



“O enigma do paciente invisível”: revelando a conexão perigosa entre doenças cardíacas e doenças pulmonares

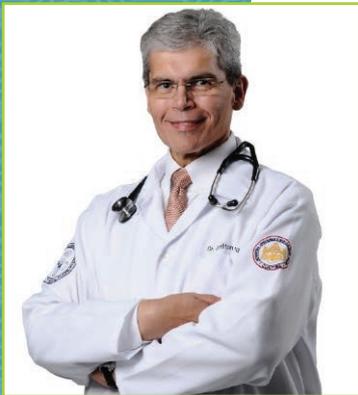


Prof. Dr. Emilton Lima Júnior - CRM-PR 8.032 | RQE 7.946 (Cardiologia)
Professor Titular de Cardiologia da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR).
Professor Adjunto de Cardiologia da Universidade Federal do Paraná (UFPR).



Acesse o arquivo digital.
Use a câmera do
smartphone ou tablet.

“O enigma do paciente invisível”: revelando a conexão perigosa entre doenças cardíacas e doenças pulmonares



Prof. Dr. Emilton Lima Júnior
CRM-PR 8.032 | RQE 7.946 (Cardiologia)

Professor Titular de Cardiologia da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR).
Professor Adjunto de Cardiologia da Universidade Federal do Paraná (UFPR).

Paciente do sexo masculino, 61 anos de idade, casado, comerciante, natural de Toledo, onde reside. Procura o cardiologista queixando-se de que há pouco mais de um ano sente “fraqueza e fôlego curto”. Afirma que no início isso estava relacionado aos esforços físicos, mas percebe que atualmente tem tosse e cansaço mesmo em repouso. Relata ter ganhado peso nesse período. Nega tabagismo, é etilista ocasional (toma uma lata de cerveja ocasionalmente). Faz tratamento regular para hipertensão arterial com enalapril 20 mg 2x/dia e hidroclorotiazida 25 mg/dia. Sua pressão arterial está bem controlada. Faz uso também de metformina 850 mg 2x/dia e sinvastatina 40 mg à noite. Esses dois últimos medicamentos o paciente usa há aproximadamente 60 dias e foram receitados por um médico clínico geral que analisou o resultado de seus exames laboratoriais e, nessa oportunidade, encaminhou o paciente para avaliação por cardiologista.



Identificação

Paciente do sexo masculino, 61 anos de idade, casado, comerciante, natural de Toledo.

Queixa e duração

Fraqueza e fôlego curto. Percebe que atualmente tem tosse e cansaço mesmo em repouso.

Tratamento

Enalapril 20 mg 2x/dia e hidroclorotiazida 25 mg/dia e metformina 850 mg 2x/dia e sinvastatina 40 mg à noite

O cenário ao lado descrito é bastante comum nos consultórios de várias especialidades clínicas. Quando iniciado o raciocínio clínico, deve-se considerar os possíveis diagnósticos diferenciais, partindo-se sempre do diagnóstico mais provável. No entanto, atenção ao “paciente invisível”! A medicina é uma ciência probabilística, e existem diagnósticos comumente negligenciados.

Logo, como enxergar esse “paciente invisível” que está ali à nossa frente?

Dependendo da especialidade e da experiência do médico, diferentes diagnósticos serão privilegiados e/ou hierarquizados e alguns outros, desconsiderados. No caso clínico que aqui se discute, o cardiologista irá considerar uma possível insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, tendo como doença de base a cardiopatia hipertensiva e/ou a doença isquêmica do coração. Entretanto, e se os exames complementares não confirmarem esse raciocínio? A tosse poderia ser um efeito colateral do inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA)? Suspenso o enalapril e reavaliado o paciente após alguns dias... nesse período houve “piora das crises de tosse e da falta de ar”... E agora? Será um “paciente invisível”? Poderia ser uma doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), muito embora o paciente nunca tenha fumado?

Poderia ser uma doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), muito embora o paciente nunca tenha fumado?

A tosse poderia ser um efeito colateral do IECA?

E se os exames complementares não confirmarem esse raciocínio?

