

Beta-2 agonistas de ultra longa duração para o tratamento da asma: há espaço?

Ultra long-term beta-2 agonists for treatment of asthma: is there a place?

Adelmir Souza-Machado^{1,2,3,5}, Carolina de Souza-Machado^{1,2,4}, Eduardo Costa⁵,
José Angelo Rizzo⁵, Alfeu T. França⁵, Flávio Sano⁵, Gustavo F. Wandalsen⁵,
Marcelo V. Aun⁵, Pedro F. Giavina-Bianchi Jr.⁵, João Negreiros Tebyricá⁶, Dirceu Solé⁷

Resumo

Objetivos: Revisar a eficácia e a tolerabilidade dos agentes beta-2 agonistas de longa ação (ultra-BALA) em asmáticos.

Métodos: Foi conduzida uma revisão sistemática de estudos clínicos que investigaram a eficácia e tolerabilidade de fármacos beta-2 agonistas administrados 1 vez ao dia, por via inalatória para o tratamento de pacientes com diagnóstico de asma brônquica. A pesquisa incluiu todos os manuscritos publicados na íntegra nos últimos 20 anos, na língua inglesa, utilizando as palavras-chaves "ultra-long-acting-beta agonists", "carmoterol", "indacaterol", "vilanterol", "arformoterol", "bronchodilators", "combination therapy", "once-daily" AND ("asthma treatment" [Mesh] OR "asthma/drug therapy" [Mesh] OR "bronchial asthma/therapy" [Mesh]) AND "randomized controlled trial".

Resultados: Foram selecionados 8 ensaios clínicos que avaliaram 975 pacientes asmáticos. O indacaterol foi o agente farmacológico que apresentou estudos publicados em fases mais avançadas em asmáticos. Em estudos pré-clínicos e clínicos o indacaterol mostrou boa eficácia, segurança e tolerabilidade. O início de ação broncodilatadora é rápida e duradoura por 24 horas. Os efeitos adversos mais comuns foram tosse, cefaleia e nasofaringite; geralmente mínimos e de leve intensidade.

Conclusões: Os fármacos ultra-BALA podem constituir-se em opções promissoras para uso em dose única diária para um subgrupo de asmáticos que apresenta resposta terapêutica insuficiente e baixa aderência ao tratamento.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2012;35(1):9-14: Beta-2 agonistas, asma brônquica, broncodilatadores, tratamento da asma.

Abstract

Objectives: To review the efficacy and tolerability of the ultra-long-acting beta 2 agonists agents (ultra-LABA) in asthmatics.

Methods: We conducted a systematic review of clinical studies that investigated the efficacy and tolerability of inhaled beta-2 agonist drugs administered once daily for the treatment of patients with bronchial asthma. The search included all full-length manuscripts published in the last 20 years, in English, by using the keywords "ultra-long-acting-beta-agonists", "carmoterol", "indacaterol", "vilanterol", "arformoterol" "bronchodilators", "combination therapy", "once-daily" AND ("asthma treatment" [Mesh] OR "asthma/drug therapy" [Mesh] OR "bronchial asthma/therapy" [Mesh]) AND "randomized controlled trial."

Results: We selected 8 clinical trials that evaluated 975 patients with asthma. Indacaterol was the pharmacological agent that presented published studies at later stages in asthmatics. In preclinical and clinical studies indacaterol showed good efficacy, safety and tolerability. The bronchodilator effect is fast and lasts for 24 hours. The most common adverse events were cough, headache and nasopharyngitis, often minimal or mild.

Conclusions: The ultra-LABA can become promising options for a single daily dose regime for a subgroup of patients presenting insufficient therapeutic response and low adherence to treatment.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2012;35(1):9-14: Beta-2 agonists, bronchial asthma, bronchodilators, treatment of asthma.

