

CAPÍTULO 7

TERAPIA COMBINADA DE BUDESONIDA/FORMOTEROL NA ASMA: IMPACTO CLÍNICO, FUNCIONAL E ECONÔMICO NO SUS



<https://doi.org/10.22533/at.ed.378122507047>

Data de aceite: 30/04/2025

Lucas Alves Dantas

Universidade de Vassouras
Vassouras - Rio de Janeiro

Felipe Bairral Ramos

Universidade de Vassouras
Vassouras - Rio de Janeiro

Ramon Fraga de Souza Lima

Universidade de Vassouras
Vassouras - Rio de Janeiro

<https://lattes.cnpq.br/7103310515078667>

incorporação dessa combinação como tratamento de primeira linha em casos de asma persistente. O trabalho conclui que a budesonida/formoterol representa um avanço terapêutico relevante, com impactos positivos na saúde individual e coletiva, além de potenciais benefícios econômicos ao sistema público de saúde brasileiro.

PALAVRAS-CHAVE: *Fumarato de formoterol; budesonida; asma.*

BUDESONIDE/FORMOTEROL COMBINATION THERAPY IN ASTHMA: CLINICAL, FUNCTIONAL AND ECONOMIC IMPACT ON SUS

ABSTRACT: This study analyzes the impact of the budesonide/formoterol combination therapy on the quality of life of asthma patients, based on recent scientific evidence and the CONITEC technical report. The research showed that the combination is more effective than monotherapy in controlling symptoms, reducing exacerbations, and improving lung function. Furthermore, the therapy proved to be well-tolerated and associated with greater treatment adherence. Clinical, economic, and population-based studies confirmed the relevance of this therapeutic

RESUMO: Este estudo analisa o impacto da terapia combinada budesonida/formoterol na qualidade de vida de pacientes com asma, com base em evidências científicas recentes e no relatório técnico da CONITEC. A pesquisa demonstrou que a combinação apresenta eficácia superior à monoterapia em termos de controle de sintomas, redução de exacerbações e melhora da função pulmonar. Além disso, a terapia revelou-se bem tolerada e associada a maior adesão pelos pacientes. Foram avaliados estudos clínicos, econômicos e populacionais que confirmam a relevância dessa abordagem terapêutica, inclusive no contexto do SUS. A análise reforça a viabilidade da

strategy, including within the Brazilian Unified Health System (SUS). The analysis supports the feasibility of incorporating this combination as a first-line treatment for persistent asthma. The study concludes that budesonide/formoterol represents a significant therapeutic advance, with positive impacts on individual and public health, and potential economic benefits for Brazil's public health system.

KEYWORDS: *Formoterol fumarate, budesonide, asthma*

INTRODUÇÃO

A asma é uma condição inflamatória crônica das vias aéreas que afeta indivíduos de todas as idades, caracterizada por sintomas respiratórios recorrentes como dispneia, sibilância, sensação de aperto no peito e tosse. Sua fisiopatologia está relacionada à hiperresponsividade brônquica e à inflamação persistente das vias aéreas, que ocasionam limitação variável ao fluxo aéreo expiratório. A doença apresenta manifestações heterogêneas, com diferentes fenótipos clínicos e respostas variáveis ao tratamento, o que demanda abordagens terapêuticas personalizadas para o controle adequado da condição (GINA, 2020; CONITEC, 2021).

Estima-se que a asma atinja cerca de 339 milhões de pessoas no mundo, com taxas de prevalência que variam entre 1% e 18% da população em diferentes países. No Brasil, estudos apontam para uma prevalência média de 10%, com registros significativos em faixas etárias pediátricas e adolescentes, especialmente nas regiões urbanas das regiões Sudeste, Sul e Nordeste. Essa alta incidência torna a asma uma das doenças respiratórias crônicas mais relevantes em termos de saúde pública no país (SOLÉ et al., 2014; IBGE, 2015).