Até o início dos anos 2000, o consumo do tabaco era considerado a principal causa de DPOC, seguido das doenças ocupacionais.¹ Atualmente no Brasil, aproximadamente 25% dos casos não estão ligados ao tabaco.² O grande desafio é o diagnóstico precoce da doença, a fim de diminuir a morbimortalidade nesse grupo.³ Dados nacionais mostram que pouco mais de 10% dos pacientes portadores de DPOC têm o diagnóstico,³ o que certamente corrobora para as 40.000 mortes por ano devido a essa doença.⁴

A associação da doença pulmonar com doenças cardiovasculares (DCVs) é bastante frequente. Pacientes com DPOC têm 2,2 vezes mais DCVs e a associação com três ou mais DCVs é 4,3 vezes maior.⁵ Pacientes portadores de doenças cardiovasculares também têm maior chance de apresentar o quadro clínico de DPOC.⁶ Os mecanismos que ligam essas duas situações clínicas ainda precisam ser elucidados, principalmente em pacientes idosos.



O que já se sabe é a ligação entre o processo inflamatório crônico presente no pulmão e uma série de doenças cardiometabólicas,⁷ que aceleram o processo de envelhecimento vascular.⁸ Nesse cenário, ganha importância a necessidade de considerar a investigação de DPOC em pacientes portadores de DCV. O sucesso do tratamento do conjunto desses fatores trará maior segurança ao paciente, aumentando sua qualidade de vida⁹ e sua sobrevivência.¹⁰

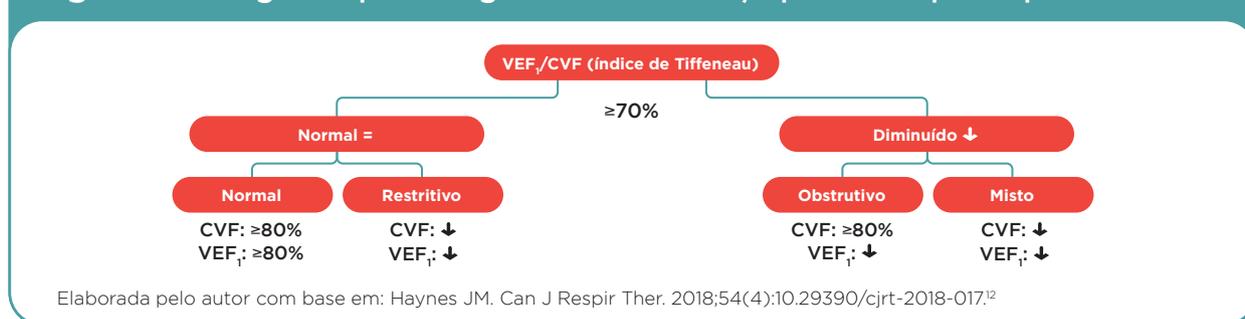
As exacerbações de crises respiratórias são a principal causa de mortalidade dos pacientes,¹¹ o que se relaciona especialmente à falta de diagnóstico ou à inércia terapêutica.

O diagnóstico da DPOC não é complexo e é fundamental investigar adequadamente. Após a anamnese e o exame físico bem executados, deve-se considerar o quadro clínico possível, o diagnóstico diferencial. Diante de um paciente com suspeita de DPOC, qual o próximo passo?

A solicitação de prova de função pulmonar (espirometria) é mandatória, pois esse exame contribuirá para confirmar ou afastar a hipótese diagnóstica de DPOC.

Na espirometria, após o uso de broncodilatador, precisamos identificar e saber interpretar três indicadores: o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1), a capacidade vital forçada (CVF) e o índice de Tiffeneau (VEF_1/CVF).¹² Os valores normais desses indicadores são: para VEF_1 , $\geq 80\%$; para CVF, $\geq 80\%$; e para o índice de Tiffeneau, $\geq 70\%$.¹² Conforme as combinações encontradas, podemos fazer o diagnóstico de normalidade, de padrão respiratório restritivo, obstrutivo ou misto.¹² (Figura 1)

