



Asma Brônquica

BRONCODILATADORES ANTICOLINÉRGICOS

São cinco subtipos de receptores muscarínicos que estão identificados – um tipo de receptor acoplado à proteína G que responde à estimulação pela acetilcolina (ACh), três dos quais presentes em humanos (M_1 , M_2 e M_3), apresentando diferentes efeitos fisiológicos.^{1,2}

A classe de drogas referidas como antagonistas de receptores muscarínicos inclui os alcaloides de ocorrência natural – atropina e escopolamina, os derivados semissintéticos e os congêneres sintéticos como ipratrópio e tiotrópio que não atravessam a barreira hematoencefálica.³

Historicamente, a atropina (protótipo do grupo) é um alcaloide obtido da planta *Atropa belladonna* (**Figura 1**), conhecida como beladona. O extrato da planta contém dois alcaloides principais, a atropina e a escopolamina. Na Índia, a raiz e as folhas de plantas da família das solenáceas (*Datura stramonium*) eram queimadas e a fumaça inalada utilizada para tratar a asma. Os britânicos observaram esse ritual e introduziram os alcaloides da beladona na medicina ocidental no início de 1800.^{3,4}



Henry Salter (1823-71) descreveu em detalhes os chamados sedativos mais eficazes, tanto para aliviar quanto para prevenir as crises de asma, citando notadamente o tabaco, o clorofórmio, o estramônio e a beladona.^{5,6} A atropina pura foi isolada pela primeira vez em 1831 pelo farmacêutico alemão Heinrich Mein (1799-1864) a partir de raízes secas da beladona⁷ e sua capacidade de bloquear a estimulação vagal do coração foi demonstrada em 1867 por Bezold e Bloebaum.³ A atropina foi sintetizada pela primeira vez em 1901 pelo químico alemão Richard Martin Willstätter (1872-1942).



Nos primeiros anos do século XX, as propriedades anticolinérgicas da atropina tornaram-na popular no tratamento da asma. Nesta ocasião, respaldado por médicos e publicações científicas idôneas,⁸ os cigarros de estramônio contendo atropina ou anticolinérgicos por injeção tornaram-se populares (**Figura 2**) no tratamento da asma⁹ até o surgimento de drogas mais efetivas e com menos efeitos colaterais (broncodilatadores simpaticomiméticos).

A inervação parassimpática, via vago, é autonômica dominante, regulando o tônus muscular brônquico, as secreções das vias aéreas, a circulação brônquica, a permeabilidade das vias aéreas e o recrutamento e ativação de células inflamatórias.^{1,10,11} A inervação está presente ao longo das vias aéreas, porém está concentrada principalmente nas grandes e médias vias.¹² Os nervos pós-ganglionares inervam os órgãos alvos, que incluem músculos lisos, glândulas submucosas e vasos sanguíneos. O maior neurotransmissor dos nervos colinérgicos é a acetilcolina (ACh), que atua ligando-se a receptores nicotínicos e muscarínicos localizados nestes órgãos alvos, causando contração muscular e secreção mucosa.

A inflamação das vias aéreas também tem um papel fisiopatológico importante na asma, e a ACh induz à liberação de mediadores pró-inflamatórios pelas células epiteliais brônquicas e células do sistema imune, incluindo macrófagos, mastócitos, monócitos, granulócitos, neutrófilos e eosinófilos.^{5,13-15} A ACh tem desempenho atuante na fisiopatologia do remodelamento brônquico.

O sistema nervoso parassimpático contribui para a fisiopatologia da asma. O tônus colinérgico pode estar aumentado nesta doença devido ao aumento da estimulação aferente por mediadores inflamatórios, ao aumento da liberação de ACh pelas terminações nervosas colinérgicas, à

expressão alterada dos receptores muscarínicos (ou receptores M_3 aumentados ou M_2 reduzidos) e/ou redução nos neurotransmissores inibitórios.¹⁶

Os anticolinérgicos são menos utilizados na asma do que nas doenças pulmonares obstrutivas crônicas (DPOC), sendo considerados medicamentos de segunda linha, pois os β_2 -agonistas são mais efetivos. Os anticolinérgicos são antagonistas de receptores muscarínicos – inibem o reflexo colinérgico de broncoconstrição e reduzem o tônus vagal das vias aéreas.