Introdução

Diretrizes baseadas em evidências para o tratamento da asma têm preconizado uma abordagem abrangente e gradual para alcançar e manter o controle da doença por períodos prolongados^{1,2}. Não apenas a avaliação do controle de sintomas mas também a redução dos riscos futuros de

exacerbações, declínio da função pulmonar e efeitos adversos atribuídos a terapia utilizada devem ser parâmetros considerados para aferir o controle do paciente asmático³.

A redução de exposição a agentes desencadeantes da inflamação e o uso de medicações anti-inflamatórias são os

1. Programa para o Controle da Asma na Bahia (ProAR), Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
2. Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde, Faculdade de Medicina da Bahia – Universidade Federal da Bahia.
3. Departamento de Biomorfologia Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia.
4. Escola de Enfermagem – Universidade Federal da Bahia.
5. Grupo de Assessoria em Asma da Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia (ASBAI).
6. Presidente da ASBAI.
7. Diretor científico da ASBAI.

Artigo submetido em 28.09.2011, aceito em 30.11.2011.

princípios primários para o manejo da asma. Os corticosteroides inalatórios (CI) são os fármacos de escolha para o tratamento da asma e provêm excelente controle da doença para a maioria dos pacientes. Contudo, um subgrupo de indivíduos com asma necessita de broncodilatadores para alívio dos sintomas e melhora da função pulmonar^{1,2}. Tem sido amplamente documentado que a combinação de corticosteróides inalados e agentes beta-2 agonistas de longa duração, a exemplo de salmeterol e formoterol, constitui a opção mais eficaz disponível para a terapia da asma quando doses médias e elevadas de CI isoladamente falham em obter o controle da doença⁴⁻⁷.

A adição de um fármaco beta-2 agonista de longa ação (BALA) exibe uma interação favorável entre o BALA e o CI, devido a melhora do efeito dos esteroides nos adrenoreceptores⁸, controle de sintomas e, conseqüentemente, de aumento na aderência ao tratamento inalatório em longo prazo^{9,10}. A aderência do paciente asmático ao tratamento é o maior obstáculo para o manejo adequado da doença. Regimes de tratamento múltiplos e complicados, diferentes dispositivos e comportamentos dificultam a submissão dos pacientes ao tratamento⁹⁻¹¹. Desta forma, a incorporação de doses únicas diárias pode constituir-se em uma estratégia aceitável para aumentar a cooperação do paciente e aderência ao tratamento recomendado.

Fármacos beta-2 agonistas com meias vidas mais longas (24 horas; ultra-BALA) têm sido pesquisados e aplicados no tratamento de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)¹²⁻¹⁴. Todavia, os estudos de eficácia e segurança dos ultra-BALA para uso em pacientes asmáticos ainda são limitados.

O objetivo do presente estudo é revisar a eficácia e a tolerabilidade dos agentes ultra-BALA em asmáticos.

Métodos

Foi conduzida uma revisão sistemática de estudos clínicos que investigaram a eficácia e tolerabilidade de fármacos beta-2 agonistas administrados uma vez ao dia, por via inalatória para o tratamento de pacientes com diagnóstico de asma. A pesquisa incluiu todos os manuscritos publicados na íntegra nos últimos 20 anos, na língua inglesa, utilizando as palavras-chaves: "ultra-long-acting-beta agonists", "carmoterol", "indacaterol", "vilanterol", "arformoterol" "bronchodilators", "combination therapy", "once-daily" AND ("asthma treatment" [Mesh] OR "asthma/drug therapy" [Mesh] OR "bronchial asthma/therapy" [Mesh]) AND "randomized controlled trial."

Seleção de estudos

Foram utilizadas as bases de dados PUBMED, EMBASE, MEDLINE, SCISEARCH, WEBofScience, CINAHL e COCHANE. Dois revisores selecionaram os artigos de forma independente, depois de examinarem os títulos e resumos de todos os ensaios clínicos identificados a partir da busca eletrônica. As informações extraídas foram revisadas pelos autores. Os estudos que apresentaram os critérios de inclusão foram

obtidos e analisados na íntegra. Não foram considerados os manuscritos publicados no formato de resumos, cartas, artigos de revisão ou comentários. Os critérios de seleção e exclusão são exibidos na Tabela 1.

