



# Controle da asma após introdução de tripla terapia fixa extrafina em spray: relato de caso

Dr. Ramiro Dourado

CRM-DF 21.851 | RQE 18.772 (Pneumologia)

# Controle da asma após introdução de tripla terapia fixa extrafina em spray: relato de caso



Dr. Ramiro Dourado

CRM-DF 21.851 | RQE 18.772 (Pneumologia)

Pneumologista pela Universidade Federal de Goiás (UFG)

Mestre pelo Hospital Albert Einstein

Médico Assistente do Hospital Regional do Gama, DF

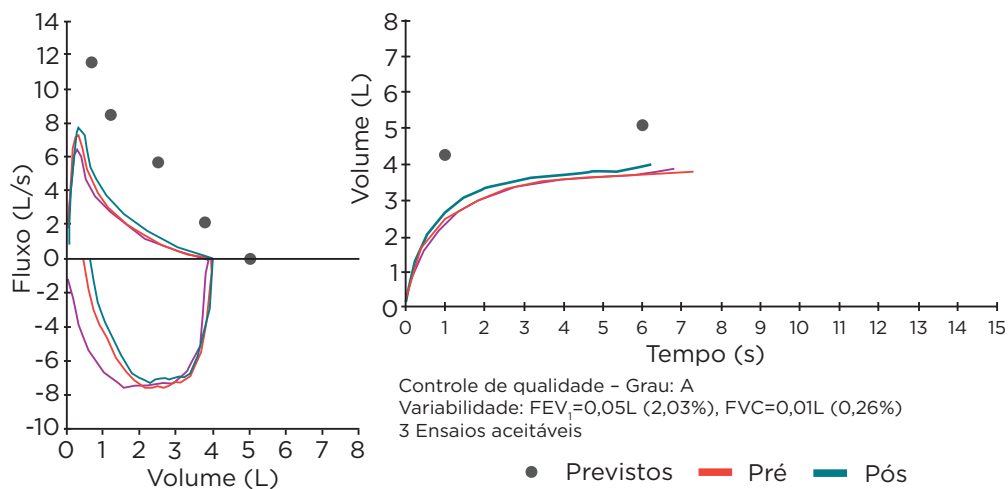
Coordenador da Comissão de Infecções da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT)

## Resumo do caso

Paciente do sexo masculino, 31 anos de idade, foi admitido em ambulatório de pneumologia, em dezembro de 2023, com sintomas respiratórios persistentes iniciados após infecção por SARS-CoV-2, ocorrida em outubro do mesmo ano. Referiu tosse, dispneia aos esforços, dor torácica e sibilância, que pioravam diante de estímulos ambientais e eram aliviados com salbutamol, utilizado diariamente. O paciente citou antecedentes de pai asmático e relato materno de “bronquite na infância”. Nega tabagismo.

A angiotomografia de tórax descartou tromboembolismo pulmonar, mas revelou áreas de atenuação em mosaico, o que sugere distúrbio de ventilação/perfusão compatível com broncoespasmo. A espirometria evidenciou distúrbio ventilatório obstrutivo moderado, com resposta ao broncodilatador. Iniciou-se terapia com salmeterol + fluticasona (50/250 mcg) via Diskus®, 1 inalação de 12 em 12 horas, além de salbutamol de resgate e imunização para influenza e pneumococo.

## Dezembro de 2023



Parâmetros		LLN	Prev	Melhor	%Prev	Z-score	PRE#1	PRE#2	PRE#3	PÓS	%Prev	%Des
FVC	l	4,15	5,05	3,88	77	-2,14	3,83	3,83	3,87	3,99	79	3
FEV <sub>1</sub>	l	3,46	4,22	2,51	60	-3,70	2,51	2,51	2,41	2,69	64	7
FEV <sub>1</sub> /FVC	%	76,3	83,9	64,7	77	-4,15	65,5	65,5	62,3	67,4	80	4
PEF	L/s	8,77	11,53	7,61	66	-2,33	7,61	7,61	6,62	7,74	67	2
ELA	Anos		32	100	313		100	100	104	93	291	-7
FEF2575	L/s	2,78	4,71	1,51	32	-2,72	1,51	1,51	1,39	1,69	36	12