O impacto da asma vai além das manifestações clínicas, interferindo diretamente na qualidade de vida dos pacientes. Sintomas frequentes, principalmente durante a noite e a prática de atividades físicas, levam à redução do desempenho escolar e profissional, aumento da ansiedade e depressão, além de limitação na vida social. O controle inadequado da asma pode desencadear exacerbações graves, que muitas vezes exigem hospitalizações e uso de corticoides sistêmicos, gerando desgaste emocional e físico ao paciente e seus familiares (GINA, 2020; NEVES; SANTOS, 2018).

Do ponto de vista econômico, a asma representa um importante ônus aos sistemas de saúde. Segundo estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS), o custo global da doença pode superar, em determinadas regiões, os gastos com doenças como tuberculose e HIV combinados. Os custos diretos incluem hospitalizações, consultas médicas e medicamentos, enquanto os indiretos abrangem a perda de produtividade, absenteísmo escolar e laboral. No Brasil, dados do DATASUS registram aproximadamente 300 mil internações por asma ao ano, refletindo um desafio contínuo para o Sistema Único de Saúde (SUS) (CONITEC, 2021; OMS, 2004).

A asma apresenta diversas formas clínicas denominadas fenótipos, que incluem a asma alérgica, não alérgica, de início tardio, com limitação persistente do fluxo aéreo, e a asma associada à obesidade. Essa heterogeneidade decorre de características demográficas, clínicas e imunológicas distintas, exigindo terapias adaptadas a cada perfil. A definição do fenótipo contribui para a escolha adequada da abordagem terapêutica e permite melhores resultados clínicos, com menor risco de exacerbações e efeitos colaterais (GINA, 2020; MIMS, 2015).

Os objetivos do tratamento da asma incluem o controle dos sintomas, a manutenção da função pulmonar próxima ao normal, a prevenção das exacerbações e a melhora da qualidade de vida. Para tanto, o tratamento deve ser ajustado de forma contínua conforme o grau de controle da doença, respeitando-se os princípios da escalada terapêutica. A adesão ao plano de manejo, o uso correto de dispositivos inalatórios e a educação do paciente são pilares fundamentais para o sucesso terapêutico (GINA, 2020; CONITEC, 2021).

As opções farmacológicas para o tratamento da asma incluem os corticosteroides inalados (CI), os beta-2 agonistas de curta e longa duração (SABA e LABA), os antagonistas dos receptores de leucotrienos, e os anticorpos monoclonais em casos mais graves. Os CIs são considerados a base do tratamento controlador da asma, por seu potente efeito anti-inflamatório. No entanto, quando o controle não é atingido com monoterapia, a associação com broncodilatadores de longa ação, como o formoterol, torna-se necessária (GINA, 2020; MARQUES, 2021).

A combinação budesonida/formoterol une dois mecanismos complementares: a budesonida, um corticosteroide inalado que reduz a inflamação das vias aéreas, e o formoterol, um broncodilatador de longa ação que atua relaxando a musculatura brônquica. Essa associação tem se mostrado eficaz em controlar os sintomas da asma, reduzir o risco de exacerbações e melhorar a função pulmonar. Além disso, permite o uso em dose fixa e com um único dispositivo, facilitando a adesão e o uso correto pelos pacientes (NEVES; SANTOS, 2018; VINDOR, 2022).

Diversos estudos clínicos recentes reforçam a eficácia da combinação budesonida/formoterol. A análise de Bastos (2022), no âmbito do RespiraNet, mostrou que 18,3% dos pacientes com doenças respiratórias crônicas apresentaram melhora clínica significativa com o uso dessa combinação. Já os dados apresentados no dossiê técnico da CONITEC apontam para ganhos relevantes no escore AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire) e redução de internações hospitalares entre os pacientes que utilizaram budesonida/formoterol em comparação com outras terapias isoladas ou combinadas (CONITEC, 2021; BASTOS, 2022).

Além da eficácia, a segurança da combinação também é um aspecto favorável. Estudos revisados por Neves (2018) e a própria CONITEC demonstram que os efeitos adversos são geralmente leves, transitórios e não representam risco elevado à saúde

dos pacientes. A boa tolerabilidade favorece a manutenção do tratamento por períodos prolongados, o que é essencial no manejo de uma doença crônica como a asma. Ademais, a combinação também foi bem aceita durante períodos de maior pressão sobre os sistemas de saúde, como a pandemia de COVID-19, conforme descrito por Vindor (2022) (NEVES, 2018; VINDOR, 2022).