Tabela 1 - Critérios de inclusão e exclusão dos artigos selecionados

Critérios de inclusão

1. Artigos completos publicados na língua inglesa
2. Avaliassem pacientes asmáticos
3. Idade > 18 anos e < 75 anos
4. Ambos os sexos e de qualquer etnia
5. Para os estudos que geraram múltiplas publicações ou que avaliaram a mesma população, foi selecionado apenas o estudo mais abrangente como referência primária
6. Publicações que avaliassem o fármaco em pacientes com DPOC não foram considerados

Critérios de inclusão para os objetivos

1. Diagnóstico de asma intermitente ou persistente
2. Uso de corticosteróide inalado \leq 1.600 mcg/dia de beclometasona ou equivalente
3. Regime estável de tratamento no mínimo de 30 dias que precederam a admissão em cada estudo
4. VEF₁ de 50-85%

Critérios de exclusão para os objetivos

1. Presença de doença pulmonar relevante, exceto asma
2. Tabagismo nos 6 meses que antecederam o início de cada estudo ou historia de tabagismo > 10 maços/ano
3. Exacerbação no período de *run-in* do estudo
4. Infecção respiratória ativa
5. Hiperglicemia
6. Alteração do intervalo QTc

Resultados

Inicialmente, foram identificadas 27 publicações, das quais oito atenderam aos critérios de elegibilidade¹⁵⁻²². As principais características dos ensaios clínicos estão exibidas na Tabela 2. Outros fármacos beta-2 agonistas de longa duração em desenvolvimento para uso por via inalatória no tratamento da asma e DPOC foram listados na Tabela 3^{12,13}.

Foram avaliados 975 asmáticos que receberam indacaterol em diferentes regimes de doses por até 28 dias. O indacaterol foi o agente farmacológico que apresentou estudos publicados em fases mais avançadas com pacientes asmáticos, até a publicação desta revisão.

Eficácia

Em todos os estudos que avaliaram eficácia, a dose única diária de indacaterol propiciou um efeito broncodilatador de início rápido e sustentado por 24 horas^{15,18-22}. No estudo de Beeh et al.¹⁵, o indacaterol nas doses de 50, 200 e 400 mcg resultou em melhora significativa do VEF₁ mensurado em 30 minutos e 21 horas pós-dose, em comparação ao placebo. Este efeito broncodilatador perdurou por até 26 horas para a dose de 400 mcg. Os autores observaram que a dose mais

Tabela 2 - Sumário de estudos clínicos randomizados, controlados de eficácia, tolerabilidade e segurança do indacaterol

País, publicação	Autor	Desenho do estudo	Amostra (n)	Desfechos
Alemanha, 2007	Beeh et al.	Randomizado, duplo-cego, cruzado, placebo controlado	42	Indacaterol. Efeito broncodilatador por 24h, bem tolerado e seguro
Canadá, 2007	Yang et al.	Randomizado, paralelo, duplo-cego, placebo controlado	118	Indacaterol. Bom perfil de segurança e tolerabilidade
Rússia, 2007	Chuchalin et al.	Randomizado, duplo-cego, placebo controlado	156	Indacaterol. Efeito broncodilatador por 24h, bem tolerado; sem EA cardíacos e metabólicos
EUA, 2008	Pearlman et al.	Randomizado, duplo-cego, placebo controlado	25	Indacaterol. Eficaz e seguro
EUA, 2008	LaForce et al.	Randomizado, multi-dose, placebo controlado	436	Indacaterol. Efeito broncodilatador e segurança com dose ótima de 200 mcg/dia
Alemanha, 2008	Kanniess et al.	Randomizado, duplo-cego, cruzado	115	Indacaterol. Efeito broncodilatador por 24h
EUA, 2009	LaForce et al.	Randomizado, duplo-cego, placebo controlado com doses variadas	42	Indacaterol. Efeito broncodilatador por 24h, boa tolerabilidade. Mínimos efeitos sistêmicos.
Japão, 2010	Sugihara et al.	Randomizado, cruzado, duplo-cego, placebo controlado	41	Indacaterol. Rápido início de ação, efeito broncodilatador por 24h, bem tolerado e seguro

eficaz para a amostra de pacientes asmáticos avaliados foi de 400 mcg.