Os anticolinérgicos são antagonistas de receptores muscarínicos que, além de apresentarem ação de redução do tônus vagal, apresentam ações anti-inflamatórias. O linfócito, célula importante partícipe do processo inflamatório da asma, expressa variada quantidade de receptores colinérgicos¹⁷ sendo que na asma também as células epiteliais o fazem. Em porquinhos-da-índia, o brometo de tiotrópio inibe o remodelamento das vias aéreas induzido por alérgenos,¹⁸ enquanto receptores muscarínicos medeiam a proliferação de fibroblastos nos pulmões.¹⁹ O brometo de tiotrópio tem demonstrado suprimir a liberação de mediadores quimiotáticos, *in vitro*, em especial, o LTB_4 pela ACh.²⁰

Os antagonistas muscarínicos podem ser úteis no tratamento da asma atópica porque altas concentrações de IgE podem ser um dos fatores que determinam o tônus das vias aéreas face ao aumento da produção de ACh não neuronal, que ativa os receptores muscarínicos M_3 encontrados em todas as vias aéreas, incluindo pequenos brônquios.^{21,22}

O brometo de tiotrópio previne a broncoconstrição induzida pela metacolina na asma.^{23,24} Este efeito já é visto em trinta minutos e persiste ao menos por 48 horas. A resposta clínica aos anticolinérgicos varia entre os pacientes com asma, sendo muito individualizada devido presumivelmente à variação interindividual do controle do tônus broncomotor. O brometo de tiotrópio apresenta afinidade pelos receptores muscarínicos de 6 a 20 vezes maior do que o brometo de ipratrópio.² O brometo de tiotrópio se liga aos três subtipos de receptores muscarínicos presentes nas vias aéreas, sendo que ao M_3 com taxa de dissociação muito lenta, e taxa rápida de dissociação ao subtipo M_2 . Por outro lado, as drogas mais recentes como o aclidínio e o glicopirrônio apresentam maior seletividade ao subtipo M_3 – sendo p.ex. a taxa de associação do aclidínio 2,6 vezes mais rápida que a do tiotrópio, porém com taxa de dissolução aos M_3 lenta para ambos, com meias-vidas de 29 e 62 h, respectivamente. Presume-se que a associação mais rápida de LAMA com o receptor M_3 seja a base de seu início de ação mais rápido.²⁵ Ressalte-se que o subtipo M_3 é o receptor considerado dominante tanto na contração do músculo liso brônquico como na regulação da secreção de muco pelas glândulas submucosas.²⁶

Existe um grupo restrito de pacientes em que os anticolinérgicos proporcionam benefícios adicionais ao tratamento da asma, como:

- Nos idosos, sabe-se que o tônus colinérgico aumenta com a idade^{27,28} e que em paralelo existe um declínio do efeito dos broncodilatadores β -agonistas relacionados à idade.²⁹
- Nos pacientes com asma noturna, onde existe sabidamente aumento da ação parassimpática noturna, cujo bloqueio eferente com atropina³⁰ ou ipratrópio diminui a broncoconstrição noturna.
- Pacientes com asma severa se beneficiarão com a adição de anticolinérgicos à combinação em inaladores contendo β -agonistas de longa duração e corticoides.³¹
- Em pacientes com asma T2-baixa nos quais a medicação utilizada de primeira escolha ainda é o CI, embora pouco eficaz neste grupo, os macrolídeos e os LAMAs estão associados à melhor resposta.³²

É conhecido que as infecções virais aumentam o reflexo de broncoconstrição em indivíduos mesmo sem asma.^{33,34} Isto decorre de uma disfunção induzida no receptor M_2 pela infecção viral relacionada à liberação da proteína básica maior (MBP) pelos eosinófilos.³⁵⁻³⁷ A MBP liga-se ao

receptor M_2 bloqueando sua função.³⁸ Este pode ser o mecanismo pelo qual as infecções respiratórias determinam uma temporária hiper-responsividade à histamina, à metacolina, ao exercício e ao ar frio em indivíduos sem asma subjacente o que contribui para aumento do broncospasmo vírus-induzido na exacerbação da asma.

