



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA

LUANE MICHEL WINCK

**ANÁLISE DAS DIRETRIZES CLÍNICAS PARA MANEJO DA TOSSE AGUDA
SEGUNDO AGREE II E PROPOSTA DE DIRETRIZ PARA CUIDADO
FARMACÊUTICO**

BRASÍLIA, DF

2020

LUANE MICHEL WINCK

**ANÁLISE DAS DIRETRIZES CLÍNICAS PARA MANEJO DA TOSSE AGUDA
SEGUNDO AGREE II E PROPOSTA DE DIRETRIZ PARA CUIDADO
FARMACÊUTICO**

Trabalho de Conclusão do Curso apresentado ao Departamento de Farmácia da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, para obtenção do título de bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Rafael Santos Santana
Co-orientadora: Prof. Me. Bárbara Manuella Cardoso Sodré
Alves

BRASÍLIA, DF

2020

LUANE MICHEL WINCK

**ANÁLISE DAS DIRETRIZES CLÍNICAS PARA MANEJO DA TOSSE AGUDA
SEGUNDO AGREE II E PROPOSTA DE DIRETRIZ PARA CUIDADO
FARMACÊUTICO**

Trabalho de Conclusão do Curso apresentado ao Departamento de Farmácia da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, para obtenção do título de bacharel em Farmácia.

Brasília, 16 de dezembro de 2020

Banca examinadora:

- Prof. Dr. Rafael Santos Santana
- Prof. Dra. Dayde Lane Mendonça da Silva
- Prof. Me. Matheus Todt Aragão
- Prof. Me. Bárbara Manuella Cardoso Sodré Alves

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, a Deus, pois Ele é quem me fortaleceu e fortalece para nunca desistir dos meus sonhos.

Agradecer aos meu pais, Luciano e Rosani, e a minha irmã, Larissa, pelo amor incondicional, por acreditarem em mim e me apoiarem sempre, principalmente nos momentos mais turbulentos.

Ao meu melhor amigo e amor, Nabil, pelo companheirismo, por me incentivar e ser meu ponto de paz.

Ao professor Rafael Santana e a professora Bárbara Sodré por me aceitarem nesse projeto sensacional que é o Farmácia Baseada em Evidências, e por todos os ensinamentos, aprendi muito. Não foi um trabalho fácil, mas me sinto muito feliz e realizada. Gratidão!

Não posso deixar de agradecer a professora Bárbara Sodré, o Jean Vinícius Ocampo e a Gabrielle Kéfrem pelo grande auxílio na construção desse trabalho.

Esse é um momento de muita alegria e gratidão a todos que de alguma forma me ajudaram a chegar até aqui, agradeço a todos os meus amigos, familiares e em especial a todos os meus professores.

MUITO OBRIGADA!

RESUMO

Este trabalho teve o propósito de avaliar a qualidade de guias de práticas clínicas disponíveis na literatura para o manejo da tosse aguda e elaborar uma proposta de guia de prática clínica direcionada a assistência farmacêutica. Doze diretrizes práticas foram selecionadas para a avaliação, em que foi utilizado o instrumento AGREE II. Boa parte das diretrizes não conseguiram formular recomendações claras para cada intervenção farmacológica devido à falta de evidências e/ou evidências de baixa qualidade. Oito diretrizes consideraram que nenhuma intervenção farmacológica é necessária para melhora da tosse aguda, pois há remissão naturalmente. No geral, oito diretrizes foram consideradas recomendadas para uso no serviço clínico e quatro diretrizes necessitam de ajustes, porém as diretrizes apresentaram falhas na qualidade, principalmente nas áreas de “envolvimento das partes interessadas”, “rigor de desenvolvimento”, “aplicabilidade” e “independência editorial”, em que houveram escores abaixo de 50%. Seguindo a metodologia ADAPTE, foi elaborada a proposta de diretriz clínica para tosse aguda, englobando as causas mais comuns, principais sinais e sintomas, sinais de alerta e população de risco, para auxiliar no raciocínio clínico e, posteriormente, são discutidas as formas de prevenção e manejo farmacológico e não farmacológico. Os guias de práticas clínicas baseadas em evidências são de extrema importância, pois atualizam e auxiliam os profissionais de saúde na tomada de decisão para o tratamento de seus pacientes, portanto, é fundamental que sejam realizados mais estudos clínicos de boa qualidade e que as diretrizes sejam revisadas, para que haja resultados terapêuticos mais assertivos e menores riscos de danos à saúde causados por medicamentos desnecessários.