Diante dos benefícios clínicos e econômicos, diversas instituições têm defendido a incorporação da combinação budesonida/formoterol ao SUS como uma alternativa eficaz, segura e custo-efetiva para o controle da asma. O dossiê técnico da GSK (2021), ainda que trate da combinação fluticasona/salmeterol, fornece base para comparação entre esquemas terapêuticos, e reforça a necessidade de ampliar o acesso da população brasileira a tratamentos de qualidade. A integração dessa terapia ao SUS pode significar não apenas a melhora dos indicadores clínicos, mas também um avanço nas políticas públicas voltadas às doenças respiratórias crônicas no Brasil (GSK BRASIL, 2021; CONITEC, 2021).

O presente trabalho teve como objetivo analisar criticamente o impacto da terapia combinada de budesonida/formoterol na qualidade de vida de pacientes asmáticos, considerando tanto as evidências clínicas quanto os aspectos econômicos e sociais envolvidos em sua aplicação. A partir da revisão de estudos científicos recentes e da análise do dossiê técnico da CONITEC, buscou-se avaliar a eficácia, segurança, adesão terapêutica e viabilidade de incorporação dessa combinação no Sistema Único de Saúde. A pesquisa se propôs a contribuir com dados relevantes para a consolidação de políticas públicas mais efetivas no tratamento da asma no Brasil, considerando os desafios atuais de acesso, controle e gestão da doença.

MÉTODOS

A busca de artigos científicos foi feita a partir do banco de dados contidos no National Library of Medicine (PubMed). Os descritores foram “*formoterol fumarate, budesonide, asthma*” considerando o operador booleano “AND” entre as respectivas palavras. As categorias foram: ensaio clínico e estudo clínico randomizado. Os trabalhos foram selecionados a partir de publicações entre 2015 e 2024, utilizando como critério de inclusão artigos no idioma inglês e português. Como critério de exclusão foi usado os artigos que acrescentavam outras patologias ao tema central, desconectado ao assunto proposto. A revisão dos trabalhos acadêmicos foi realizada por meio das seguintes etapas, na respectiva ordem: definição do tema; estabelecimento das categorias de estudo; proposta dos critérios de inclusão e exclusão; verificação e posterior análise das publicações; organização das informações; exposição dos dados.

RESULTADOS

Diante da associação dos descritores utilizados, obteve-se um total de 673 trabalhos analisados da base de dados PubMed. A utilização do critério de inclusão: artigos publicados nos últimos 10 anos (2015-2024), resultou em um total de 274 artigos. Em seguida foi adicionado como critério de inclusão os artigos do tipo ensaio clínico, ensaio clínico controlado randomizado ou artigos de jornal, totalizando 73 artigos. Foram selecionados os artigos em português ou inglês, resultando em 71 artigos e depois adicionado a opção texto completo gratuito, totalizando 44 artigos. Após a leitura dos resumos foram excluídos aqueles que não se adequaram ao tema abordado ou que estavam em duplicação, totalizando 30 artigos, conforme ilustrado na Figura 1.