Deve ser considerado ainda uma parcela de indivíduos intolerantes aos broncodilatadores β_2 -adrenérgicos para tratar o broncospasmo causado por β -bloqueadores, e/ou aqueles homozigóticos para arginina (Arg/Arg) ao invés de glicina (Gli/Gli) no resíduo 16 do aminoácido do β_2 -receptor.³⁹⁻⁴²

Na revisão da *Global Initiative for Asthma* (GINA), análise de 2022, é recomendada a utilização dos antagonistas muscarínicos de longa ação (LAMA) como terapia adicional ao tratamento para as Etapas 4 e 5 da doença.⁴³ Torna-se uma alternativa ao aumento dos corticoides por inalação (CI) na Etapa 4, ou antecedendo a introdução de drogas imunobiológicas mais caras e complexas na Etapa 5, como a anti-IgE Omalizumabe, os anti-IL5, anti-IL4R α , TSLP ou mesmo a termoplastia brônquica. Um outro viés para o uso do brometo de tiotrópio seria considerá-lo no lugar de um LABA como adição ao CI em pacientes na Etapa 4 que são suscetíveis aos efeitos adversos dos LABAS (p. ex. palpitações, tremores).⁴⁴

Se o paciente desenvolve sintomas diurnos mais de duas vezes por semana, acorda à noite com frequência, usa medicação de resgate mais de duas vezes por semana ou sua doença limita suas atividades no cotidiano, existe indicação para a droga.

Os anticolinérgicos na asma funcionam como *medicação adicional* em pacientes mal controlados, geralmente com asma severa e têm proporcionado significativa redução na obstrução do fluxo aéreo, com melhora na função respiratória, diminuindo o risco de exacerbações com alívio nos sintomas. São drogas seguras, com longa história no tratamento da DPOC, há mais de 30 anos, sendo a associação uma contingência natural.

Recentemente foram introduzidas mais três drogas além do brometo de tiotrópio, anticolinérgicas de longa ação (LAMA) – o brometo de glicopirrônio, o brometo de umeclidínio e o brometo de aclidínio, já aprovadas para tratamento de manutenção broncodilatadora na DPOC. As duas primeiras estão em fase de avaliação mas, parecem apresentar resultados semelhantes ao brometo de tiotrópio na asma, constituindo-se em opções adicionais ao tratamento. Um novo broncodilatador encontra-se em fase de investigação, o revefenacin (TD4208). Os tratamentos com o brometo de glicopirrônio e o brometo de umeclidínio têm efeitos benéficos na função pulmonar e no controle dos sintomas em indivíduos com asma leve a moderada,⁴⁵⁻⁴⁷ mas não foram avaliados como terapia adjuvante para asma grave.

Posologia

Para o brometo de tiotrópio a dose liberada é de 2,5 mcg por puff (2 puffs por posologia diária) correspondendo a 3,124 mcg de brometo de tiotrópio monoidratado, pelo inalador Respimat, devendo ser aplicada sempre no mesmo horário do dia, de preferência pela manhã. O uso do brometo de tiotrópio na asma está liberado para crianças a partir de 6 anos de idade, com asma, que permaneçam sintomáticas e mal controladas.

Vários ensaios clínicos avaliaram o uso do brometo de tiotrópio em adultos, adolescentes e crianças com asma. O brometo de tiotrópio 5 mcg foi adicionado à terapia com CI e LABA em pacientes adultos com asma sintomática mal controlada o que resultou em uma melhora de até 154 mL no VEF₁ ($p < 0,001$), com redução de 21% no risco de exacerbação da asma grave ($p = 0,03$).⁴⁸

Uma análise de subgrupo também evidenciou risco reduzido de exacerbações graves da asma, com melhora da doença ao controlar a taxa de resposta independente das características clínicas de base (sexo, idade, índice de massa corporal, duração da doença, idade de início e tabagismo).^{49,50} Uma análise de segurança agrupada de sete estudos randomizados, duplo-cegos, controlados com placebo (fases II e III) constatou que ambas as doses de 2,5 e 5 mcg de brometo de tiotrópio apresentavam segurança e tolerabilidade comparáveis com placebo – 57,1% v. 55,1% e 60,8% v. 62,5%, respectivamente.⁴⁶ Vários estudos em adolescentes e em crianças também mostraram melhorias significativas na função pulmonar, com um perfil de segurança comparável ao placebo.⁵¹⁻⁵⁵

O brometo de tiotrópio na dose de 5 mcg/dia está indicado como tratamento *auxiliar* para pacientes com asma com idade ≥ 6 anos com asma mal controlada nas Etapas 4 e 5 da GINA.

A dose para o brometo de glicopirrônio é de uma inalação do conteúdo de uma cápsula de 50 mcg por dia. Para o brometo de umeclidínio a dose preconizada é de 62,5 mcg por inalação em uma única aplicação diária, através do dispositivo Ellipta.

O brometo de acilidínio ainda em fase experimental na asma, tem dose sugerida de 400 mcg a cada 12 h.