Palavras-chave: Guia de prática clínica; tosse; assistência farmacêutica.

ABSTRACT

This work aimed to evaluate the quality of clinical guidelines available in the literature for the management of acute cough and to develop a proposal for a clinical guideline directed to pharmaceutical care. Twelve guidelines were selected for the evaluation, using the AGREE II instrument. Much of the guidelines failed to formulate clear recommendations for each pharmacological intervention due to the lack of evidence and/or low quality evidence. Eight guidelines considered that no pharmacological intervention was necessary to improve acute cough, as there is remission naturally. In general, eight guidelines were considered recommended for use in the clinical service and four guidelines need adjustments, however the guidelines showed flaws in quality, especially in the areas of "stakeholder involvement", "development rigor", "applicability" and "editorial independence", with scores below 50%. Following the ADAPTE methodology, the proposal for a clinical guideline for acute cough was elaborated, encompassing the most common causes, main signs and symptoms, warning signs and population at risk, to assist in clinical reasoning and, subsequently, was discussed ways of prevention and pharmacological and non-pharmacological management. Evidence-based clinical guidelines are extremely important, as they update and assist health professionals in making decisions about the treatment of their patients, so it is essential that more good quality clinical studies are performed and that the guidelines are revised, so that there are more assertive therapeutic results and less risk of damage to health caused by unnecessary medications.

Keywords: practice guideline; cough; pharmaceutical services.

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Capítulo I

Quadro 1 - Critério de classificação para recomendação das diretrizes clínicas	19
Quadro 2 - Separação da pontuação para realização do teste <i>Kappa</i>	20
Quadro 3 - Classificação do <i>Kappa</i>	20
Quadro 4 - Características gerais de cada diretriz clínica para a tosse aguda	21
Tabela 1 - Pontuação dos domínios AGREE II de cada diretriz clínica	23
Quadro 5 - Resumo das recomendações farmacológicas de cada diretriz	28
Quadro 6 - Resumo das recomendações não farmacológicas de cada diretriz	28

Capítulo II

Quadro 1 - Classificação da tosse e suas causas	35
Quadro 2 - Medicamentos disponíveis no Brasil que podem causar tosse	39
Quadro 3 - Sinais e sintomas associados a tosse para diagnóstico diferencial	40
Quadro 4 - Anamnese farmacêutica pela técnica INDICO	42
Quadro 5 - Medidas não farmacológicas para o manejo da tosse	50
Quadro 6 - Orientações sobre o uso de medicamentos para tosse	64
Quadro 7 - Fitoterápicos e suas recomendações	74
Quadro 8 - Fármacos utilizados em associação para tratamento da tosse	81
Quadro 9 - Revisão da terapia farmacológica e não farmacológica	85
Quadro 10 – Monoterapia	86
Quadro 11 - Terapia combinada	88

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADAPTE – Método para adaptação de diretrizes

AGREE II - *Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation, 2 Edition*