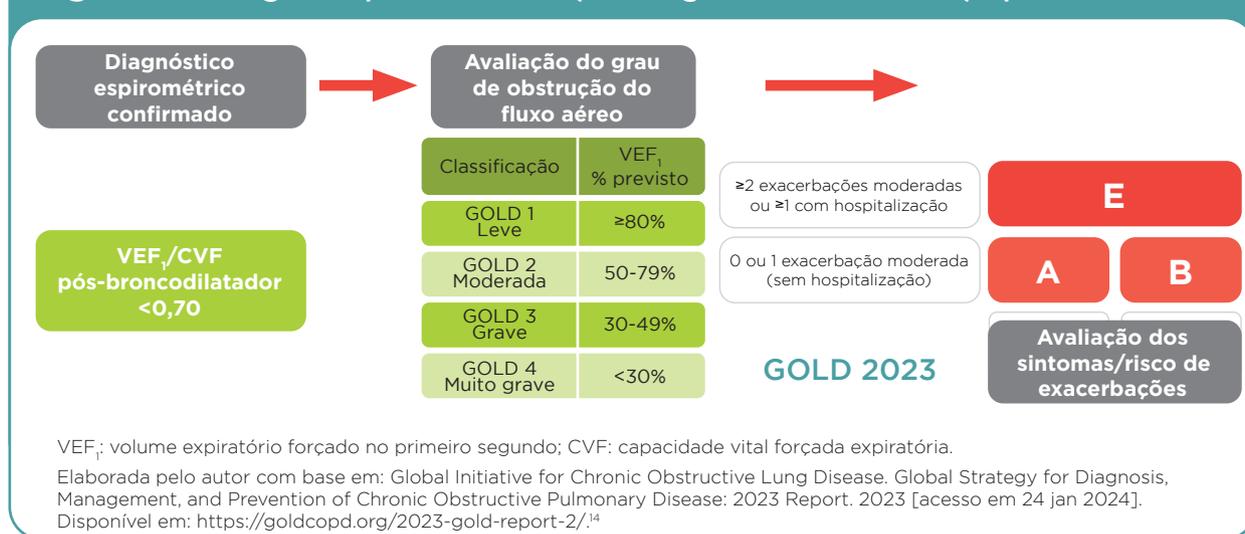
Figura 1. Fluxograma para diagnóstico de doença pulmonar por espirometria



Neste ponto, podemos tomar a decisão de tratar ou encaminhar, considerando que, a partir do diagnóstico, quanto mais precoce e intensivo for o tratamento correto, melhor será para o paciente.¹³

Uma estratégia de classificação e tratamento “descomplicada” está bem definida na *GOLD Guideline 2023*,¹⁴ como apresentado nas figuras 2 e 3.

Figura 2. Fluxograma para classificação da gravidade da doença pulmonar



Para melhor interpretar a figura 2, certifique-se da correta interpretação de alguns pontos: (i) é considerado exacerbação o evento caracterizado por dispneia e/ou tosse e expectoração que apresenta piora em período <14 dias; (ii) as exacerbações da DPOC estão frequentemente associadas ao aumento

da inflamação local e sistêmica causada por infecção das vias aéreas, poluição ou outras agressões aos pulmões.¹⁴

A escala de dispneia modificada do *Medical Research Council* (mMRC) foi o primeiro questionário desenvolvido para medir a dispneia,

que é um sintoma-chave em muitos pacientes com DPOC, embora muitas vezes não reconhecido.¹⁴ É digno de nota que a pontuação mMRC se relaciona bem com outras medidas multidimensionais do estado de saúde e prevê o risco de mortalidade futuro.¹⁴

O CAT é um questionário de oito itens que avalia o estado de saúde em pacientes com DPOC.¹⁴ Foi desenvolvido para ser aplicável em todo o mundo e as traduções validadas estão disponíveis em uma ampla variedade de idiomas.¹⁴ A pontuação varia de 0 a 40.¹⁴

Figura 3. Tratamento farmacológico inicial



Uma vez feita a adequada classificação, podemos definir a melhor estratégia terapêutica para o nosso paciente “visível”.

corticoide inalável, para melhor resultado, quando a contagem de eosinófilos for $\geq 300 \mu\text{L}$. Para os do *grupo A*, indica-se o uso de broncodilatadores.¹⁴

Para os pacientes dos *grupos E e B*, a associação de LABA ($\beta 2$ -agonista de longa duração) e LAMA (anticolinérgico de longa duração) está indicada; também se pode associar um

A terapia com inalador único é mais conveniente e efetiva em comparação ao uso de múltiplos inaladores.¹⁴



Lembre-se de sempre estar atento à identificação dos “pacientes invisíveis” que nos procuram. O tratamento precoce e intensivo impactará positivamente a vida desses pacientes e a de suas famílias. Afinal, escolhemos ser médicos para fazer a diferença na vida das pessoas!