Em outro estudo, 436 indivíduos com asma persistente moderada e grave, com idades entre 12 e 75 anos e em uso de corticosteroides inalatórios receberam doses diárias de 50, 100, 200, ou 400 mcg de indacaterol ou placebo, por sete dias. Todas as doses de indacaterol foram superiores ao placebo em relação à melhora do VEF₁ AUC_{22-24h} no dia 1 (variação de 240 a 380 mL) e no dia 7 (variação de 220 a 320 mL)¹⁹. Resultados similares de superioridade da função pulmonar em relação aos placebo foram observados por Chuchalin et al., Pearlman et al. e Kanniess et al.^{17,18,20}.

Sugihara et al. avaliaram diferentes doses de indacaterol (150, 300 e 600 mcg) em indivíduos asmáticos Japoneses que receberam doses fixas de CI em comparação ao placebo e salmeterol²². Os pacientes que completaram o estudo foram submetidos a uma fase "aberta" que comparou indacaterol e salmeterol 50 mcg em duas doses diárias. Todas as doses de indacaterol avaliadas mostraram superioridade do VEF₁ em relação ao placebo. O uso de indacaterol mostrou também valores superiores de VEF₁ aos 5 e 30 minutos pós-dose, em comparação ao salmeterol. Adicionalmente, quando comparado ao salmeterol o VEF₁ AUC_{0-24h}, CFV e FEF₂₅₋₂₅ foram mais elevados para o grupo em uso de indacaterol, na maioria das mensurações pós-doses ao longo do estudo. O indacaterol apresentou um rápido início de ação semelhante ao observado para

salbutamol e formoterol e um efeito broncodilatador sustentado por 24 horas²¹.

Tabela 3 - Estudos com agentes beta-2 agonista de ultra longa ação (ultra-BALA) em desenvolvimento para o uso em asma^{12,13}

Arfomoterol	Estudos de eficácia e segurança foram finalizados em pacientes com asma e DPOC. Um estudo de fase III avaliou o efeito broncoprotetor do arfomormoterol em crianças com asma induzida por exercício.
Carmoterol	Estudos em pacientes com DPOC resultaram em broncodilatação satisfatória e boa segurança e tolerabilidade. Um estudo de fase II com o objetivo de avaliar o efeito deste fármaco sobre a função pulmonar de pacientes com asma persistente está em curso.
Olodaterol	Estudos de fase II e III que comparam a eficácia de diferentes doses de olodaterol inalado em pacientes com asma moderada e grave estão em fase de recrutamento. Os estudos pré-clínicos sugerem que este fármaco possui rápido início de ação e um perfil aceitável de segurança cardiovascular.
Vilanterol	Estudos de fase de fase I a III completos ou em fase de recrutamento em pacientes com asma. Este fármaco tem sido testado isoladamente e combinado a fluticasona.

Em indivíduos asmáticos o indacaterol mostrou-se igual ou minimamente superior ao formoterol. La Force et al. observaram que indacaterol exibiu poder broncodilatador superior ao formoterol em relação à diferença do VEF₁ ao longo de 24 horas para as doses de 300 mcg (0,80 mL) e 600 mcg (0,90 mL)²¹. Estudos mais longos e que avaliem outros desfechos relacionados à eficácia dos fármacos ultra-BALA tais como controle de sintomas, frequência de exacerbações graves, aderência ao tratamento e qualidade de vida ainda precisam ser avaliados e adequadamente publicados.