## Evolução clínica

fev/24

O paciente apresentou melhora parcial, mas persistiam a dispneia aos esforços e o uso frequente de salbutamol (4-5 vezes por semana). Relatou a presença de candidíase oral, mesmo com higiene oral adequada após a medicação. Optou-se por trocar o tratamento contínuo por formoterol + budesonida (12/400 mcg) de 12 em 12h e foram solicitados exames laboratoriais e *prick test*.

mar/24

Apesar do uso regular de budesonida/formoterol, o paciente ainda apresentava sintomas e a necessidade de medicação de resgate (3 ou 4 vezes por semana), devido a dor torácica persistente. Exames laboratoriais mostraram eosinofilia discreta (72 céls./ $\mu$ L), IgE total baixa (16 UI/mL), IgE específica negativa e *prick test* negativo. Realizou-se o ajuste da dose para 12/400 mcg de 8 em 8h, além da introdução de montelucaste 10 mg/dia.

mai/24

O paciente relatou exacerbação recente, com piora dos sintomas nasais, necessidade de atendimento emergencial, antibioticoterapia e corticoide oral. Diante da falta de controle clínico com ICS/LABA em alta dose + antileucotrieno, introduziu-se terapia tripla extrafina em *spray* pressurizado (beclometasona/formoterol/glicopirrônio, nas doses de 100/6/12,5 mcg), 2 jatos 12/12h, mantendo-se o montelucaste e salbutamol de resgate.

## Desfecho clínico

**out/24**

O paciente retornou com relato de controle total dos sintomas: sem limitação nas atividades de vida diária, sem uso de medicação de resgate e sem novas exacerbações. O montelucaste foi suspenso, mantendo-se apenas a terapia tripla.

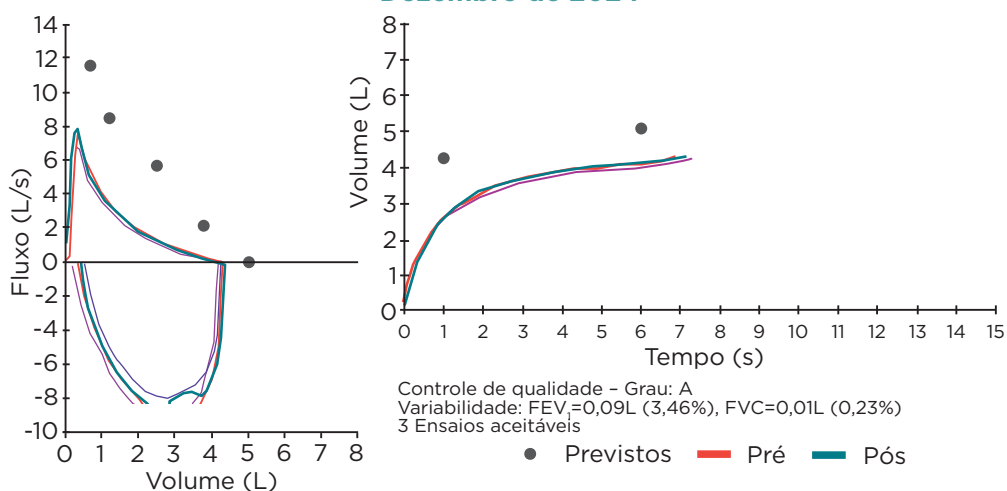
**dez/24**

O paciente seguia estável e assintomático. Nova espirometria evidenciou padrão obstrutivo leve e estável, sem resposta ao broncodilatador.

**jun/25**

O paciente continua com bom controle clínico, sem necessidade de uso de salbutamol, sem exacerbações ou sem a necessidade de visitas a serviços de emergência. Retomou plenamente as atividades habituais.

