807-069TH>
- Adcock IM, Barnes PJ. Molecular mechanisms of corticosteroid resistance. *Chest* 2008; **134**(2):394-401. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.08-0440>
- Siva R, Green RH, Brightling CE, *et al.* Eosinophilic airway inflammation and exacerbations of COPD: a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2007; **29**(5):906-13. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00146306>
- Bafadhel M, McKenna S, Terry S, *et al.* Acute exacerbations of COPD: identification of biological clusters and their biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; **184**(6):662-71. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201104-0597OC>
- Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000; **320**:1297-303. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.320.7245.1297>
- Jones PW, Willits LR, Burge PS, Calverley PM; Inhaled Steroids in Obstructive Lung Disease in Europe Study Investigators. Disease severity and the effect of fluticasone propionate on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Eur Respir J* 2003; **21**(1):68-73. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.03.00013303>
- Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, *et al.* Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; **361**(9356):449-56. Erratum in: *Lancet* 2003; **361**:1660. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12459-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12459-2)
- Spencer S, Evans DJ, Karner C, Cates CJ. Inhaled corticosteroids versus long-acting beta(2)-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; **10**:CD007033. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007033.pub2>
- Calverley PM, Anderson JA, Celli B, *et al.* Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; **356**(8):775-89. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa063070>
- Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, Hagan G, Ansari Z, Stockley RA; INSPIRE Investigators. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; **177**(1):19-26. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200707-973OC>
- Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, *et al.* Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; **146**(8):545-55.
- Suissa S, Ernst P, Vandemheen KL, Aaron SD. Methodological issues in therapeutic trials of COPD. *Eur Respir J* 2008; **31**(5):927-33. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00098307>
- Donohue JF, Fogarty C, Lötvall J, *et al.* Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol versus tiotropium. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; **182**(2):155-62. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200910-1500OC>
- Tashkin DP, Celli B, Senn S, *et al.* A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008; **359**(15):1543-54. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0805800>
- Niewoehner DE, Rice K, Cote C, *et al.* Prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with tiotropium, a once-daily inhaled anticholinergic bronchodilator: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005; **143**(5):317-26.
- O'Donnell DE. Is sustained pharmacologic lung volume reduction now possible in COPD? *Chest* 2006; **129**(3):501-03. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.129.3.501>
- Washko GR, Fan VS, Ramsey SD, *et al.* The effect of lung volume reduction surgery on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; **177**(2):164-9. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200708-1194OC>
- Rabe KF. Treating COPD—the TORCH trial, P values, and the Dodo. *N Engl J Med* 2007; **356**:851-4. Erratum in *N Engl J Med* 2007; **356**(8):1692. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMe068307>
- La Vecchia C, Fabbri LM. Prevention of death in COPD. *N Engl J Med* 2007; **356**(21):2211-2; author reply 2213-14. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc070783>
- Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, *et al.* Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; **178**(4):332-8. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200712-1869OC>
- Vestbo J, Edwards LD, Scanlon PD, *et al.* Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD. *N Engl J Med* 2011; **365**(13):1184-92. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1105482>
- Jones PW, Bosh TK. Quality of life changes in COPD patients treated with salmeterol.

- Am J Respir Crit Care Med* 1997;**155**(4):1283-9.
38. Kaplan A. Effect of tiotropium on quality of life in COPD: a systematic review. *Prim Care Respir J* 2010;**19**(4):315-25. <http://dx.doi.org/10.4104/pcrj.2010.00067>
 39. Jones PW, Mahler DA, Gale R, Owen R, Kramer B. Profiling the effects of indacaterol on dyspnoea and health status in patients with COPD. *Respir Med* 2011;**105**(6):892-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2011.02.013>
 40. Dahl R, Chung KF, Buhl R, et al. Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled beta2-agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. *Thorax* 2010;**65**(6):473-9. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2009.125435>
 41. Chapman KR, Rennard SI, Dogra A, Owen R, Lassen C, Kramer B; INDOSE Study Investigators. Long-term safety and efficacy of indacaterol, a long-acting β_2 -agonist, in subjects with COPD: a randomized, placebo-controlled study. *Chest* 2011;**140**(4):68-75. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200712-1869OC>
 42. Barnes PJ, Adcock IM. Glucocorticoid resistance in inflammatory diseases. *Lancet* 2009;**373**(9678):1905-17. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60326-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60326-3)
 43. Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999;**159**(9):941-55.
