

Asma

BRONCODILATADORES ANTICOLINÉRGICOS

A compreensão do papel do tônus parassimpático colinérgico na contração do músculo liso brônquico e no estreitamento das vias aéreas na asma começou a se desenvolver significativamente durante a primeira metade do século XX. O tônus da musculatura lisa das vias aéreas é amplamente determinado pelo controle colinérgico parassimpático, que é exercido pelo vago que inerva as grandes vias aéreas.¹ O nervo vago fornece grande parte da inervação sensorial das vias aéreas mediando a respiração, a broncoconstrição e os reflexos protetores, como tosse.

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.^{2,3}

A classe de fármacos referida 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.⁴



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.^{4,5}

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.^{6,7} A atropina pura foi isolada pela primeira vez em 1831 pelo farmacêutico alemão Heinrich Mein (1799–1864) a partir de raízes secas da beladona⁸ e sua capacidade de bloquear a estimulação vagal do coração foi demonstrada em 1867 por Bezold e Bloebaum.⁴ 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,⁹ os cigarros de estramônio contendo atropina ou anticolinérgicos por injeção tornaram-se populares (**Figura 2**) no tratamento da asma¹⁰ 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.^{2,11,12} A inervação está presente ao longo das vias aéreas, porém está concentrada principalmente nas grandes e médias vias.¹³ 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.

Pelo menos três dos muitos genes de receptores muscarínicos intimamente relacionados (M_1 , M_2 e M_3) são expressos no pulmão humano e desempenham funções distintas. Dentre estes, acredita-se que os receptores M_1 facilitem a amplificação e a transmissão do tráfego colinérgico para os nervos pós-ganglionares. Os receptores M_2 estão presentes nas membranas pré-juncionais das junções neuromusculares do músculo liso das vias aéreas e regulam o *feedback* negativo, diminuindo a transmissão da acetilcolina. Já os receptores M_3 , localizados nas células musculares lisas e nas células da submucosa brônquica regulam a secreção de muco e medeiam a contração do músculo liso.¹⁴⁻¹⁷ Os broncodilatadores anticolinérgicos são inibidores competitivos reversíveis dos receptores M_1 , M_2 e M_3 .¹⁸

A asma é uma doença heterogênea caracterizada por inflamação crônica das vias aéreas e a ACh participa induzindo à liberação de mediadores pró-inflamatórios pelas células epiteliais brônquicas e células do sistema imune, incluindo macrófagos, mastócitos, monócitos, neutrófilos e eosinófilos.^{6,19-21} A atividade colinérgica pode desempenhar papel significativo na remodelação do músculo liso das vias aéreas.^{22,23}

O sistema nervoso parassimpático contribui para a fisiopatologia da asma. O aumento do tônus do músculo liso das vias aéreas na asma decorre possivelmente como consequência de aumento do tônus colinérgico.²⁴⁻²⁶ Este fato talvez ocorra devido ao aumento da estimulação aferente por mediadores inflamatórios locais, 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 à redução nos neurotransmissores inibitórios.²⁷

Os anticolinérgicos são menos utilizados na asma do que na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), sendo considerados medicamentos de segunda linha, pois os β_2 -agonistas são a principal opção como broncodilatador no tratamento na asma, por serem mais efetivos.

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 colinérgicos²⁸ sendo que na asma também as células epiteliais o fazem. Em porquinhos-da-índia, o brometo de tiotrópio, antagonista muscarínico de longa ação (LAMA), inibe o remodelamento das vias aéreas induzido por alérgenos,²⁹ enquanto receptores muscarínicos medeiam a proliferação de fibroblastos nos pulmões.³⁰ O brometo de tiotrópio tem demonstrado suprimir a liberação de mediadores quimiotáticos, *in vitro*, em especial, o LTB_4 pela ACh.³¹

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.^{32,33}

O brometo de tiotrópio previne a broncoconstrição induzida pela metacolina na asma.^{34,35} 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, antagonista muscarínico de curta ação (SAMA).³ 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 . Presume-se que a associação mais rápida de LAMA com o receptor M_3 seja a base de seu início de ação mais rápido.³⁶ 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.³⁷

➡ 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^{38,39} e que em paralelo existe um declínio do efeito dos broncodilatadores β -

agonistas relacionados à idade.⁴⁰

▶ Nos pacientes com asma noturna, onde existe sabidamente aumento da ação parassimpática à noite, cujo bloqueio eferente com atropina⁴¹ ou ipratrópio diminui a broncoconstrição noturna.