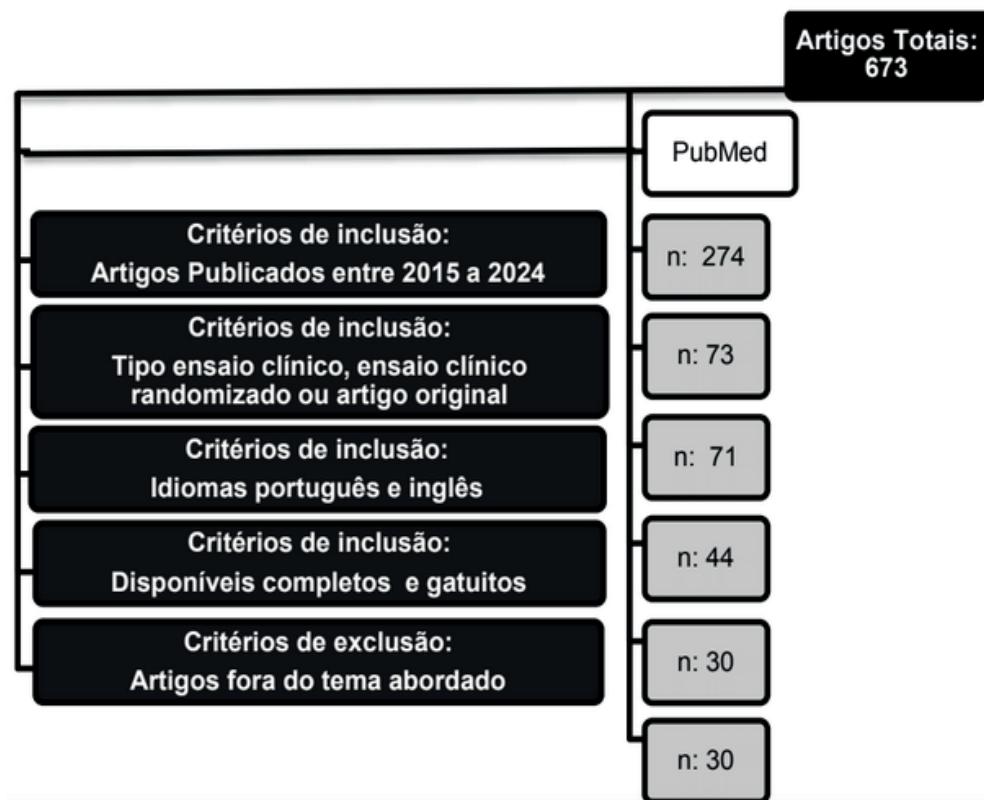


FIGURA 1: Fluxograma para identificação dos artigos no PubMed.

Fonte: Autores (2025)

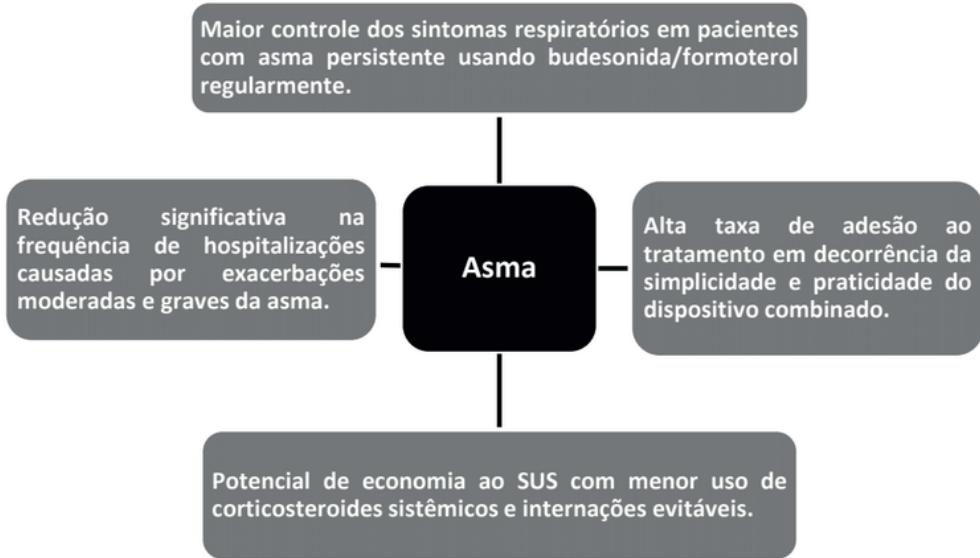


FIGURA 2: Síntese dos resultados mais encontrados de acordo com os artigos analisados.