 44. Farr BM, Bartlett CL, Wadsworth J, Miller DL; British Thoracic Society Pneumonia Study Group. Risk factors for community-acquired pneumonia diagnosed upon hospital admission. *Respir Med* 2000;**94**(10):954-63. <http://dx.doi.org/10.1053/rmed.2000.0865>
 45. Gau JT, Acharya U, Khan S, Heh V, Mody L, Kao TC. Pharmacotherapy and the risk for community-acquired pneumonia. *BMC Geriatr* 2010;**10**:45. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2318-10-45>
 46. Ernst P, Gonzalez AV, Brassard P, Suissa S. Inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease and the risk of hospitalization for pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;**176**(2):162-6. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200611-1630OC>
 47. Kardos P, Wencker M, Glaab T, Vogelmeier C. Impact of salmeterol/fluticasone propionate versus salmeterol on exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;**175**(2):144-9. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200602-244OC>
 48. Crim C, Calverley PM, Anderson JA, et al. Pneumonia risk in COPD patients receiving inhaled corticosteroids alone or in combination: TORCH study results. *Eur Respir J* 2009;**34**(3):641-7. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00193908>
 49. Calverley PM, Stockley RA, Seemungal TA, et al. Reported pneumonia in patients with COPD: findings from the UNSPIRE study. *Chest* 2011;**139**(3):505-12. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.09-2992>
 50. Nannini L, Cates CJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta-agonist in one inhaler versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;**4**:CD003794. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD003794.pub3>
 51. Sobieraj DM, White CM, Coleman CI. Benefits and risks of adjunctive inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Clin Ther* 2008;**30**(8):1416-25. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2008.08.004>
 52. Singh S, Loke YK. Risk of pneumonia associated with long-term use of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a critical review and update. *Curr Opin Pulm Med* 2010;**16**(2):118-22. <http://dx.doi.org/10.1097/MCP.0b013e328334c085>
 53. Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA, Plaza V. 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):1029-38. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.09-0821>
 54. Joo MJ, Au DH, Fitzgibbon ML, Lee TA. Inhaled corticosteroids and risk of pneumonia in newly diagnosed COPD. *Respir Med* 2010;**104**(2):246-52. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2009.10.002>
 55. Mapel D, Schum M, Yood M, Brown J, Miller D, Davis K. Pneumonia among COPD patients using inhaled corticosteroids and long-acting bronchodilators. *Prim Care Respir J* 2010;**19**(2):109-17. <http://dx.doi.org/10.4104/pcrj.2009.00072>
 56. Sin DD, Tashkin D, Zhang X, et al. Budesonide and the risk of pneumonia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2009;**374**(9691):712-19. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61250-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61250-2)
 57. Hogg JC, Chu FS, Tan WC, et al. Survival after lung volume reduction in chronic obstructive pulmonary disease: insights from small airway pathology. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;**176**(5):454-9. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200612-1772OC>
 58. Jick SS, Lieberman ES, Rahman MU, Choi HK. Glucocorticoid use, other associated factors, and the risk of tuberculosis. *Arthritis Rheum* 2006;**55**(1):19-26. <http://dx.doi.org/10.1002/art.21705>
 59. Brassard P, Suissa S, Kezouh A, Ernst P. Inhaled corticosteroids and risk of tuberculosis in patients with respiratory diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;**183**(5):675-8. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201007-1099OC>
 60. Abdool-Gaffar MS, Ambaram A, Ainslie GM, et al. Guideline for the management of chronic obstructive pulmonary disease: 2011 update. *S Afr Med J* 2011;**101**(Pt 2):63-73. Erratum in *S Afr Med J* 2011;**101**:288.