▶ Nos pacientes com asma severa que se beneficiam dos efeitos dos broncodilatadores anticolinérgicos associados à combinação com inaladores contendo CI-LABA.⁴²

▶ 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.⁴³

É conhecido que as infecções virais aumentam o reflexo de broncoconstrição em indivíduos mesmo sem asma.^{44,45} Isto decorre de disfunção induzida no receptor M_2 pela infecção viral relacionada à liberação da proteína básica maior (MBP) pelos eosinófilos.⁴⁶⁻⁴⁸ A MBP liga-se ao receptor M_2 bloqueando sua função.⁴⁹ Este pode ser o mecanismo pelo qual as infecções respiratórias determinam 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.

A utilização de broncodilatador anticolinérgico deve ser considerada como uma opção terapêutica alternativa para uma parcela de indivíduos intolerantes aos SABAs; para tratar o broncospasmo causado por beta-bloqueadores, e para indivíduos homocigóticos para arginina (Arg/Arg) ao invés de glicina (Gli/Gli) no resíduo 16 do aminoácido do β_2 -receptor,⁵⁰⁻⁵³ ou mesmo para alívio rotineiro dos sintomas da asma. Nestes casos, da mesma forma como os SABAs, eles não devem ser utilizados sem corticoide inalatório devido ao maior risco de exacerbações.

Na revisão da *Global Initiative for Asthma* (GINA), análise de 2025, é recomendada a utilização dos LAMAs como tratamento complementar (adjuvante) ao tratamento para as Etapas 4 e 5 da doença,⁵⁴ naqueles pacientes que permanecem mal controlados. O brometo de tiotrópio, é o único medicamento LAMA aprovado para o tratamento de manutenção de longo prazo. Torna-se um recurso alternativo ao aumento do corticoide por inalação (CI) na Etapa 4, ou antecedendo a introdução de medicações imunobiológicas mais caras e complexas na Etapa 5, como a anti-IgE Omalizumabe, os anti-IL5, anti-IL4R α , anti-TSLP ou mesmo a termoplastia brônquica. Em metanálises, a adição de LAMA ao tratamento com CI-LABA em doses médias ou altas reduziu em 17% o risco de exacerbações graves. Segundo a análise de subgrupos, esse benefício foi mais evidente em pacientes que apresentaram exacerbações no ano anterior.^{55,56}

Foram introduzidas mais quatro drogas anticolinérgicas de longa ação além do brometo de tiotrópio – o brometo de glicopirrônio, o brometo de umeclidínio, o brometo de aclidínio e a revefenacina. São medicações aprovadas para tratamento de manutenção broncodilatadora na DPOC, que apresentam boa seletividade e dissociação mais lenta do receptor muscarínico M_3 . A revefenacina é considerada um antagonista muscarínico inovador. Ao contrário dos LAMAs existentes, que são classificados como compostos de amônio quaternário, a revefenacina é classificada como amina terciária. A estrutura de amina terciária facilita a rápida absorção e metabolização da porção sistêmica (que após ser ingerida, foi absorvida pelos intestinos, alcançando a circulação sistêmica), o que reduz significativamente os efeitos adversos.⁵⁷

Para asma os estudos muitas vezes estão em fase II/III, ou mostram benefício de função pulmonar, mas não são suficientes para indicação formal ou ainda aguardam submissão/aprovação. O brometo de umeclidínio foi estudado em combinação de dose fixa na asma, com maior benefício naqueles com obstrução fixa,⁵⁸ mas ainda não aparece como "aprovação específica para asma" em diretrizes ou em mecanismo regulatório conforme as revisões.^{59,60}

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 ao tratamento com CI-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).⁶¹

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).^{62,63} 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% vs. 55,1% e 60,8% vs. 62,5%, respectivamente.⁶⁴ Vários estudos em adolescentes e em crianças também mostraram significativa melhora na função pulmonar, com um perfil de segurança comparável ao placebo.⁶³⁻⁶⁹

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

A revefenacina está indicada exclusivamente para o tratamento de manutenção de pacientes com DPOC, através de solução para inalação de 175 mcg diluída em 3 ml de solução de água destilada estéril, utilizando nebulizador conectado a compressor de ar, em dose única diária sempre no mesmo horário..