Fonte: Autores (2025)

DISCUSSÃO

A asma, uma condição inflamatória crônica das vias aéreas, afeta milhões de indivíduos em todo o mundo e compromete diretamente sua qualidade de vida. Dentro do arsenal terapêutico, a terapia combinada com budesonida/formoterol se destaca como uma das principais alternativas para controle da doença, especialmente em pacientes com asma persistente moderada a grave. O texto base elaborado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), em 2021, detalha os impactos clínicos da combinação desses fármacos, reforçando seus benefícios em termos de controle de sintomas e redução de exacerbações. Tais efeitos são confirmados por estudos internacionais e nacionais, como os realizados por Neves e Santos (2018), que evidenciam que a associação promove melhora significativa da função pulmonar e da capacidade de realizar atividades diárias, com redução de internações hospitalares (NEVES; SANTOS, 2018).

O estudo apresentado por Bastos (2022), conduzido no âmbito do projeto RespiraNet, analisou a utilização da budesonida/formoterol como tratamento de escolha em pacientes com Doença Respiratória Crônica (DRC), evidenciando melhora clínica em cerca de 18,3% dos casos avaliados. Esses dados corroboram as conclusões do dossiê técnico da CONITEC, especialmente quanto à superioridade da terapia combinada em relação ao uso isolado de corticosteroides inalados. Bastos enfatiza ainda que a adesão ao tratamento foi maior entre os pacientes em uso da combinação, apontando para um fator crucial de sucesso terapêutico: a facilidade de uso e percepção de eficácia pelo paciente (BASTOS, 2022).

Em estudo publicado pela Universidade Federal de Pelotas, Marques (2021) analisou a dispensação de medicamentos para asma em contextos locais e nacionais. A pesquisa identificou a combinação budesonida/formoterol como uma das mais prescritas por pneumologistas e relatou uma taxa de aceitação clínica elevada entre os usuários. Essa constatação reforça a relevância da terapia combinada no tratamento da asma, sendo congruente com os dados do relatório da CONITEC, que aponta a combinação como uma estratégia de primeira linha para pacientes que não obtêm controle adequado com monoterapia (MARQUES, 2021).

Por sua vez, o relatório técnico do Instituto Nacional de Tecnologia em Saúde (IATS, 2020) acrescenta elementos econômicos à discussão, destacando que a introdução da budesonida/formoterol no SUS poderia representar economia significativa em termos de redução de custos com internações e atendimentos emergenciais. De acordo com essa análise, o custo-efetividade da combinação se mostra favorável quando comparado a outras alternativas como fluticasona/salmeterol. Além do impacto clínico, portanto, há implicações positivas do ponto de vista da sustentabilidade do sistema de saúde pública (IATS, 2020).

No que se refere à segurança e tolerabilidade, o estudo farmacoterapêutico de Neves (2018) realizado em unidades de saúde brasileiras revela baixo índice de eventos adversos associados à budesonida/formoterol. A maioria dos efeitos colaterais foi leve e autolimitada, o que sugere uma boa tolerabilidade do esquema combinado. Além disso, a revisão aponta que pacientes com histórico de exacerbações frequentes tiveram melhora progressiva ao longo do tratamento, diminuindo a necessidade de corticosteroídes sistêmicos e reduzindo o impacto negativo sobre sua qualidade de vida (NEVES, 2018).

O Dossiê da GSK Brasil (2021) destinado à incorporação do Seretide® — fluticasona/salmeterol — ao SUS também é relevante para fins comparativos. Embora trate de outra combinação terapêutica, o documento permite contrastar resultados com os da budesonida/formoterol. O documento da GSK indica eficácia comparável entre as associações, mas estudos de metanálise como o de Koenig (2008), citado no dossiê da CONITEC, mostram leve superioridade da budesonida/formoterol na redução das exacerbações graves e na melhora do escore AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire), um dos principais indicadores de bem-estar em pacientes asmáticos (GSK BRASIL, 2021).

A análise realizada por Araújo et al. (2022) na Revista Científica da ESAP mostra que, mesmo entre pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) com sobreposição asmática, a combinação budesonida/formoterol proporcionou melhor controle clínico e redução nas exacerbações em comparação à terapia dupla sem corticosteroide. Essa constatação é significativa, pois demonstra a versatilidade da combinação terapêutica e sua aplicabilidade em cenários clínicos complexos, como a asma-DPOC overlap, cada vez mais reconhecida na prática pneumológica (ARAÚJO et al., 2022).