Tolerabilidade e segurança

Yang et al., Chuchalin et al. Pearlman et al., e Kannies et al.^{16-18,20} avaliaram primariamente a segurança dos ultra-BALA em pacientes com asma. Os principais desfechos avaliados em todos os estudos foram os sinais vitais (frequência cardíaca e pressão sanguínea) parâmetros laboratoriais (níveis de potássio sérico, glicemia) e eletrocardiográficos (distúrbios de condução e intervalo QTc). Os eventos adversos tais como cefaleia, tremores, tosse e eventos adversos sérios foram também registrados.

De forma geral, o indacaterol apresentou boa segurança e tolerabilidade em doses diárias de até 800mcg. Eventos adversos foram observados em 45% a 56,4% ocasiões para as diferentes doses de indacaterol administradas. As frequências de eventos adversos relatados nos grupos de intervenção e nos grupos que receberam placebo foram muito similares em todos os estudos. Não foram observadas aumentos nas frequências dos eventos adversos com o aumento das doses. O evento adverso mais comum foi tosse, observado em 8,1 a 28,4%^{16,17}. A tosse, na maioria das vezes, foi de leve intensidade e de início imediato após o uso do fármaco; em dois indivíduos a tosse foi relatada como evento adverso grave, exigindo a descontinuação dos pacientes¹⁷.

Os níveis de glicose sérica diferiram entre os grupos de intervenção e placebo, de modo significativo uma hora pós-dose nos dias 1 e 14 de avaliação. Alguns indivíduos em uso de indacaterol (300 mcg, 5,1%; 800 mcg, 10,2%) apresentaram transitoriamente elevação da glicemia acima dos valores de normalidade¹⁶. Todavia, Chuchalin et al. não observaram diferenças na glicemia entre o grupo de intervenção e placebo¹⁷. Estados de hiperglicemia são considerados eventos adversos comuns em indivíduos que utilizam beta-2 agonistas e corticosteroides, ainda que por via inalatória.

Resultados semelhantes foram observados em relação a frequência cardíaca e pressão sanguínea e alterações eletrocardiográficas em indivíduos submetidos ao tratamento com indacaterol e placebo. O prolongamento do intervalo QTc (> 30 ms) foi observado em um subgrupo de pacientes, entretanto sem exceder os limites da normalidade e sem expressão clínica^{16,17,20}. Outros eventos adversos relatados foram: nasofaringite, cefaleia e tremores^{16,17,20}.

Discussão

Os BALA combinados aos CI são considerados o tratamento mais efetivo para o controle da asma em suas formas mais graves^{1,2}. O regime simplificado de uma medicação eficaz em

dose única diária pode aumentar a aderência do paciente asmático ao tratamento^{8,11}. Outros fatores tais como dificuldade ao acesso à medicação, transporte, facilidade na manipulação do dispositivo inalatório e eventos adversos são responsáveis por aderência reduzida a terapia preconizada²³.

Atualmente, salmeterol e formoterol são os BALA disponíveis para o manejo da asma; ambos necessitam para obtenção da eficácia clínica máxima de duas doses diárias. Uma variedade de beta-2 agonistas com meias-vidas de 24 horas (ultra-BALA) está em diferentes fases de desenvolvimento para o tratamento da asma e da DPOC^{12,13,15-22,24-26}. Os ensaios clínicos controlados, cegos e randomizados que atenderam aos critérios de seleção impostos para a presente revisão, avaliaram o indacaterol. O indacaterol, em doses variadas produziu resultados que evidenciaram broncodilatação efetiva, boa tolerabilidade e segurança para o tratamento de indivíduos asmáticos¹⁵⁻²².

Um estudo experimental comparou as propriedades farmacológicas do indacaterol com salmeterol, formoterol e salbutamol sobre as pequenas vias aéreas (< 2 mm) de pulmões humanos contraídos com carbacol²⁵. Os resultados evidenciaram que a potencia broncodilatadora do formoterol ≥ salmeterol > indacaterol > salbutamol, respectivamente. O indacaterol foi o agente com maior duração de ação e com propriedades intrínsecas de eficácia similares ao formoterol, salbutamol e salmeterol, nesta ordem²⁵.