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.⁷⁰ Outros efeitos adversos da classe são faringites, tosse, glaucoma de ângulo fechado, distúrbios do paladar, reações de hipersensibilidade, retenção urinária em homens, arritmias, palpitações.⁷¹ Em idosos, que são mais sensíveis devido a alterações fisiológicas do envelhecimento, e polifarmácia, esses medicamentos bloqueando a ação da acetilcolina nos receptores colinérgicos muscarínicos, podem levar à comprometimento na atenção, memória e na velocidade de processamento funções executivas.⁷²

Os LAMA não são preconizados para crianças menores de 12 anos de idade, segundo a *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.⁷³

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.⁷⁴

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.⁷⁵

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 à potencialização da

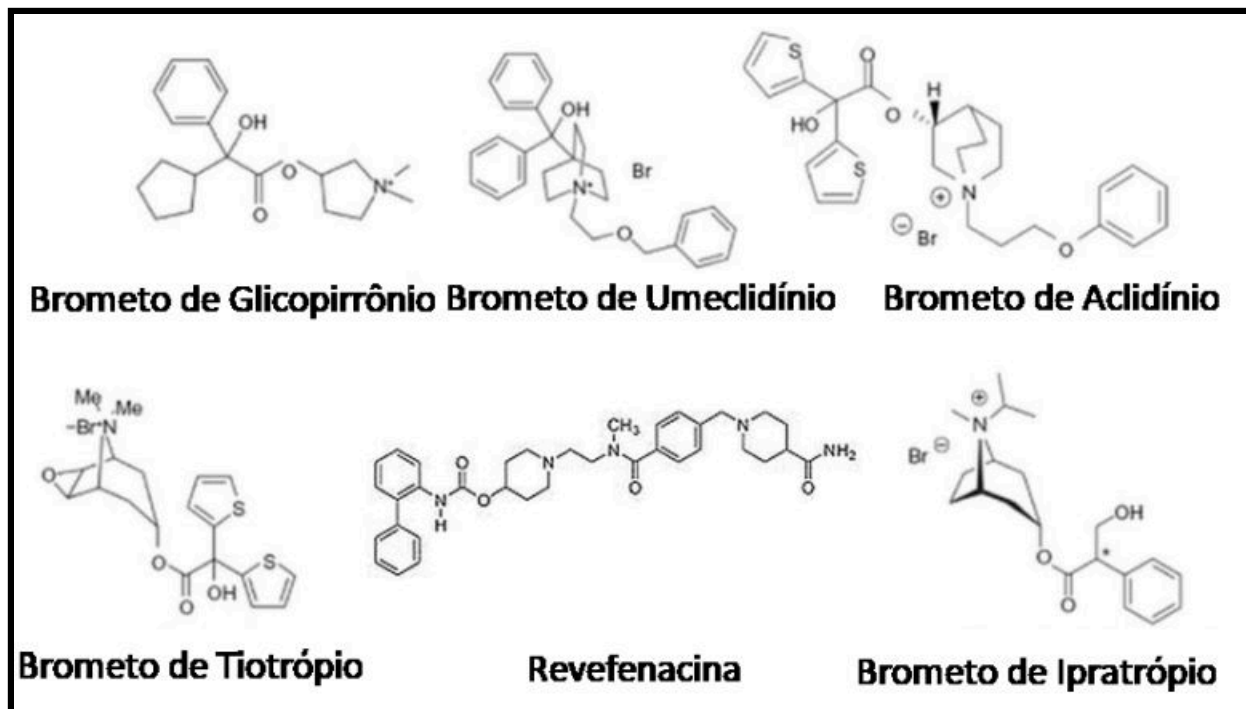
broncodilatação, particularmente nos pacientes com obstrução muito severa (PFE < 40% do previsto).⁷⁶ Esta dose pode ser repetida após 60 minutos. Outra opção, para uso em adultos, é a utilização do brometo de ipratrópio através do *spray* acoplado ao espaçador, na dose de 4 acionamentos (80 mcg) a cada 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.⁷⁷ 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,⁷⁸ 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.⁷⁹

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%.⁸⁰⁻⁸² 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