### Dezembro de 2024



Parâmetros		LLN	Prev	Melhor	%Prev	Z-score	PRE#1	PRE#2	PRE#3	PÓS	%Prev	%Des
FVC	l	4,17	5,07	4,31	85	-1,39	4,30	4,31	4,19	4,47	88	4
FEV <sub>1</sub>	l	3,48	4,24	2,69	63	-3,36	2,69	2,60	2,60	2,73	64	1
FEV <sub>1</sub> /FVC	%	76,5	84,1	62,4	74	-4,70	62,6	60,3	62,1	61,1	73	-2
PEF	L/s	8,80	11,58	7,53	65	-2,40	7,42	7,53	7,42	7,84	68	4
FEF2575	L/s	2,83	4,81	1,50	31	-2,76	1,50	1,39	1,41	1,54	32	3
FET	s		6,00	6,83	114		6,83	7,30	6,79	7,13	119	4
FEF25	L/s	5,12	8,43	3,80	45	-2,30	3,80	3,33	3,66	3,55	42	-7

## Discussão

Este caso ilustra a jornada terapêutica de um paciente adulto com asma não controlada e refratária ao tratamento com ICS/LABA em dose plena. A introdução da terapia tripla inalatória extrafina em dispositivo único (beclometasona/formoterol/glicopirrônio) foi decisiva para o controle sustentado da doença: eliminou a necessidade de medicação de resgate e permitiu a suspensão de medicação adjuvante (montelucaste) e a ausência de exacerbações ao longo de vários meses. A formulação extrafina permite melhor deposição pulmonar, inclusive nas pequenas vias aéreas, que desempenham papel importante na fisiopatologia da asma persistente.<sup>1</sup>

# Da falha terapêutica ao controle sustentado: terapia tripla extrafina com estratégia antes dos biológicos na asma

## Introdução

A asma afeta aproximadamente 20 milhões de brasileiros e é responsável por mais de 350 mil hospitalizações por ano, o que reflete seu elevado impacto clínico e econômico.<sup>2</sup> Apesar da ampla utilização de corticosteroides inalatórios (ICS), associados a beta-agonistas de longa duração (LABAs), cerca de dois terços dos pacientes permanecem com a doença não controlada, o que caracteriza um grupo com alto risco de exacerbações e de declínio funcional.<sup>3</sup> A *Global Initiative for Asthma* (GINA) de 2024 recomenda abordagem escalonada e personalizada, com foco em traços tratáveis.<sup>4</sup> Em pacientes com sintomas persistentes e exacerbações frequentes, mesmo com uso de ICS/LABA em doses médias ou altas, a adição de antimuscarínico de longa ação (LAMA) como terapia tripla inalatória (ICS/LABA/LAMA) é indicada antes da introdução de imunobiológicos.<sup>4</sup>

## Uso racional da terapia tripla inalatória

A combinação de ICS, LABA e LAMA realiza ação sinérgica sobre mecanismos distintos da fisiopatologia da asma. O ICS controla a inflamação brônquica, o LABA promove broncodilatação por meio dos receptores beta-2 e o LAMA inibe a broncoconstrição colinérgica, o que prolonga o efeito broncodilatador.<sup>5</sup> A formulação extrafina facilita a deposição pulmonar e atinge eficazmente as pequenas vias aéreas, regiões frequentemente envolvidas na asma persistente.<sup>6,7</sup>



## Evidências do Estudo TRIMARAN

O TRIMARAN, ensaio clínico randomizado e duplo-cego de fase 3, avaliou pacientes com asma de moderada a grave não controlada com ICS/LABA.<sup>8</sup> A adição de glicopirrônio (LAMA) à combinação extrafina de beclometasona/formoterol (BDP/FF) resultou em redução de 15% nas exacerbações graves e melhora significativa da função pulmonar.<sup>8</sup> Os benefícios foram mais pronunciados em pacientes com histórico de exacerbações e durante os períodos sazonais de maior risco.<sup>9</sup>