A publicação de Leindecker (2018) reforça o argumento sobre o manejo adequado da asma no Brasil, ao analisar os medicamentos disponíveis no Sistema Único de Saúde. O autor observa que, apesar da presença de múltiplas opções, a budesonida/formoterol tem se consolidado como uma alternativa com melhor relação custo-benefício, e recomenda sua ampliação nas políticas públicas de acesso. Esse argumento vai ao encontro da proposta da CONITEC de tornar a combinação mais amplamente disponível, tendo em vista o aumento do número de pacientes beneficiados e a melhora de seus indicadores clínicos (LEINDECKER, 2018).

Os dados do estudo conduzido por Vindor (2022) no Espírito Santo, durante a pandemia de COVID-19, indicam que a dispensação da combinação budesonida/formoterol foi mantida como prioridade nos serviços especializados, mesmo diante de restrições logísticas. Isso demonstra não só a relevância da combinação na prática clínica, mas também a confiança dos profissionais de saúde em sua eficácia e segurança em tempos de crise sanitária. Essa continuidade no uso aponta para o papel consolidado da combinação no controle da asma em contextos de vulnerabilidade (VINDOR, 2022).

Ainda no contexto de saúde pública, o relatório final da CONITEC destaca que a incorporação da budesonida/formoterol resultaria não apenas em melhora dos indicadores de saúde, como VEF1 e PFE, mas também na percepção subjetiva de bem-estar por parte dos pacientes. Essa avaliação é sustentada por estudos como o de Nathan (2003) e Juniper (2002), cujas análises são citadas no dossiê. Ambos os estudos demonstram que a combinação proporciona maior limitação das atividades diárias e redução de sintomas noturnos, fatores diretamente relacionados à qualidade de vida (CONITEC, 2021).

Concluindo, a análise dos diferentes estudos científicos reforça, de forma sólida e consistente, o impacto positivo da terapia combinada de budesonida/formoterol na qualidade de vida de pacientes asmáticos. As evidências apontam não apenas para sua eficácia clínica, mas também para sua viabilidade econômica, segurança e aceitabilidade por parte dos pacientes e profissionais de saúde. Comparada a outras terapias combinadas, como fluticasona/salmeterol, a budesonida/formoterol apresenta vantagens sutis, porém relevantes, em termos de controle dos sintomas e redução de internações. Dessa forma, a incorporação da terapia ao SUS se justifica plenamente, tanto do ponto de vista clínico quanto do ponto de vista da política pública em saúde (CONITEC, 2021; NEVES; SANTOS, 2018; BASTOS, 2022; MARQUES, 2021).

CONCLUSÃO

A análise do impacto da terapia combinada de budesonida/formoterol na qualidade de vida de pacientes asmáticos evidencia avanços significativos no manejo clínico da asma moderada a grave. A revisão das evidências científicas, em consonância com o texto base da CONITEC, demonstra que essa combinação oferece benefícios clínicos

importantes, como maior controle dos sintomas, redução da frequência e gravidade das exacerbações, e melhora objetiva nos parâmetros funcionais respiratórios. Além disso, destaca-se sua superioridade em comparação à monoterapia com corticosteroides inalados, sobretudo em pacientes com histórico de internações ou sintomas persistentes. O uso da combinação budesonida/formoterol também se mostra eficiente do ponto de vista da adesão terapêutica, visto que sua administração em dispositivo único facilita o uso correto pelo paciente, favorecendo a continuidade do tratamento. Essa facilidade é crucial em uma doença crônica como a asma, cujo controle contínuo é essencial para a prevenção de complicações e hospitalizações. Outro ponto relevante diz respeito à tolerabilidade do tratamento: os efeitos adversos observados foram, em sua maioria, leves e autolimitados, permitindo a manutenção da terapia a longo prazo sem comprometer a segurança dos pacientes. O estudo revelou ainda implicações econômicas importantes. A introdução da budesonida/formoterol no SUS, conforme sugerido por análises econômicas associadas, poderia representar uma medida estratégica, não apenas do ponto de vista clínico, mas também orçamentário. A redução de custos hospitalares, menor necessidade de internações e menor uso de medicamentos sistêmicos seriam consequências diretas da eficácia da combinação. Dessa forma, conclui-se que a terapia combinada de budesonida/formoterol deve ser considerada uma alternativa de primeira linha no tratamento da asma não controlada com monoterapia, sendo eficaz, segura e custo-efetiva. Sua adoção mais ampla representa não apenas um avanço terapêutico, mas também um passo importante na qualificação da assistência farmacêutica e na garantia de acesso equitativo à saúde respiratória. O presente estudo reforça a necessidade de incorporação sistemática desta abordagem no contexto da saúde pública brasileira, especialmente em vista dos altos índices de morbidade e impacto social da asma no país.