Os efeitos colaterais descritos estão relacionados às ações colinérgicas da classe terapêutica. Dentre elas a de maior incidência, a xerostomia (16%), além de alterações na motilidade digestiva retardando o esvaziamento gástrico e ainda diminuição na secreção ácida gástrica.⁵⁶ Outros efeitos adversos da classe são faringites, tosse, glaucoma de ângulo fechado, distúrbios do paladar, reações de hipersensibilidade, retenção urinária em homens, arritmias, palpitações.⁵⁷

Os LAMA não são preconizados para crianças menores de 12 anos de idade, segundo o *Global Strategy for Asthma Management and Prevention* (GINA). Entretanto, em fevereiro de 2017, o FDA (*Food and Drug Administration*) aprovou somente o brometo de tiotrópio Respimat para uso em crianças com idade ≥ 6 anos.⁵⁸

Da mesma forma como a monoterapia com LABA não é segura na asma, existe um risco aumentado de graves exacerbações em pacientes que recebem LAMA sem uso concomitante de corticoide inalatório.⁵⁹

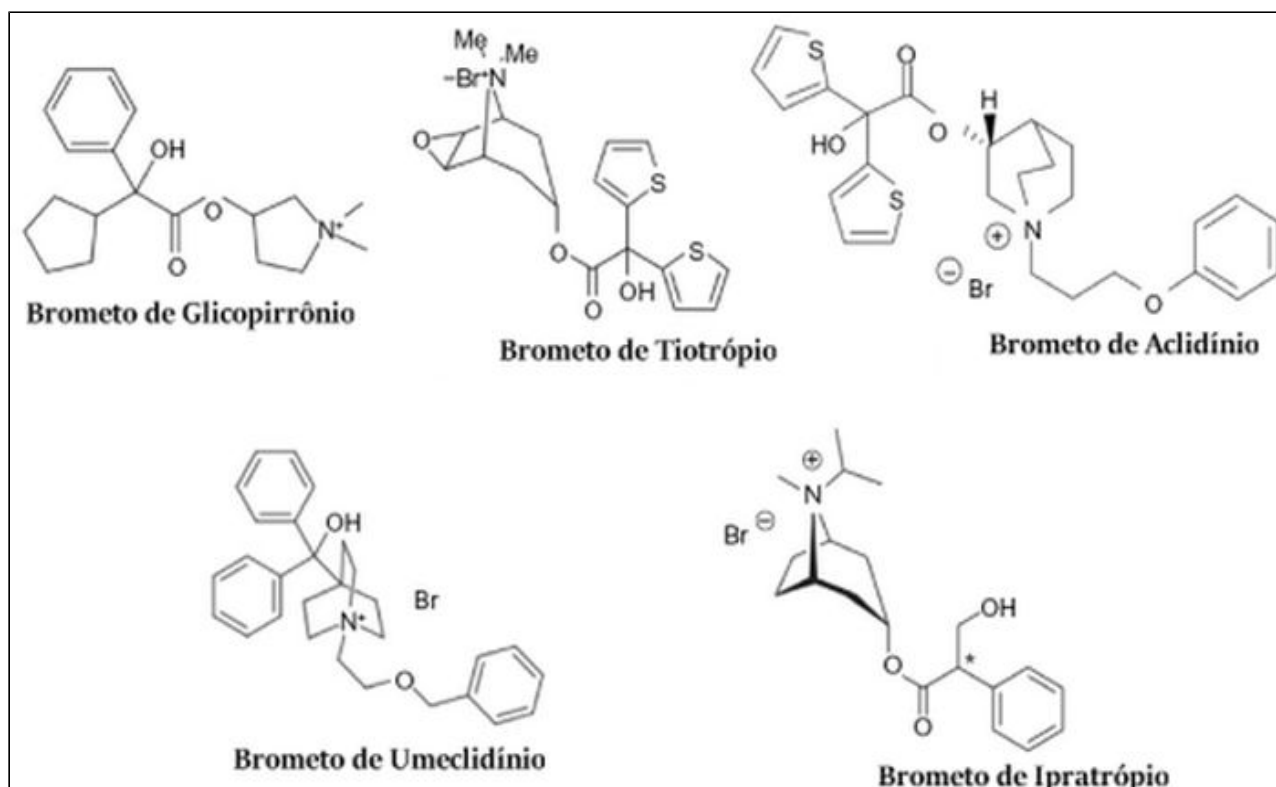
Anticolinérgicos na Sala de Emergência

A GINA também inclui antagonistas muscarínicos de curta ação para serem utilizados apenas em combinação com β_2 -agonistas de curta ação (SABAs) na abordagem das exacerbações agudas.⁶⁰ O brometo de ipratrópio em altas doses, 0,5 mg para adultos e 0,25 mg para crianças, pode ser adicionado às soluções de nebulização de β_2 -agonistas visando potencialização da broncodilatação, particularmente nos pacientes com obstrução muito severa (PFE $< 40\%$ do previsto).⁶¹ Esta dose pode ser repetida após 60 minutos. Outra opção, para uso em adultos, é a utilização do brometo de ipratrópio através do *spray* acoplado ao espaçador, na dose de 4 *puffs* (80 mcg) a cada hora. Não existe no tratamento agudo da asma indicação para o uso de anticolinérgico de forma isolada, isto é, sem o uso concomitante de β_2 -agonista por inalação. Os anticolinérgicos podem ser especialmente úteis no broncospasmo induzido por β -bloqueadores.

O sítio de ação dos anticolinérgicos ocorre principalmente nas grandes vias aéreas proximais, sendo que as vias aéreas distais à nona geração não são inervadas pelo parassimpático.⁶² A ação dos anticolinérgicos dilatando as grandes vias aéreas facilita a propagação dos β_2 -agonistas até a periferia da árvore brônquica. O mecanismo de ação ocorre provavelmente por inibição competitiva com a ACh, isto é, compete a nível de receptores colinérgicos do músculo brônquico, bloqueando impulsos vagais eferentes derivados das fibras pós-ganglionares, que atuam na broncoconstrição. O início de ação do brometo de ipratrópio é ligeiramente mais lento do que as drogas β -agonistas. Mesmo assim alguma resposta broncodilatadora ocorre rapidamente, cerca de trinta segundos após a inalação. Cinquenta por cento da resposta eventual