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS: 1. Tzanakis N, Anagnostopoulou U, Filaditaki V, Christaki P, Siafakas N; COPD group of the Hellenic Thoracic Society. Prevalence of COPD in Greece. *Chest*. 2004;125(3):892-900. 2. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet*. 2009;374(9691):733-43. 3. Soriano JB, Zielinski J, Price D. Screening for and early detection of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 2009;374(9691):721-32. 4. Gonçalves-Macedo L, Lacerda EM, Markman-Filho B, Lundgren FLC, Luna CF. Trends in morbidity and mortality from COPD in Brazil, 2000 to 2016. *J Bras Pneumol*. 2019 Nov 25;45(6):e20180402. 5. Chen H, Luo X, Du Y, He C, Lu Y, Shi Z, Zhou J. Association between chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease in adults aged 40 years and above: data from NHANES 2013-2018. *BMC Pulm Med*. 2023 Aug 31;23(1):318. 6. Smith MC, Wrobel JP. Epidemiology and clinical impact of major comorbidities in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014 Aug 27;9:871-88. 7. Tylutka A, Morawin B, Walas E, Michalek M, Gwara A, Zembron-Lacny A. Assessment of metabolic syndrome predictors in relation to inflammation and visceral fat tissue in older adults. *Sci Rep*. 2023 Jan 31;13(1):89. 8. Maloberti A, Vallerio P, Triglionone N, Occhi L, Panzeri F, Bassi I, Pansera F, Piccinelli E, Peretti A, Garatti L, Palazzini M, Sun J, Grasso E, Giannattasio C. Vascular Aging and Disease of the Large Vessels: Role of Inflammation. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2019 Jun;26(3):175-182. 9. Papi A, Vestbo J, Fabbri L, Corradi M, Prunier H, Cohuet G, Guasconi A, Montagna I, Vezzoli S, Petruzzelli S, Scuri M, Roche N, Singh D. Expiratory inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018 Mar 17;391(10125):1076-1084. 10. Mintz M, Barjaktarevic I, Mahler DA, Make B, Skolnik N, Yawn B, Zezouski-Johns B, Hanania NA. Reducing the Risk of Mortality in Chronic Obstructive Pulmonary Disease With Pharmacotherapy: A Narrative Review. *Mayo Clin Proc*. 2023 Feb;98(2):301-315. 11. Whittaker H, Rubino A, Müllerová H, Morris T, Varghese P, Xu Y, De Nigris E, Quint JK. Frequency and Severity of Exacerbations of COPD Associated with Future Risk of Exacerbations and Mortality: A UK Routine Health Care Data Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2022 Mar 31;17:427-437. 12. Haynes JM. Basic spirometry testing and interpretation for the primary care provider. *Can J Respir Ther*. 2018;54(4):1029390/cjrt-2018-017. 13. Bernet D, Randolph C, Neher JO, Safranek S. Does an early COPD diagnosis improve long-term outcomes? *J Fam Pract*. 2022;71(8):372-3. 14. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [homepage on internet]. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: 2023 Report. 2023 [acesso em 24 jan 2024]. Disponível em: <https://goldcopd.org/2023-gold> 15. Bula TRIMBOW 16. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Resolução n.º 119, de 12 de janeiro de 2023 [resolução na internet]. Diário Oficial da União 16 janeiro 2023; Seção 1:39 [acesso em 16 jan 2023]. Disponível em: RESOLUÇÃO-RE Nº 119, DE 12 DE JANEIRO DE 2023 - RESOLUÇÃO-RE Nº 119, DE 12 DE JANEIRO DE 2023 - DOU - Imprensa Nacional (ingovbr) 17. Acerbi D, Brambilla G, Kottakis I. Advances in asthma and COPD management: delivering CFC-free inhaled therapy using Modulite technology. *Pulm Pharmacol Ther*. 2007;20(3):290-303. 18. Usmani OS, Scichilone N, Mignot B, Belmans D, Van Holsbeke C, De Backer J, De Maria R, Cuoghi E, Topole E, Georges G. Airway Deposition of Expiratory Inhaled Triple Therapy in Patients with COPD: A Model Approach Based on Functional Respiratory Imaging Computer Simulations. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020 Oct 7;15:2433-2440. 19. Lipworth B, Manoharan A, Anderson W. Unlocking the quiet zone: the small airway asthma phenotype. *Lancet Respir Med*. 2014 Jun;2(6):497-506. 20. Scichilone N, Spatafora M, Battaglia S, Arrigo R, Benfante A, Bellia V. Lung penetration and patient adherence considerations in the management of asthma: role of extra-fine formulations. *J Asthma Allergy*. 2013;6:11-21. 21. Vestbo J, Papi A, Corradi M, Blazhko V, Montagna I, Francisco C, Cohuet G, Vezzoli S, Scuri M, Singh D. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*. 2017 May 13;389(10082):1919-1929. 22. Papi A, Vestbo J, Fabbri L, Corradi M, Prunier H, Cohuet G, Guasconi A, Montagna I, Vezzoli S, Petruzzelli S, Scuri M, Roche N, Singh D. Expiratory inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018 Mar 17;391(10125):1076-1084. 23. Zheng J, Baldi S, Zhao L, Li H, Lee KH, Singh D, Papi A, Grapin F, Guasconi A, Georges G. Efficacy and safety of single-inhaler extrafine triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting beta2 agonist in eastern Asian patients with COPD: the TRIVERSITY randomised controlled trial. *Respir Res*. 2021 Mar 23;22(1):90. doi: 10.1186/s12931-021-01683-2. 24. Marth K, Renner A, Pohl W. TRICOP - A Real-world effectiveness study with a single-inhaler extrafine triple therapy over 52 weeks in Austrian patients with COPD. *Respir Med*. 2021 Jun;182:106398. 25. Virchow JC, Kuna P, Paggiaro P, Papi A, Singh D, Corre S, Zuccaro F, Vele A, Kots M, Georges G, Petruzzelli S, Canonica GW. Single inhaler extrafine triple therapy in uncontrolled asthma (TRIMARAN and TRIGGER): two double-blind, parallel-group, randomised, controlled phase 3 trials. *Lancet*. 2019 Nov 9;394(10210):1737-1749.