Em estudos pré-clínicos, os ultra-BALA têm demonstrado broncodilatação por 24 horas e um efeito broncoprotetor, com início rápido de ação comparável ao formoterol e salbutamol^{14,25,27,28}. Informações sobre a farmacocinética do indacaterol mostraram uma rápida absorção e meia vida de eliminação superior a 30 horas^{14,25,27,28}. Resultados preliminares e animadores de eficácia e tolerabilidade foram descritos para carmoterol, milveterol, arformoterol e olodaterol^{13,28}.

Os estudos disponíveis para avaliar a segurança do uso dos ultra-BALA foram desenhados para aferir os eventos adversos mais comumente atribuídos a classe de fármacos beta-2 agonistas. A segurança do indacaterol e de outros ultra-BALA foi satisfatoriamente avaliada em pacientes com DPOC²⁶. Os ultra-BALA mostraram-se seguros e sem efeitos adversos cardio e cérebro vasculares relevantes^{24,26}. O ultra-BALA indacaterol, mostrou bom perfil de segurança e tolerabilidade quando utilizado em pacientes asmáticos. Efeitos adversos mínimos foram registrados, muito frequentemente de leve intensidade mesmo quando utilizadas doses de até 1.000 mcg²⁹. Os poucos eventos adversos graves observados parecem não ter sido comprovadamente relacionados ao fármaco. Todavia, exposições mais longas ao fármaco serão necessárias para a observação de eventos adversos relacionadas ao uso destes novos agentes farmacológicos.

Fortes evidências tem sugerido a associação entre o uso de salmeterol e formoterol e elevada frequência de eventos adversos graves - mortes por asma, em particular quando usados em monoterapia³⁰. Este efeito atribuído a classe farmacológica tem sido amplamente debatido mas sem uma conclusão clara e definitiva³⁰. A análise dos ensaios clínicos e dados epidemiológicos existentes não será suficiente para

esclarecer este questionamento. Uma série de ensaios clínicos internacionais multicêntricos, envolvendo 11.770 indivíduos será desenvolvido para avaliar a segurança do uso de BALA para o tratamento de asma em crianças e adultos³¹. Os resultados destes estudos poderão fornecer informações suficientes para a avaliação real do risco do uso combinado de BALA aos CI em asmáticos. A luz dos conhecimentos atuais os benefícios do uso combinado BALA e CI prevalecem sobre os riscos³⁰.

A terapia da asma é um processo complexo que envolve cooperação, disciplina e habilidades para o uso de uma variedade de dispositivos para inalação. A aderência ao tratamento de manutenção por períodos prolongados depende da frequência de doses diárias prescritas, da rapidez de ação dos fármacos para alívio e controle dos sintomas. Em ensaios clínicos controlados, a aderência a determinado tratamento não se constitui em obstáculo para a maioria dos pacientes, embora este cenário seja raramente observado na prática clínica diária⁸⁻¹⁰. Pacientes asmáticos que apresentam dificuldades em seguir um regime terapêutico com duas doses diárias, provavelmente poderão beneficiar-se com a administração de medicamentos que possam ser utilizados em doses únicas diárias.

Em suma, o indacaterol, é um dos representantes da nova classe de beta-2 adrenérgicos de ação ultra longa para o tratamento da asma e da DPOC. Em estudos pré-clínicos e clínicos o indacaterol mostrou boa eficácia, segurança e tolerabilidade. O início de ação broncodilatadora é rápida e duradoura por 24 horas. Os efeitos adversos observados foram mínimos e de leve intensidade.