máxima ocorrem três a cinco minutos pós-administração. Oitenta por cento do efeito máximo ocorrem aos trinta minutos, sendo o pico máximo da ação em torno dos noventa a cento e vinte minutos. A duração de seu efeito é de 6 horas, com a vantagem de ser pouco absorvido nas vias aéreas e pelo trato digestivo,⁶³ determinando, portanto, mínimos efeitos colaterais. Os anticolinérgicos modernos empregados por inalação são agentes que não afetam o *clearance* das secreções respiratórias, nem o volume ou a viscosidade da saliva.⁶⁴

Várias publicações demonstraram que, em adultos e crianças com exacerbações de moderada a grave, o uso de SABA associado ao brometo de ipratrópio no tratamento emergencial da asma, houve melhora na função pulmonar com elevações do PFE e VEF₁, determinando redução das hospitalizações quando comparado ao uso isolado do SABA, superior a 30%.⁶⁵⁻⁶⁷ Em pacientes com asma leve a moderada parece não haver benefício aparente na adição de anticolinérgico em dose única. Por outro lado, nos casos mais severos, deve-se adotar o esquema de doses múltiplas, a cada hora, sempre em associação aos β_2 -agonistas.

Figura 3 – Fórmulas das drogas anticolinérgicas disponíveis por inalação



[Anterior << Beta Agonistas](#)

Informações Médicas Home

Design by Walter Serralheiro

[Próximo >>Teofilina](#)

Referências

- 01.Coulson FR, Fryer AD. Muscarinic acetylcholine receptors and airway diseases. *Pharmacol Therapeut* 2003; 98:59-69.
- 02.Barnes PJ. Muscarinic receptor subtypes in airways. *Eur Respir J* 1993;6:328-331.
- 03.Brown JH, Taylor P. Muscarinic Receptor Agonists and Antagonists. In: Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG, eds. *Goodman and Gilman's The Pharmacological basis of therapeutics*. 10th ed. New York: McGraw-Hill; 2001:155-74.
- 04.Agrawal SN. Atropine: The Sagacious Molecule. *J Tradit Med Clin Natur* 2018; 7: 264. DOI: 10.4172/2573-4555.1000264
- 05.Salter H. On the treatment of asthma by belladonna. *Lancet* 1869; 1:152-3.
- 06.Jackson, M. ? *Asthma: The Biography* . 1st Ed. Oxford, New York: Oxford University Press; 2009.
- 07.Michael Hoare (1976) Biography of Heinrich Friedrich Georg Mein (1799-1864). Australian Dictionary of Biography, Australian.
- 08.Warner, EC.– *Savill's System of Clinical Medicine*. 12^a ed. London: Edward Arnold and Co; 1944, p 187.
- 09.Osler W, McCrae T. Bronchial asthma. In: *The principles and practice of medicine*. 8th ed. New York and London: D. Appleton and Co; 1914. pp. 627–631.
- 10.Barnes PJ. Neural control of human airways in health and disease. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134:1289-314.
- 11.van der Velden VHJ, Hulsmann AR. Autonomic innervation of human airways: structure, function, and pathophysiology in asthma. *Neuroimmunomodulation* 1999; 6:145-59.