Referências

01. Coleridge HM, Coleridge JCG. Reflexes Evoked from Tracheobronchial Tree and Lungs. *Compr Physiol* 2011; 395-429.
02. Coulson FR, Fryer AD. Muscarinic acetylcholine receptors and airway diseases. *Pharmacol Therapeut* 2003; 98:59-69.
03. Barnes PJ. Muscarinic receptor subtypes in airways. *Eur Respir J* 1993;6:328-331.
04. 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.
05. Agrawal SN. Atropine: The Sagacious Molecule. *J Tradit Med Clin Natur* 2018; 7: 264. DOI: 10.4172/2573-4555.1000264
06. Salter H. On the treatment of asthma by belladonna. *Lancet* 1869; 1:152-3.
07. Jackson, M. ? *Asthma: The Biography* . 1st Ed. Oxford, New York: Oxford University Press; 2009.
08. Michael Hoare (1976) Biography of Heinrich Friedrich Georg Mein (1799-1864). Australian Dictionary of Biography, Australian.
09. Warner, EC.- *Savill's System of Clinical Medicine*. 12^a ed. London: Edward Arnold and Co; 1944, p 187.
10. 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.
11. Barnes PJ. Neural control of human airways in health and disease. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134:1289-314.
12. van der Velden VHJ, Hulsmann AR. Autonomic innervation of human airways: structure, function, and pathophysiology in asthma. *Neuroimmunomodulation* 1999; 6:145-59.
13. Mak JC, Barnes PJ. Autoradiographic visualization of muscarinic receptor subtypes in human and guinea pig lung. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:1559-68.
14. Baker B, Peatfield AC, Richardson PS. Nervous control of mucin secretion into human bronchi. *J Physiol* 1985; 365 :297-305.
15. Bos IST, Gosens R, Zuidhof AB, Schaafsma D, Halayko AJ, Meurs H et al. Inhibition of allergen-induced airway remodelling by tiotropium and budesonide: a comparison. *Eur Respir J* 2007; 30: 653-661.
16. Belmonte KE . Cholinergic pathways in the lungs and anticholinergic therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2:297-304.
17. Gross, N.J. (2003). Anticholinergic Bronchodilators. In: Kaliner, M.A. (eds) Current Review of Asthma. Current Medicine Group, London.
18. Qirce S, Dominguez-Ortega J, Barranco P. Anticholinergics for treatment of asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2015; 25:84-93.
19. Wessler IK, Kirkpatrick CJ. The non-neuronal cholinergic system: an emerging drug target in the airways. *Pulm Pharmacol Ther* 2001; 14:423-434.
20. 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.
21. 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.

22. Gosens R, Bos IST, Zaagsma J, Meurs H . Protective effects of tiotropium bromide in the progression of airway smooth muscle remodeling. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171 :1096–1102.
23. Gosens R . *Inhibition of allergen-induced airway remodeling by tiotropium and budesonide: a comparative study* . Abstract A269 presented at the 103rd Annual International Conference of the American Thoracic Society: San Francisco, CA, USA, 2007.
24. Molfino NA, Slutsky AS, Julià-Serdà G, Hoffstein V, Szalai JP, Chapman KR et al. Assessment of airway tone in asthma. Comparison between double lung transplant patients and healthy subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1993; 148 :1238–1243.
25. Hashimoto A, Maeda H, Yokoyama M . Augmentation of parasympathetic nerve function in patients with extrinsic bronchial asthma—evaluation by coefficient of variance of R-R interval with modified long-term ECG monitoring system. *Kobe J Med Sci* 1996; 42 :347–359.
26. Price D, Fromer L, Kaplan A, van der Molen T, Román-Rodríguez M. Is there a rationale and role for long-acting anticholinergic bronchodilators in asthma? *NPJ Prim Care Respir Med* 2014;24:14023.
27. 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.
28. Kawashima K, Fujii T. The lymphocytic cholinergic system and its contribution to the regulation of immune activity. *Life Sci* 2003; 74:675-96.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. Gosens R, Zaagsma J, Meurs H, Halayko AJ. Muscarinic receptor signaling in the pathophysiology of asthma and COPD. *Respir Res* 2006; 7:73.
38. 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.
39. Connolly MJ. Ageing, late-onset asthma and beta-adrenoceptor. *Pharmacol Therapeut* 1993; 60:389-404.