Trimbow®

dipropionato de beclometasona
fumarato de formoterol di-hidratado
brometo de glicopirrônio



A **primeira e única** formulação tripla fixa aprovada para o **tratamento de asma e DPOC**.^{15,16}

- Deposição pulmonar periférica otimizada (DPPO);¹⁷⁻²⁰
- Indicado para diferentes perfis de pacientes com DPOC;^{21,22-24}
- Primeira tripla terapia aprovada para asma.^{15,16-20,22-25}

TRIMBOW® dipropionato de beclometasona 100 mcg + fumarato de formoterol d-hidratado 6 mcg + brometo de glicopirrônio 12,5 mcg **USO ADULTO COMPOSIÇÃO, FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES:** Solução aerossol. Frasco contendo 120 doses (jatos), acompanhado de inalador com contador de dose (dispositivo para aplicação oral em forma de L). Cada dose contém 100 mcg de dipropionato de beclometasona, 6 mcg de fumarato de formoterol di-hidratado e 12,5 mcg de brometo de glicopirrônio. **Indicações:** DPOC **TRIMBOW®** é indicado para o tratamento de manutenção em pacientes adultos com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) moderada a grave, que não estão adequadamente controlados com tratamento regular com corticosteroides inalatórios e agonistas beta-2 de ação prolongada ou com associação de agonistas beta-2 de ação prolongada e antagonista muscarínico de ação prolongada. **Asma** Tratamento de manutenção da asma em pacientes adultos que não estão adequadamente controlados com tratamento regular com associação de corticosteroide inalatório de dose média e um agonista beta-2 de ação prolongada, e que tenham apresentado uma ou mais exacerbações da asma no ano anterior. **CONTRAINDICAÇÕES:** Hipersensibilidade ao dipropionato de beclometasona, fumarato de formoterol di-hidratado, brometo de glicopirrônio ou a qualquer um dos excipientes presentes na formulação. Pacientes com hipersensibilidade ao álcool não devem usar **TRIMBOW®**. **Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos. CUIDADOS E ADVERTÊNCIAS:** **TRIMBOW® não deve ser usado no tratamento agudo.** **TRIMBOW®** não é indicado como uma terapia de resgate para o tratamento de episódios agudos de broncoespasmos ou para tratar uma exacerbação aguda de doença. **Hipersensibilidade:** reações de hipersensibilidade imediata foram relatadas após a administração de **TRIMBOW®**. Se ocorrerem sinais sugestivos de reações alérgicas, em particular, angioedema (incluindo dificuldades em respirar ou engolir, inchaço da língua, lábios e face), urticária ou erupções cutâneas, **TRIMBOW®** deve ser interrompido imediatamente e a terapia alternativa instituída. **Broncoespasmo paradoxal:** pode ocorrer broncoespasmo paradoxal com aumento imediato de sibilos e falta de ar após a administração. Isto deve ser tratado imediatamente com um broncodilatador inalatório de ação rápida (alívio). **TRIMBOW®** deve ser interrompido imediatamente, o paciente observado e instituída uma terapêutica alternativa, se necessário. **Efeitos cardiovasculares:** **TRIMBOW®** deve ser usado com precaução em pacientes com arritmias cardíacas, especialmente com bloqueio atrioventricular de terceiro grau e taquiarritmias, estenose aórtica subvalvar idiopática, cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva, doença cardíaca grave (particularmente infarto do miocárdio, doença cardíaca isquêmica, insuficiência cardíaca congestiva), doenças vasculares oclusivas (particularmente arteriosclerose), hipertensão arterial e aneurisma. Atenção também deve ser dada no tratamento de pacientes com prolongamento conhecido ou suspeito do intervalo QTc (QTc > 450 milissegundos para os homens ou > 470 milissegundos para as mulheres), congênito