- 12.Mak.JC, Barnes PJ. Autoradiographic visualization of muscarinic receptor subtypes in human and guinea pig lung. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:1559-68.
- 13.Wessler IK, Kirkpatrick CJ. The non-neuronal cholinergic system: an emerging drug target in the airways. *Pulm Pharmacol Ther* 2001; 14:423-434.
14. Bateman ED, Rennard S, Barnes PJ, Dicpinigaitis PV, Gosens R, Gross NJ, Nadel JA, Pfeifer M, Racké K, Rabe KF, Rubin BK, Welte T, Wessler I. Alternative mechanisms for tiotropium. *Pulm Pharmacol Ther* 2009; 22:533-542.
- 15.Gosens R, Zaagsma J, Grootte Bromhaar M, Nelemans A, Meurs H. Acetylcholine: a novel regulator of airway smooth muscle remodelling? *Eur J Pharmacol* 2004; 500:193-201.
- 16.Barnes PJ, Thomson NC. Neural and humoral control of airways. In: Barnes PJ et al. (eds), *Asthma and COPD: Basic Mechanisms and Clinical Management*, 2nd ed. Elsevier Ltd, San Diego, 2008; pp. 381-98.
- 17.Kawashima K, Fujii T. The lymphocytic cholinergic system and its contribution to the regulation of immune activity. *Life Sci* 2003; 74:675-96.
- 18.Bos IS, Gosens R, Zuidhof AB, Schaafsma D, Halayko AJ, Meurs H, Zaagsma J. Inhibition of allergen-induced airway remodelling by tiotropium and budesonide: A comparison. *Eur Respir J* 2007; 30:653-61.
- 19.Matthiesen S, Bahulayan A, Kempkens S, Haag S, Fuhrmann M, Stichnote C, Juergens UR, Racké K. Muscarinic receptors mediate stimulation of human lung fibroblast proliferation. *Am J Respir Cell Biol* 2006; 35:621-7.
- 20.Powrie DJ, Wilkinson TM, Donaldson GC, Jones P, Scrine K, Viel K, Kesten S, Wedzicha JA. Effect of tiotropium on sputum and serum inflammatory markers and exacerbations in COPD. *Eur Respir J* 2007; 30:472-78.
- 21.Endoh N, Ichinose M, Takahashi T, Miura M, Kageyama N, Mashito Y, Sugiura H, Ikeda K, Takasaka T, Shirato K. Relationship between cholinergic airway tone and serum immunoglobulin E in human subjects. *Eur Respir J* 1998; 12:71-4.
- 22.Ichinose M, Miura M, Tomaki M, Oyake T, Kageyama N, Ikarashi Y, Maruyama Y, Shirato K. Incubation with IgE increases cholinergic neurotransmission in human airways in vitro. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:1272-6.
- 23.O'Connor BJ, Towse LJ, Barnes PJ, Prolonged effect of tiotropium bromide on metacholine-induced bronchoconstriction in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:876-80.
- 24.Terzano C, Petroianni A, Ricci A, D'Antoni L, Allegra L. Early protective effects of tiotropium bromide in patients with airways hyperresponsiveness. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2004; 8:259-64.
- 25.Alagha K, Palot A, Sofalvi T, Pahus L, Gouitaa M, Tummino C, Martinez S, Charpin D, Bourdin A, Chanez P. Long-acting muscarinic receptor antagonists for the treatment of chronic airway diseases. *Ther Adv Chronic Dis* 2014; 5:85-98.
- 26.Gosens R, Zaagsma J, Meurs H, Halayko AJ. Muscarinic receptor signaling in the pathophysiology of asthma and COPD. *Respir Res* 2006; 7:73.
- 27.Dow L, Carroll M. The aging lung: structural and functional aspects. In: Connolly MJ (ed), *Respiratory Disease in Elderly Patient*. Chapman and Hall, London, 1996; pp. 1-17.
- 28.Connolly MJ. Ageing, late-onset asthma and beta-adrenoceptor. *Pharmacol Therapeut* 1993; 60:389-404.
- 29.van Schayck CP, Folgering H, Harbers H, Maas KL, van Weel C. Effects of allergy and age on responses to salbutamol and ipratropium bromide in moderate asthma and chronic bronchitis. *Thorax* 1991;46:355-9.
- 30.Morrison JF, Pearson SB, Dean HG. Parasympathetic nervous system in nocturnal asthma. *Brit Med J* 1988; 296:1427-9.
- 31.Restrepo RD. Use of inhaled anticholinergic agents in obstructive airway disease. *Respir Care*

2007; 52:833-51.