## Traços tratáveis e fenotipagem

A avaliação de traços tratáveis permite uma abordagem personalizada da asma, conforme defendido pelo GINA 2024.<sup>4</sup> A presença de limitação fixa do fluxo aéreo, exacerbações frequentes e inflamação tipo 2 menos evidente são marcadores que indicam o benefício potencial da adição de LAMA.<sup>10</sup>



## Vantagens da terapia tripla em inalador único (SITT)

O uso de ICS/LABA/LAMA em um único dispositivo apresenta vantagens importantes, como maior adesão, praticidade e menor risco de erros na técnica inalatória. Estudo recente demonstrou redução de cerca de 50% nas exacerbações graves com uso de SITT em comparação a ICS/LABA.<sup>11</sup>



## Considerações econômicas e escalonamento terapêutico

Os imunobiológicos representam uma revolução no tratamento da asma grave, mas estão associados a custos elevados e requisitos de fenotipagem específicos.<sup>12</sup> A terapia tripla com partículas extrafinas representa uma estratégia custo-efetiva para pacientes que não obtêm controle com ICS/LABA; essa terapia tem o potencial de evitar a introdução precoce de biológicos em muitos casos.<sup>12</sup> O GINA 2024 recomenda que se considere a terapia tripla antes dos biológicos, desde que haja perfil clínico favorável e ausência de traços inflamatórios tipo 2 marcadamente elevados.<sup>4</sup>



## Conclusão

A terapia tripla inalatória com partículas ultrafinas em dispositivo único constitui uma abordagem eficaz, segura e respaldada por evidência robusta para pacientes com asma não controlada em uso de ICS/LABA. Sua utilização deve ser considerada antes do escalonamento para imunobiológicos, especialmente em pacientes com traços tratáveis, como a limitação fixa do fluxo aéreo e as exacerbações frequentes. A aplicação criteriosa dessa estratégia permite não apenas otimizar o controle da asma, mas também racionalizar o uso de recursos terapêuticos avançados.



19091\_CHI\_BRA\_AMH\_v7

# 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.<sup>13,14</sup>

Deposição pulmonar periférica otimizada (DPPO);<sup>15-18</sup>

Indicado para diferentes perfis de pacientes com DPOC;<sup>19-21</sup>

Primeira tripla terapia aprovada para asma.<sup>13,14</sup>

**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 aerosol. 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 associação de corticosteróide 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 relacionadas 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 siblos 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 hipertrofica obstrutiva, doença cardíaca grave (particularmente infarto agudo 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 cândida, 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 tópico 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 (ASC-0) e uma leve diminuição de 20% na depuração renal devido à co-administração de cimetidina. **Interações farmacodinâmicas: relacionadas ao formoterol:** bloqueadores não cardioseletivos (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, dipiramidina, procainamida, anti-histaminicos, 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, octocina e o álcool podem prejudicar a tolerância cardíaca aos beta2-simpaticomiméticos. O tratamento concomitante com inibidores da monoaminoxidase, incluindo agentes com propriedades semelhantes, como a furazolidona e a procabazina, 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, inalação 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.