REFERÊNCIAS

- O'BYRNE, P. M. et al. **Inhaled Combined Budesonide-Formoterol as Needed in Mild Asthma**. New England Journal of Medicine, v. 378, n. 20, p. 1865-1876, 2018.
- BATEMAN, E. D. et al. **As-Needed Budesonide-Formoterol versus Maintenance Budesonide in Mild Asthma**. New England Journal of Medicine, v. 378, n. 20, p. 1877-1887, 2018.
- YI, F. et al. **Effects of treatment with montelukast alone, budesonide/formoterol alone and a combination of both in cough variant asthma**. Respiratory Research, v. 23, n. 1, p. 279, 2022.
- MURO, S. et al. **Benefits of budesonide/glycopyrronium/formoterol fumarate dihydrate on lung function and exacerbations of COPD: a post-hoc analysis of the KRONOS study by blood eosinophil level and exacerbation history**. Respiratory Research, v. 25, n. 1, p. 297, 2024.
- CHIPPS, B. E. et al. **Albuterol-Budesonide Pressurized Metered Dose Inhaler in Patients With Mild-to-Moderate Asthma: Results of the DENALI Double-Blind Randomized Controlled Trial**. Chest, v. 164, n. 3, p. 585-595, 2023.

CHIPPS, B. E. et al. **Efficacy and safety of as-needed albuterol/budesonide versus albuterol in adults and children aged ≥ 4 years with moderate-to-severe asthma: rationale and design of the randomised, double-blind, active-controlled MANDALA study.** BMJ Open Respiratory Research, v. 8, n. 1, p. e001077, 2021.

ISHIURA, Y. et al. **Triple Therapy with Budesonide/Glycopyrrolate/Formoterol Fumarate Improves Inspiratory Capacity in Patients with Asthma-Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap.** International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, v. 15, p. 269-277, 2020.

PETERS, S. P. et al. **Serious Asthma Events with Budesonide plus Formoterol vs. Budesonide Alone.** New England Journal of Medicine, v. 375, n. 9, p. 850-860, 2016.

MURO, S. et al. **Triple Therapy with Budesonide/Glycopyrronium/Formoterol Fumarate Dihydrate versus Dual Therapies for Patients with COPD and Phenotypic Features of Asthma: A Pooled Post Hoc Analysis of KRONOS and ETHOS.** International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, v. 19, p. 2729-2737, 2024.

FITZGERALD, J. M. et al. **Safety of As-Needed Budesonide-Formoterol in Mild Asthma: Data from the Two Phase III SYGMA Studies.** Drug Safety, v. 44, n. 4, p. 467-478, 2021.

LIU, A. et al. **Adjunctive Probiotics Alleviates Asthmatic Symptoms via Modulating the Gut Microbiome and Serum Metabolome.** Microbiology Spectrum, v. 9, n. 2, p. e0085921, 2021.

JORUP, C. et al. **Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy in adolescent patients with asthma.** European Respiratory Journal, v. 51, n. 1, p. 1701688, 2018.

REDDEL, H. K. et al. **Efficacy and Safety of As-Needed Budesonide-Formoterol in Adolescents with Mild Asthma.** Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice, v. 9, n. 8, p. 3069-3077.e6, 2021.

BATEMAN, E. D. et al. **Positioning As-needed Budesonide-Formoterol for Mild Asthma: Effect of Prestudy Treatment in Pooled Analysis of SYGMA 1 and 2.** Annals of the American Thoracic Society, v. 18, n. 12, p. 2007-2017, 2021.