32.Ricciardolo FLM, Carriero V, Bertolini F. Which Therapy for Non-Type(T)2/T2-Low Asthma. *J Pers Med* 2021; 12:10.

33.Empey DW, Laitinen LA, Jacobs L, Gold Wm, Nadel JA. Mechanisma of bronchial hyperreactivity in normal subjects after upper respiratory tract infection. *Am Rv Respir Dis* 1976; 113:131-9.

34.Aquilina AT, Hall WJ, Douglas RG, Utell MJ. Airway reactivity in subjects with viral upper respiratory tract infections: the effects of exercise and cold air. *Am Rev Respir Dis* 1980; 122:3-10.

35.Jacoby DB, Fryer AD. Interaction of viral infections with muscarinic receptor. *Clin Exp Allergy* 199; 29:59-64.

36.Jacoby DB,. Virus-induced asthma attacks. *JAMA* 2002; 287:755-61.

37.Jacoby D, Costello RM, Fryer AD. Eosinophil recruitment to airway nerves. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107:211-18.

38.Jacoby DB. Virus-induced asthma attacks. *J Aerosol Med* 2004; 17:169-73.

39.Israel E, Drazen JM, Liggett SB, Boushey HA, Cherniack RM, Chinchilli VM, Cooper DM, Fahy JV, Fish JE, Ford JG, Kraft M, Kunselman S, Lazarus SC, Lemanske RF, Martin RJ, McLean DE, Peters SP, Silverman EK, Sorkness CA, Szeffler SJ, Weiss ST, Yandava CN. The effect of plomorphisms of beta(2)-adrenergic receptor on the response to regular use of albuterolin asthma. *Am J Respi Crit Care Med* 2000; 162:75-80.

40.Taylor DR, Drazen JM, Herbison GP, Yandava CN, Hancox RJ, Asthma exacerbations during long term beta agonist use: influence of beta(2) adrenoceptor polymorphism. *Thorax* 2000; 55:762-7.

41.Palmer CN, Lipworth BJ, Lee S, et al. Arginine-16 beta2 adrenoceptor genotype predisposes to excerbations in young asthmatics taking regular salmeterol. *Thorax* 2006;61:940-4.

42.Israel E, Chinchilli VM, Ford JG, et al. Use of regularly scheduly albuterol treatment in asthma: genotype-stratified, randomised, placebo-controlled, cross-over trial. *Lancet* 2004; 364:1505-12.

43.Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. updated 2022. Disponível em: <https://ginasthma.org> Acesso em: 20 de setembro de 2022.

44.Oppenheimer JJ, Borish L. Asthma Yardstick Update: Practical recommendations for a sustained step-up in asthma therapy for poorly controlled asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018; 121:660-661.

45.Kerwin E, Wachtel A, Sher L, Nyberg J, Darken P, Siddiqui S, Duncan EA, Reisner C, Dorinsky P. Efficacy, safety, and dose response of glycopyrronium administered by metered dose inhaler using co-suspension delivery technology in subjects with intermittent or mild-to-moderate persistent asthma: a randomized controlled trial. *Respir Med* 2018; 139:39-47.

46. Lee LA, Briggs A, Edwards LD, Yang S, Pascoe S. A randomized, three-period crossover study of umeclidinium as monotherapy in adult patients with asthma. *Respir Med* 2015; 109:63-73.

47.Lee LA, Yang S, Kerwin E, Trivedi R, Edwards LD, Pascoe S. The effect of fluticasone furoate/umeclidinium in adult patients with asthma: a randomized, dose-ranging study. *Respir Med* 2015; 109:54-62.

48.Kerstjens H, Engel M, Dahl R, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination. *N Engl J Med* 2012; 13:1198-1207.

49.Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, Paggiaro P, Beck E, Vandewalker M, Sigmund R, Seibold W, Moroni-Zentgraf P, Bateman ED. Tiotropium improves lung function, exacerbation rate, and asthma control, independent of baseline characteristics including age, degree of airway obstruction, and allergic status. *Respir Med* 2016; 117:198-206.