Conclusões

Os fármacos denominados ultra-BALA podem constituir-se em opções promissoras para uso em dose única diária para um subgrupo de asmáticos que apresente resposta insuficiente e baixa aderência ao tratamento. Para o uso em asmáticos, as evidências clínicas e o bom senso nos remete ao uso combinado dos "ultra-BALA" a CI tais como mometasona, fluticasona e a budesonida. Serão ainda necessários estudos que avaliem a eficácia da combinação dos ultra-BALA com CI em dose fixa única diária sobre diversos desfechos clínicos, e estudos de comparação com as combinações existentes de salmeterol/fluticasona e formoterol/budesonida e formoterol/beclometasona em duas doses diárias.

Referências

- Global Initiative for Asthma (GINA). Disponível em: www.ginasthma.org.
- Stirbulov R, Bernd L, Solé D. IV Diretrizes brasileiras para o manejo da asma. Rev bras alerga imunopatol 2006;29:222-45.
- Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA, Ait-Khaled N, Baena-Cagnani CE, Bleecker ER, et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. J Allergy Clin Immunol 2010;126(5):926-38.
- Bousquet J, Boulet LP, Peters MJ, Magnussen H, Quiralte J, Martinez-Aguilar NE, et al. Budesonide/formoterol for maintenance and relief in uncontrolled asthma vs. high-dose salmeterol/fluticasone. Respir Med 2007;101(12):2437-46.
- Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, Yancey SW, Dorinsky PM. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. Chest 2006;129(1):15-26.
- O'Byrne PM, Barnes PJ, Rodriguez-Roisin R, Runnerstrom E, Sandstrom T, Svensson K, et al. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma: the OPTIMA randomized trial. Am J Respir Crit Care Med 2001;164(8 Pt 1):1392-7.
- Pauwels RA, Lofdahl CG, Postma DS, Tattersfield AE, O'Byrne P, Barnes PJ, et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. N Engl J Med 1997;337(20):1405-11.
- Sin DD, Man SF. Corticosteroids and adrenoceptor agonists: the compliments for combination therapy in chronic airways diseases. Eur J Pharmacol 2006;533(1-3):28-35.
- Horne R. Compliance, adherence, and concordance: implications for asthma treatment. Chest 2006;130(1 Suppl):65S-72S.
- Price D, Robertson A, Bullen K, Rand C, Horne R, Staudinger H. Improved adherence with once-daily versus twice-daily dosing of mometasone furoate administered via a dry powder inhaler: a randomized open-label study. BMC Pulm Med 2010;10:1.
- Roy A, Battle K, Lurslurchachai L, Halm EA, Wisnivesky JP. Inhaler device, administration technique, and adherence to inhaled corticosteroids in patients with asthma. Prim Care Respir J 2011;20(2):148-54.
- ClinicalTrials. Disponível em: www.clinicaltrials.gov.
- Cazzola M, Segreti A, Matera MG. Novel bronchodilators in asthma. Curr Opin Pulm Med 2010;16(1):6-12.
- Procopiu PA, Barrett VJ, Bevan NJ, Biggadike K, Box PC, Butchers R, et al. Synthesis and structure-activity relationships of long-acting beta2 adrenergic receptor agonists incorporating metabolic inactivation: an antedrug approach. J Med Chem 2010;53(11):4522-30.
- Beeh KM, Derom E, Kannies F, Cameron R, Higgins M, van AA. Indacaterol, a novel inhaled beta2-agonist, provides sustained 24-h bronchodilation in asthma. Eur Respir J 2007;29(5):871-8.
- Yang WH, Martinot JB, Pohunek P, Beier J, Magula D, Cameron R, et al. Tolerability of indacaterol, a novel once-daily beta2-agonist, in patients with asthma: a randomized, placebo-controlled, 28-day safety study. Ann Allergy Asthma Immunol 2007;99(6):555-61.
- Chuchalin AG, Tsoi AN, Richter K, Dahl R, Luursema PB, et al. Safety and tolerability of indacaterol in asthma: a randomized, placebo-controlled 28-day study. Respir Med 2007;101(10):2065-75.
- Pearlman DS, Greos L, LaForce C, Orevillo CJ, Owen R, Higgins M. Bronchodilator efficacy of indacaterol, a novel once-daily beta2-agonist, in patients with persistent asthma. Ann Allergy Asthma Immunol 2008;101(1):90-5.
- LaForce C, Alexander M, Deckelmann R, Fabbri LM, Aisanov Z, Cameron R, et al. Indacaterol provides sustained 24 h bronchodilation on once-daily dosing in asthma: a 7-day dose-ranging study. Allergy 2008;63(1):103-11.
- Kannies F, Boulet LP, Pierzchala W, Cameron R, Owen R, Higgins M. Efficacy and safety of indacaterol, a new 24-hour beta2-agonist, in patients with asthma: a dose-ranging study. J Asthma 2008;45(10):887-92.
- LaForce C, Korenblat P, Osborne P, Dong F, Higgins M. 24-hour bronchodilator efficacy of single doses of indacaterol in patients with persistent asthma: comparison with placebo and formoterol. Curr Med Res Opin 2009;25(10):2353-9.
- Sugihara N, Kanada S, Haida M, Ichinose M, Adachi M, Hosoe M, et al. 24-h bronchodilator efficacy of single doses of indacaterol in Japanese patients with asthma: a comparison with placebo and salmeterol. Respir Med 2010;104(11):1629-37.