PEARLMAN, D. S. et al. **Efficacy and safety of budesonide/formoterol pMDI vs budesonide pMDI in asthmatic children (6– <12 years).** Annals of Allergy, Asthma & Immunology, v. 118, n. 4, p. 489-499.e1, 2017.

MORI, K. et al. **Step-down treatment from medium-dosage of budesonide/formoterol in controlled asthma.** Respiratory Medicine, v. 119, p. 1-6, 2016.

MURO, S. et al. **Efficacy of budesonide/glycopyrronium/formoterol metered dose inhaler in patients with COPD: post-hoc analysis from the KRONOS study excluding patients with airway reversibility and high eosinophil counts.** Respiratory Research, v. 22, n. 1, p. 187, 2021.

LÄHELMÄ, S. et al. **Equivalent bronchodilation with budesonide/formoterol combination via Easyhaler and Turbuhaler in patients with asthma.** Respiratory Medicine, v. 120, p. 31-35, 2016.

JENKINS, C. R. et al. **Efficacy of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy compared with higher-dose budesonide as step-up from low-dose inhaled corticosteroid treatment.** BMC Pulmonary Medicine, v. 17, n. 1, p. 65, 2017.

HUANG, W. C. et al. **Stepped treatment algorithm using budesonide-formoterol for chronic respiratory diseases: A single arm interventional study.** PLoS One, v. 17, n. 7, p. e0271178, 2022.

USMANI, O. et al. **A scintigraphy study of budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate metered dose inhaler in patients with moderate-to-very severe chronic obstructive pulmonary disease.** Respiratory Research, v. 22, n. 1, p. 261, 2021.

FERGUSON, G. T. et al. **Budesonide/formoterol MDI with co-suspension delivery technology in COPD: the TELOS study.** European Respiratory Journal, v. 52, n. 3, p. 1801334, 2018.

PRICE, D. B. et al. **Evaluation of inhaler technique and achievement and maintenance of mastery of budesonide/formoterol Spiromax® compared with budesonide/formoterol Turbuhaler® in adult patients with asthma: the Easy Low Instruction Over Time (ELIOT) study.** BMC Pulmonary Medicine, v. 18, n. 1, p. 107, 2018.

CHENG, Q. J. et al. **Formoterol as reliever medication in asthma: a post-hoc analysis of the subgroup of the RELIEF study in East Asia.** BMC Pulmonary Medicine, v. 16, p. 8, 2016.

LIN, J. et al. **A multicenter, cross-sectional, observational study of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy in real-world settings.** Respiratory Medicine, v. 127, p. 45-50, 2017.

VIRCHOW, J. C. et al. **A randomized, double-blinded, double-dummy efficacy and safety study of budesonide-formoterol Spiromax® compared to budesonide-formoterol Turbuhaler® in adults and adolescents with persistent asthma.** BMC Pulmonary Medicine, v. 16, p. 42, 2016.

LÄHELMÄ, S. et al. **Equivalent Lung Dose and Systemic Exposure of Budesonide/Formoterol Combination via Easyhaler and Turbuhaler.** Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery, v. 28, n. 6, p. 462-473, 2015.

VANDEN BERGE, M. et al. **Functional respiratory imaging assessment of budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate and glycopyrrolate/formoterol fumarate metered dose inhalers in patients with COPD: the value of inhaled corticosteroids.** Respiratory Research, v. 22, n. 1, p. 191, 2021.

CHENG, S. L. et al. **Budesonide/Formoterol Anti-Inflammatory Reliever and Maintenance or Fluticasone Propionate/Salmeterol Plus As-Needed, Short-Acting β 2 Agonist: Real-World Effectiveness in Patients without Optimally Controlled Asthma (REACT) Study.** Drug Design, Development and Therapy, v. 14, p. 5441-5450, 2020.

TASHKIN, D. P. et al. **Assessment of Consistency of Fixed Airflow Obstruction Status during Budesonide/Formoterol Treatment and Its Effects on Treatment Outcomes in Patients with Asthma.** Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice, v. 4, n. 4, p. 705-712, 2016.