50.Dahl R, Kaplan A. A systematic review of comparative studies of tiotropium Respimat and tiotropium HandiHaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: does inhaler choice matter? *BMC Pulm Med* 2016; 16:135.

51.Hamelmann E, Bernstein JA, Vandewalker M, Moroni-Zentgraf P, Verri D, Unseld A, Engel M, Boner AL. A randomised controlled trial of tiotropium in adolescents with severe symptomatic

asthma. *Eur Respir J* 2017; 49:1601100.

52.Hamelmann E, Bateman ED, Vogelberg C, Szeffler SJ, Vandewalker M, Moroni-Zentgraf P, Avis M, Unseld A, Engel M, Boner AL. Tiotropium add-on therapy in adolescents with moderate asthma: a 1-year randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138:441–450.e8.

53.Szeffler SJ, Murphy K, Harper T 3rd, Boner A, Laki I, Engel M, El Azzi G, Moroni-Zentgraf P, Finnigan H, Hamelmann E. A phase III randomized controlled trial of tiotropium add-on therapy in children with severe symptomatic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140:1277–1287.

54. Vogelberg C, Engel M, Laki I, Bernstein JA, Schmidt O, El Azzi G, Moroni-Zentgraf P, Sigmund R, Hamelmann E. Tiotropium add-on therapy improves lung function in children with symptomatic moderate asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6:2160-2162.e9.

55.Vrijlandt EJLE, El Azzi G, Vandewalker M, Rupp N, Harper T, Graham L, Szeffler SJ, Moroni-Zentgraf P, Sharma A, Vulcu SD, Sigmund R, Chawes B, Engel M, Bisgaard H. Safety and efficacy of tiotropium in 1–5-year-old children with persistent asthmatic symptoms: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2018; 6:127–137.

56.Cazzola M, Rogliani P, Calzetta L, Matera MG. Bronchodilators in subjects with asthma-related comorbidities. *Respir Med* 2019; 151:43-48.

57. Expert Panel Working Group of the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) administered and coordinated National Asthma Education and Prevention Program Coordinating Committee (NAEPPCC); Cloutier MM, Baptist AP, Blake KV, Brooks EG, Bryant-Stephens T, et.al. 2020 Focused Updates to the Asthma Management Guidelines: A Report from the National Asthma Education and Prevention Program Coordinating Committee Expert Panel Working Group. *J Allergy Clin Immunol* 2020 Dec;146(6):1217-1270. doi: 10.1016/j.jaci.2020.10.003. Erratum in: *J Allergy Clin Immunol*. 2021 Apr;147(4):1528-1530.

58.US Food and Drug Administration. Spiriva Respimat Prescribing Information, Revised 2017. <http://docs.boehringer-ingenheim.com/Prescribing%20Information/PIS/Spiriva%20Respimat/spirivarespimat.pdf>

59.Baan EJ, Hoeve CE, De Ridder M, Demoen L, Lahousse L, Brusselle GG, Verhamme KMC. The ALPACA study: (In)Appropriate LAMA prescribing in asthma: A cohort analysis. *Pulm Pharmacol Ther* 2021; 71:102074.

60.Reddel HK, Bacharier LB, Bateman ED, et al. Global Initiative for Asthma Strategy 2021: executive summary and rationale for key changes. *Eur Respir J* 2022; 59:2102730.

61.Emond SD, Camargo CA, Nowak RM. 1997 National education and prevention program guidelines: A practical summary for emergency physicians. *Ann Emerg Med* ,1998; 31:579.

62.Left A. Pathophysiology of asthmatic bronchoconstriction. *Chest* 1982; 82 (supp):13-21.

63.Telles Filho PA, Alonso D, Rocha CMQP, Nacif J. Efeitos imediatos do brometo de ipratrópio na função pulmonar de bronquíticos crônicos. *F Med* 1985; 91:427-429.

64.Rodrigo GJ, Rodrigo C. The role of anticholinergics in acute asthma treatment. *Chest*. 2002;121:1977-1987.

65.Fernández B, Mintegui JR, Sánchez SE, et al. Eficacia de la administración precoz de bromuro de ipratropio nebulizado en niños con crisis asmática. *Ann Esp Pediatr* 2000; 53:217-222.

66.Stoodley, RG, Aaron, SD, Dales, RE. The role of ipratropium bromide in the emergency management of acute asthma exacerbation: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann Emerg Med* 1999; 34:8-18.

67.Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA. Anticholinergics in the treatment of children and adults with acute asthma: a systematic review with meta-analysis. *Thorax* 2005; 60:740-6.