23. Souza-Machado A, Santos PM, Cruz. Adherence to Treatment in Severe Asthma Predicting Factors in a Program for Asthma Control in Brazil. WAO Journal 2010;3:48-52.
24. Chapman KR, Rennard SI, Dogra A, Owen R, Lassen C, Kramer B. Long-term safety and efficacy of indacaterol, a long-acting beta-agonist, in subjects with COPD: a randomized, placebo-controlled study. Chest 2011;140(1):68-75.
25. Sturton RG, Trifilieff A, Nicholson AG, Barnes PJ. Pharmacological characterization of indacaterol, a novel once daily inhaled 2 adrenoceptor agonist, on small airways in human and rat precision-cut lung slices. J Pharmacol Exp Ther 2008;324(1):270-5.
26. Worth H, Chung KF, Felser JM, Hu H, Rueegg P. Cardio- and cerebrovascular safety of indacaterol vs formoterol, salmeterol, tiotropium and placebo in COPD. Respir Med 2011;105(4):571-9.
27. Billington CK, Hall IP. Real time analysis of beta2-adrenoceptor-mediated signaling kinetics in Human Primary Airway Smooth Muscle Cells reveals both ligand and dose dependent differences. Respir Res 2011;12:89.
28. Bouyssou T, Casarosa P, Naline E, Pestel S, Konetzki I, Devillier P, et al. Pharmacological characterization of olodaterol, a novel inhaled beta2-adrenoceptor agonist exerting a 24-hour-long duration of action in preclinical models. J Pharmacol Exp Ther 2010;334(1):53-62.
29. Brookman LJ, Knowles LJ, Barbier M, Elharrar B, Fuhr R, Pascoe S. Efficacy and safety of single therapeutic and suprathreshold doses of indacaterol versus salmeterol and salbutamol in patients with asthma. Curr Med Res Opin 2007;23(12):3113-22.
30. Kramer JM. Balancing the benefits and risks of inhaled long-acting beta-agonists - the influence of values. N Engl J Med 2009;360(16):1592-5.
31. Chowdhury BA, Seymour SM, Levenson MS. Assessing the safety of adding LABAs to inhaled corticosteroids for treating asthma. N Engl J Med 30;364(26):2473-5.

Correspondência:
Adelmir Souza-Machado
Programa para Controle da Asma na Bahia (ProAR)
Centro de Saúde Carlos Gomes
Rua Carlos Gomes 270 – 7º andar
CEP 40060-330 – Salvador, BA
E-mail: ammachado@ufba.br