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:** 1. Abdul Hamid MF, Ahmad A, Mohamad Jalilani MF, Soelar SA, Nik Abeeid NN, Hau NB, et al. The effect of ...ne-particle size and extra ...ne particle size inhaled corticosteroid in reducing airway resistance in asthmatic patients. Proceedings of Singapore Healthcare. 2023;32:1-7. 2. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Asma [acesso em 16 Jun 2025]. Disponível em: <https://sbtp.org.br/porta/espaco-saude-respiratoria-asma/#:~:text=A%20asma%20%C3%A9%20uma%20do%C3%A7a%20das%20vias%20respirat%C3%B3rias%20de%20alto%20trabalho.> 3. Pavord ID, Matheson N, Scowcroft A, Pedersen R, Isterwood G, Price D. The impact of poor asthma control among asthma patients treated with inhaled corticosteroids plus long-acting beta2-agonists in the United Kingdom: a cross-sectional analysis. NPJ Prim Care Respir Med. 2017;27(1):17. 4. Global Initiative for Asthma – GINA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2024 [acesso em 9 Jun 2025]. Disponível em: <https://ginasthma.org/2024-report/>. 5. Agusti A, Fabian L, Labrousse L, Singh D, Papi A. Single inhaler triple therapy (SIT) in asthma: systematic review and practice implications. Allergy. 2022;77(4):1105-13. 6. Brado F, Vlachaki I, Nikolaidis GP, Tselis D, Baroumi I, Pirano A, et al. Single inhaler with beclometasone, formoterol, and glycopyrronium versus triple therapies in adults with uncontrolled asthma: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 2025;15(1):4191. 7. Haughey J, Price D, Kaplan A, Ohyrin H, Horne R, May N, et al. Achieving asthma control in practice: understanding the reasons for poor control. Respir Med. 2008;102(12):1681-93. 8. Jirchow JC, Kuna P, Paggiaro P, Papi A, Singh D, Corro S, et al. Single inhaler extra ...ne triple therapy in uncontrolled asthma (TRIMARAN and TRIGGER): two double-blind, parallel-group, randomised, controlled phase 3 trials. Lancet. 2019;394(10210):1737-49. 9. Papi A, Jirchow JC, Singh D, Kots M, Vale A, Georges G, et al. Extra ...ne triple therapy and asthma exacerbation seasonality: TRIMARAN and TRIGGER post hoc analyses. J Allergy Clin Immunol. 2021;148(1):262-5.e2. 10. Casale TB, Foggs MB, Balloksson RC. Optimizing asthma management: Role of long-acting muscarinic antagonists. J Allergy Clin Immunol. 2022;150(3):557-568. 11. Brusselle G, Himphe U, Fievez P, Leys M, Bogerd SP, Peché R, et al. Evolving to a single inhaler extra ...ne LABA/LAMA/ICS – Inhalation technique and adherence at the heart of COPD patient care (TRIVOLVE). Respir Med. 2023;218:107368-8. 12. Kim LHY, Saleh C, Whalen-Brown A, O'Byrne PM, Chu DK. Triple vs dual inhaler therapy and asthma outcomes in moderate to severe asthma: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2021;325(24):2466-79. 13. Bula TRIMBOW. 14. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Resolução nº. 119, de 12 de janeiro de 2023 (Resolução na internet). Diário O, cil 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 (in.gov.br). 15. Scichione N, Sestili M, Battaglia S, Aringo R, Benfante A, Belli V. Lung penetration and patient adherence considerations in the management of asthma: role of extra ...ne formulations. J Asthma Allergy. 2013;3:11-21. 16. Lipworth B, et al. Unlocking the quiet zone: the small airway asthma phenotype. Lancet Respir Med. 2014; 2(6):487-506. 17. Accardi D, Scrimbilla G, Kottaris S. Advances in asthma and COPD management: delivering CFC-free inhaled therapy using Module technology. Pulm Pharmacol Ther. 2021;70:1020-30. 18. Usmani OS, Scichione N, Migon B, Belmans D, Van Holstee G, De Backer J, De Maria R, Cough E, Topole E, Georges G. Airway Deposition of Extra ...ne 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. Vestbo J, Papi A, Corradi M, Blazhko V, Montagna I, Francisco C, Chouh G, Vezolli S, Scuri M, Singh D. Single inhaler extra ...ne triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINIT): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. Lancet. 2017 May 13;389(10082):1919-1929. 20. Papi A, Vestbo J, Fabbri L, Corradi M, Prunier H, Cochet G, Guasconi A, Vezolli S, Scuri M, Roche N, Singh D. Extra ...ne 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. 21. Marth K, Renner A, Pohl W. TRICOP - A Real-world effectiveness study with a single-inhaler extra ...ne triple therapy over 52 weeks in Austrian patients with COPD. Respir Med. 2021 Jun;182:106398.