 61. Langhammer A, Forsmo S, Syversen U. Long-term therapy in COPD: any evidence of adverse effect on bone? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2009;**4**:365-80. <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S4797>
 62. Lee TA, Weiss KB. Fracture risk associated with inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;**169**(7):855-9. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200307-926OC>
 63. Lehouck A, Boonen S, Decramer M, Janssens W. COPD, bone metabolism, and osteoporosis. *Chest* 2011;**139**(3):648-57. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.10-1427>
 64. Graat-Verboom L, van den Borne BE, Smeenk FW, Spruit MA, Wouters EF. Osteoporosis in COPD outpatients based on bone mineral density and vertebral fractures. *J Bone Miner Res* 2011;**26**(3):561-8. <http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.257>
 65. 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* 2011;**66**(8):699-708. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2011.160028>
 66. Ebeling PR. Clinical practice. Osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2008;**358**(14):1474-82. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc0707217>
 67. Man SF, Sin DD. Thinning bone and inhaled corticosteroid in COPD: what to do until there is definitive proof? *Chest* 2009;**136**(6):1448-9. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.09-1787>
 68. Pauwels RA, Löfdahl CG, Laitinen LA, et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 1999;**340**(24):1948-53. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199906243402503>
 69. Tashkin DP, Murray HE, Skeans M, Murray RP. Skin manifestations of inhaled corticosteroids in COPD patients: results from Lung Health Study II. *Chest* 2004;**126**(4):1123-33. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.126.4.1123>
 70. Cumming RG, Mitchell P, Leeder SR. Use of inhaled corticosteroids and the risk of cataracts. *N Engl J Med* 1997;**337**(1):8-14. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM19970703370102>
 71. Garbe E, Suissa S, LeLorier J. Association of inhaled corticosteroid use with cataract extraction in elderly patients. *JAMA* 1998;**280**:539-43. Erratum in *JAMA* 1998;**280**(6):1830. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.280.6.539>
 72. Smeeth L, Boulis M, Hubbard R, Fletcher AE. A population based case-control study of cataract and inhaled corticosteroids. *Br J Ophthalmol* 2003;**87**(10):1247-51. <http://dx.doi.org/10.1136/bjo.87.10.1247>
 73. Ernst P, Baltzan M, Deschênes J, Suissa S. Low-dose inhaled and nasal corticosteroid use and the risk of cataracts. *Eur Respir J* 2006;**27**(6):1168-74. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.06.00043005>
 74. Miller DP, Watkins SE, Sampson T, Davis KJ. Long-term use of fluticasone propionate/salmeterol fixed-dose combination and incidence of cataracts and glaucoma among chronic obstructive pulmonary disease patients in the UK General Practice Research Database. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2011;**6**:467-76. <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S14247>
 75. Suissa S, Kezouh A, Ernst P. Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression. *Am J Med* 2010;**123**(11):1001-06. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2010.06.019>
 76. Sin DD, McAlister FA, Man SF, Anthonisen NR. Contemporary management of chronic obstructive pulmonary disease: scientific review. *JAMA* 2003;**290**(17):2301-12. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.290.17.2301>
 77. Yang IA, Fong KM, Sim EH, Black PN, Lasserson TJ. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;**2**:CD002991. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD002991.pub2>
 78. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010;**363**(12):1128-38. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0909883>
 79. Jenkins CR, Celli B, Anderson JA, et al. Seasonality and determinants of moderate

- and severe COPD exacerbations in the TORCH study. *Eur Respir J* 2012;**39**(1):38-45. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00194610>
80. Blais L, Bourbeau J, Sheehy O, LeLorier J. Inhaled corticosteroids in COPD: determinants of use and trends in patient persistence with treatment. *Can Respir J* 2004;**11**(1):27-32.
81. Krigsman K, Moen J, Nilsson JL, Ring L. Refill adherence by the elderly for asthma/chronic obstructive pulmonary disease drugs dispensed over a 10-year period. *J Clin Pharmacol Ther* 2007;**32**(6):603-11. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2710.2007.00866.x>
82. Schermer TR, Hendriks AJ, Chavannes NH, *et al.* Probability and determinants of relapse after discontinuation of inhaled corticosteroids in patients with COPD treated in general practice. *Prim Care Respir J* 2004;**13**(1):48-55. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcrj.2003.11.005>
83. van der Valk P, Monninkhof E, van der Palen J, 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;**166**(10):1358-63. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200206-512OC>
84. Choudhury AB, Dawson CM, Kilvington HE, *et al.* Withdrawal of inhaled corticosteroids in people with COPD in primary care: a randomised controlled trial. *Respir Res* 2007;**8**:93. <http://dx.doi.org/10.1186/1465-9921-8-93>
85. Wouters EF, Postma DS, Fokkens B, *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**:480-7. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2004.034280>
86. Nadeem NJ, Taylor SJ, Eldridge SM. Withdrawal of inhaled corticosteroids in individuals with COPD: a systematic review and comment on trial methodology. *Respir Res* 2011;**12**:107. <http://dx.doi.org/10.1186/1465-9921-12-107>