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

BTS – *British Thoracic Society*

CHEST - *American College of Chest Physicians*

CHMP – *Committee on Medicinal Products for Human Use*

CID – Código Internacional de Doença

CMED – Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos

CONITEC - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde no SUS

CTS – *Chinese Thoracic Society*

DeCS – Descritores em Ciências da Saúde

DEGAM - *German College of General Practitioners and Family Physicians*

DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

DRGE – Doença do Refluxo Gastroesofágico

EMA – *European Medicines Agency*

EUA – Estados Unidos da América

FAMHP - *Federal Agency For Medicines And Health Products*

FDA – *Food and Drug Administration*

GRADE - *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.*

GRS - *German Respiratory Society*

iECA – Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina

iMAO – Inibidores de Monoaminoxidase

MeSH – *Medical Subject Headings*

MHRA – *Medicines & Healthcare Products Regulatory Agency*

NICE - *National Institute for Health and Care Excellence*

OMS – *Organização Mundial da Saúde*

PRAC – *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*

semFYC - *Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria*

RSV - *Respiratory syncytial virus*

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
2. OBJETIVOS	13
3. METODOLOGIAS	14
4. Capítulo I - AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DAS DIRETRIZES CLÍNICAS PARA MANEJO DA TOSSE AGUDA AUTOLIMITADA	15
4.1. Resumo	15
4.2. Abstract	15
4.3. Introdução	16
4.4. Materiais e métodos	17
4.5. Resultados e discussões	21
4.6. Conclusão	29
4.7. Referências bibliográficas	31
5. Capítulo II - ELABORAÇÃO DA PROPOSTA DE DIRETRIZ CLÍNICA PARA O CUIDADO FARMACÊUTICO DA TOSSE AGUDA	34
5.1 Descrição do transtorno e principais queixas	34
5.2 Sinônimos e Descrições do CID-10/CID-11	36
5.3 Objetivos do cuidado farmacêutico	37
5.4 Causas frequentes, Sinais e Sintomas	37
5.5 Anamnese Farmacêutica em Transtornos Autolimitados	42
5.6 Sinais de alerta, Precauções e Encaminhamento a outros profissionais e serviços de saúde	43
5.7 Prevenção e Recomendação de Tratamentos Não-Farmacológicos	48
5.8 Recomendações de Tratamento Farmacológicos	52
5.8.1 Plantas Medicinais e Fitoterápicos	71
5.9 Condutas Iniciais	80
5.10 Condutas Posteriores e Casos Especiais.....	80
5.11 Evolução, Avaliação e Acompanhamento.....	85
5.12 Lista de Medicamentos Disponíveis no Brasil.....	86
5.13 Metodologia de Busca e Literatura Eleita/Recomendada.....	89
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	101

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	102
8. ANEXO A: Instrumento para avaliação de diretrizes clínicas - AGREE II	103

INTRODUÇÃO

As diretrizes clínicas são elaboradas com o objetivo de facilitar o acesso a informação ao profissional de saúde, mantê-lo atualizado e auxiliá-lo na tomada de decisão, avaliando o custo-benefício de terapias, podendo diminuir os riscos de danos à saúde do paciente, além de promover uma padronização de atendimento, melhorando a qualidade e segurança dos serviços de saúde (1,2).

As diretrizes podem ser elaboradas baseadas em opinião de especialistas, em consenso ou baseada em evidências (1), sendo a última a mais recomendada e com maior nível de confiança, pois são desenvolvidas a partir de buscas sistemáticas na literatura sobre as melhores evidências (1,2).

Para determinar se as evidências disponíveis são boas, classifica-se em força da evidência, a recomendação tem maior probabilidade de benefício do que risco, e qualidade da evidência, indica o nível de confiabilidade (3).

A educação de profissionais da saúde é uma das maneiras de promover o uso racional de medicamentos, pois tendo o conhecimento, o farmacêutico poderá avaliar a necessidade de indicar um medicamento ao seu paciente, avaliando a segurança, eficácia e o custo, assim, auxiliando na qualidade de vida do seu paciente e fortalecendo os laços de confiança no profissional farmacêutico (3).

Problemas relacionados as vias respiratórias superiores são um dos mais comuns de procura por atendimento na atenção primária, pois afetam a rotina diária e causam diminuição da produtividade no trabalho ou escola (4), nesse sentido, o farmacêutico é o responsável por promover a saúde e bem-estar dos seus pacientes, a partir do uso responsável dos medicamentos.

OBJETIVOS

✓ Objetivos gerais

- Avaliar a qualidade de diretrizes clínicas voltadas para o manejo da tosse aguda;
- Elaborar uma proposta de guia de prática clínica para o manejo da tosse aguda voltada para o contexto do cuidado farmacêutico.