40. 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.
41. Morrison JF, Pearson SB, Dean HG. Parasympathetic nervous system in nocturnal asthma. *Brit Med J* 1988; 296:1427-9.
42. Restrepo RD. Use of inhaled anticholinergic agents in obstructive airway disease. *Respir Care* 2007; 52:833-51.
43. Ricciardolo FLM, Carriero V, Bertolini F. Which Therapy for Non-Type(T)2/T2-Low Asthma. *J Pers Med* 2021; 12:10.
44. Empey DW, Laitinen LA, Jacobs L, Gold Wm, Nadel JA. Mechanisms of bronchial hyperreactivity in normal subjects after upper respiratory tract infection. *Am Rev Respir Dis* 1976; 113:131-9.
45. 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.
46. Jacoby DB, Fryer AD. Interaction of viral infections with muscarinic receptor. *Clin Exp Allergy* 199; 29:59-64.
47. Jacoby DB. Virus-induced asthma attacks. *JAMA* 2002; 287:755-61.
48. Jacoby D, Costello RM, Fryer AD. Eosinophil recruitment to airway nerves. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107:211-18.
49. Jacoby DB. Virus-induced asthma attacks. *J Aerosol Med* 2004; 17:169-73.
50. 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 polymorphisms of beta(2)-adrenergic receptor on the response to regular use of albuterolin asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:75-80.
51. 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.
52. Palmer CN, Lipworth BJ, Lee S, Ismail T, Macgregor DF, Mukhopadhyay S. Arginine-16 beta2 adrenoceptor genotype predisposes to exacerbations in young asthmatics taking regular salmeterol. *Thorax* 2006; 61:940-4.
53. Israel E, Chinchilli VM, Ford JG, Boushey HA, Cherniack R, Craig TJ, Deykin A, Fagan JK, Fahy JV, Fish J, Kraft M, Kunselman SJ, Lazarus SC, Lemanske RF Jr, Liggett SB, Martin RJ, Mitra N, Peters SP, Silverman E, Sorkness CA, Szeffler SJ, Wechsler ME, Weiss ST, Drazen JM; National Heart, Lung, and Blood Institute's Asthma Clinical Research Network. Use of regularly scheduled albuterol treatment in asthma: genotype-stratified, randomised, placebo-controlled cross-over trial. *Lancet* 2004; 364:1505-12.
54. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2025. Updated May 2025. Disponível em: www.ginasthma.org
55. Kim LHY, Saleh C, Whalen-Browne 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; 325:2466-2479.
56. Oba Y, Anwer S, Maduke T, Patel T, Dias S. Effectiveness and tolerability of dual and triple combination inhaler therapies compared with each other and varying doses of inhaled corticosteroids in adolescents and adults with asthma: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022 Dec 6;12(12):CD013799.
57. Donohue JF, Kerwin E, Sethi S, Haumann B, Pendyala S, Dean L, Barnes CN, Moran EJ, Crater G. Revenfenacin, a once-daily, lung-selective, long-acting muscarinic antagonist for nebulized therapy: Safety and tolerability results of a 52-week phase 3 trial in moderate to very severe chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2019; 153:38-43.

58. 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.
59. Buhl R, Hamelmann E. Future perspectives of anticholinergics for the treatment of asthma in adults and children. *Ther Clin Risk Manag* 2019; 15:473-485.
60. Mahay G, Zysman M, Guibert N, Barnig C, Guilleminault L, Dupin C. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) in asthma: What is the best strategy? *Respir Med Res* 2025; 87:101157.
61. Kerstjens H, Engel M, Dahl R, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination. *N Engl J Med* 2012; 13:1198-1207.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. Cazzola M, Rogliani P, Calzetta L, Matera MG. Bronchodilators in subjects with asthma-related comorbidities. *Respir Med* 2019; 151:43-48.
71. Expert Panel Working Group of the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) administered-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.
72. Anticholinergic drugs and risk of dementia: case-control study. *BMJ* 2019 Oct 31; 367:l6213. Richardson K, Fox C, Maidment I, Steel N, Loke YK, Arthur A, Myint PK, Grossi CM, Mattishent K, Bennett K, Campbell NL, Boustani M, Robinson L, Brayne C, Matthews FE, Savva GM. Anticholinergic drugs and risk of dementia: case-control study. *BMJ* 2018; 361:k1315.
73. US Food and Drug Administration. Spiriva Respimat Prescribing Information, Revised 2017. <http://docs.boehringer-ingelheim.com/Prescribing%20Information/PIs/Spiriva%20Respimat/spirivarespimat.pdf>

74. 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.

75. 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.

76. 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.

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

78. 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.

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

80. 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.

81. 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.

82. 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.

[Anterior << Beta-agonistas](#)

[Home](#)

Design by Walter Serralheiro

[Próximo >> Teofilina](#)