ou induzido por medicamentos, pois estes pacientes foram excluídos dos ensaios clínicos com **TRIMBOW®**. Se a anestesia com agentes anestésicos halogenados for prevista, deve ser assegurado que **TRIMBOW®** não seja administrado por pelo menos 12 horas antes do início da anestesia, pois há risco de arritmias cardíacas. Atenção também é necessária quando **TRIMBOW®** for utilizado por pacientes com tireotoxicose, diabetes mellitus, feocromocitoma e hipocalcemia não tratada. **Pneumonia em pacientes com DPOC:** um aumento na incidência de pneumonia, incluindo pneumonia com necessidade de hospitalização, tem sido observado em pacientes com DPOC que receberam corticosteroides inalatórios. Há alguma evidência de um risco aumentado de pneumonia com o aumento da dose de esteroides, mas isto não foi demonstrado conclusivamente em todos os estudos. **Efeitos sistêmicos dos corticosteroides:** Efeitos sistêmicos podem ocorrer com qualquer corticosteroide inalado, particularmente em doses elevadas prescritas por longos períodos. A dose diária de **TRIMBOW®** corresponde a uma dose média de corticosteroide inalado; além disso, estes efeitos são muito menos prováveis do que com corticosteroides orais. Os efeitos sistêmicos possíveis incluem: síndrome de Cushing, características de síndrome de Cushing, supressão adrenal, diminuição da densidade mineral óssea, cataratas, glaucoma. **TRIMBOW®** deve ser administrado com precaução em doentes com tuberculose pulmonar ativa ou latente, infecções fúngicas e virais das vias aéreas. **Hipocalcemia:** Hipocalcemia potencialmente grave pode resultar de terapia com beta2-agonista. **Hiperglicemia:** A inalação de formoterol pode causar um aumento nos níveis de glicose no sangue, portanto, a glicemia deve ser monitorada em pacientes com diabetes. **Efeito anticolinérgico:** Glicopirrônio deve ser usado com precaução em pacientes com glaucoma de ângulo fechado, hiperplasia prostática ou retenção urinária. Os pacientes devem ser informados sobre os sinais e sintomas do glaucoma de ângulo fechado agudo e devem ser informados para interromper o uso de **TRIMBOW®** e contatar o seu médico imediatamente se algum destes sinais ou sintomas surgirem. **Pacientes com insuficiência renal grave:** em pacientes com insuficiência renal grave ou em fase terminal da doença renal que necessitam de diálise, especialmente se associada a uma redução significativa de peso corporal, **TRIMBOW®** deve ser utilizado apenas se o benefício esperado superar o risco potencial. **Pacientes com insuficiência hepática grave:** em pacientes com insuficiência hepática grave, **TRIMBOW®** deve ser usado somente se o benefício esperado superar o risco potencial. **Uso com um espaçador:** Os dados farmacocinéticos de dose única demonstraram que a utilização de **TRIMBOW®** com o espaçador AeroChamber Plus aumentou a exposição sistêmica total (ASC 0-t) para glicopirrônio, em comparação com a utilização de rotina, sem uso de espaçador. Porém, dados de segurança provenientes dos estudos clínicos de longo prazo não demonstraram questões significativas de segurança. **Prevenção de infecções da orofaringe:** afim de reduzir o risco de infecção orofaríngea por cándida, os pacientes são aconselhados a enxaguar a boca ou bochechar com água, sem engolir, ou escovar os dentes após a inalação da dose prescrita. **Distúrbio visual:** distúrbios visuais como visão turva, e ou associados à catarata, glaucoma ou doenças raras como coriorretinopatia serosa central, podem ser relatados com o uso sistêmico e tóxico de corticosteroides. **Gravidez e lactação:** **TRIMBOW®** só deve ser usado durante a gravidez ou a lactação se os benefícios esperados superarem os riscos potenciais. **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Este medicamento pode causar doping, se utilizado acima da dosagem recomendada. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** Interações farmacocinéticas: como o glicopirrônio é eliminado principalmente pela via renal, uma potencial interação medicamentosa pode ocorrer com medicamentos que afetam os mecanismos de excreção renal. O efeito da inibição do transporte de cátions orgânicos nos rins com glicopirrônio inalado (utilizando cimetidina como inibidor dos transportadores OCT2 e MATE1), mostrou um aumento limitado de 16% na sua exposição sistêmica total (ASCO-t) e uma leve diminuição de 20% na depuração renal devido à co-administração de cimetidina. **Interações farmacodinâmicas: relacionadas ao formoterol:** betabloqueadores não cardiosseletivos (incluindo colírios) devem ser evitados em pacientes que utilizam formoterol inalado. Se eles são administrados por razões inevitáveis, o efeito do formoterol será reduzido ou suprimido. A utilização concomitante de outros fármacos beta-adrenérgicos pode ter efeito potencialmente aditivo. O tratamento concomitante com quinidina, disopirâmida, procainamida, anti-histamínicos, inibidores da monoaminoxidase, antidepressivos tricíclicos e fenotiazinas pode prolongar o intervalo QT e aumentar o risco de arritmias ventriculares. Além disso, L-dopa, L-tiroxina, ocitocina e o álcool podem prejudicar a tolerância cardíaca aos beta2-simpatomiméticos. O tratamento concomitante com inibidores da monoaminoxidase, incluindo agentes com propriedades semelhantes, como a furazolidona e a procarbazona, pode precipitar reações hipertensivas. Relacionadas ao glicopirrônio: a coadministração em longo prazo de **TRIMBOW®** com outros medicamentos contendo anticolinérgicos não foi estudada, e, portanto, não é recomendada. Excipientes: **TRIMBOW®** contém uma quantidade pequena de álcool etílico. **Reações Adversas/ Efeitos Colaterais:** Pneumonia (em pacientes com DPOC), faringite, candidíase oral, dor de cabeça, disfonia, infecção oral por fungos, candidíase orofaríngea, faringite fúngica, hipocalcemia, hiperglicemia, tremor, tonturas, fibrilação atrial, prolongamento do intervalo QT em eletrocardiograma, taquicardia, palpitações, hipertensão, tosse, irritação da garganta, boca seca, náuseas, estomatite (aftosa), prurido, espasmos musculares, mialgia, dor nas, elevação de corpos da cetônicos, infecção do trato respiratório inferior (fungos), reações de hipersensibilidade, incluindo eritema e edema de lábios, rosto, olhos e faringe, diminuição do apetite, insônia, hipersonia, angina de peito (instável), ritmo nodal, bradicardia sinus, extravasamento de sangue, dor orofaríngea, eritema na faringe, inflamação na faringe, garganta seca, disúria, retenção urinária, astenia, crise de asma, exacerbação da asma. **POSOLOGIA:** **TRIMBOW®** é para uso por via inalatória oral. A dose recomendada é de 2 (duas) inalações, a cada 12 horas (duas vezes por dia). A dose máxima recomendada é de 4 (quatro) inalações por dia (2 inalações, 2 vezes por dia). **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. Se persistirem os sintomas, o médico deverá ser consultado.** Reg. M.S.: 1.0058.0120 SAC: 0800-1104525 www.chiesi.com.br

CONTRAINDICAÇÃO: Pacientes com hipersensibilidade ao álcool não devem usar **TRIMBOW®**

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: a coadministração em longo prazo de **TRIMBOW®** com outros medicamentos contendo anticolinérgicos não foi estudada, e, portanto, não é recomendada.