✓ Objetivos específicos

- Avaliar a qualidade e a força das recomendações farmacológicas e não farmacológicas de cada diretriz;
- Adaptar as recomendações para o âmbito do farmacêutico;
- Propor um modelo de diretriz nacional para tratamento da tosse aguda.

METODOLOGIA

O presente trabalho foi dividido em dois capítulos, o primeiro capítulo corresponde a um artigo, posteriormente, pretende-se submetê-lo a uma revista científica, que tem o objetivo de avaliar a qualidade de diretrizes clínicas disponíveis para o manejo da tosse aguda, utilizando a metodologia AGREE II (*Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation*). O segundo capítulo foi elaborado uma proposta de diretriz clínica para tosse aguda, seguindo a metodologia ADAPTE, voltada para o cuidado farmacêutico.

O AGREE II é uma ferramenta utilizada para avaliar a qualidade de diretrizes clínicas, através de 23 itens, divididos em 6 domínios, que julgam a metodologia de desenvolvimento, a transparência da diretriz, aplicabilidade, clareza da apresentação, a população alvo e objetivos e a multidisciplinaridade da equipe envolvida no desenvolvimento da diretriz (5). A avaliação das diretrizes deve ser feita preferencialmente por quatro juízes (5).

A metodologia ADAPTE auxilia na adaptação de diretrizes clínicas já existentes, para um contexto de aplicação diferente, e facilita o desenvolvimento de novas orientações, mantendo a qualidade alta (6).

A graduação da qualidade das evidências e a força das recomendações foram feitas de acordo com o sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), que é utilizado por mais de 80 instituições, incluindo a OMS, NICE e Cochrane (7).

Capítulo I – AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DAS DIRETRIZES CLÍNICAS PARA MANEJO DA TOSSE AGUDA

Resumo

Introdução: A tosse é uma das principais causas de procura para aconselhamento na atenção primária, por afetar a qualidade de vida do paciente, sendo a tosse aguda considerada como autolimitada por, geralmente, ser de baixa gravidade e período de latência curto (remissão em até 3 semanas). **Objetivo:** O presente estudo tem como objetivo avaliar a qualidade de 12 diretrizes clínicas para o tratamento da tosse aguda. **Metodologia:** As diretrizes selecionadas foram avaliadas de forma independente por quatro revisores, por meio do instrumento AGREE II. O critério de classificação da recomendação da diretriz foi feito com a média da porcentagem obtida em cada domínio da diretriz, com peso dois para rigor de desenvolvimento e aplicabilidade (a diretriz para resultados >60% foi fortemente recomendada, para 30-60%, foi recomendado com modificações, e para <30%, não foi recomendado). **Resultados e discussão:** Apenas uma diretriz teve como foco a atenção farmacêutica. Houve consenso de que o uso de terapia farmacológica não é necessário para o tratamento da tosse aguda, uma vez que os estudos clínicos apresentados pelas diretrizes mostraram que a maioria dos resultados não obtiveram diferenças significativas entre o placebo e os medicamentos, além das falhas no desenvolvimento metodológico dos estudos. No entanto, os medicamentos podem ser indicados, se desejado pelo paciente. Além disso, ficou claro que o uso de antibióticos para tosse aguda não é recomendado. **Conclusão:** Assim, é necessária a realização de mais estudos clínicos de boa qualidade para que as diretrizes clínicas possam ser revisadas, tornando as recomendações mais confiáveis.

Palavras-chave: AGREE II; diretrizes clínicas; tosse

Abstract

Introduction: Cough is one of the main causes of seeking advice in primary care, as it affects the patient's quality of life, and acute cough is considered to be self-limiting because it is generally of low severity and a short latency period (remission in up to 3 weeks). **Objective:** The present study aims to assess the quality of 12 clinical guidelines for the treatment of acute cough. **Methodology:** The selected guidelines were independently assessed by four reviewers

using the AGREE II instrument. The classification criterion of the guideline recommendation was made with the average of the percentage obtained in each domain of the guideline, with a weight of two for development rigor and applicability (the guideline for results > 60% was strongly recommended, for 30-60%, it was recommended with modifications, and for <30%, it was not recommended). **Results and discussion:** Only one guideline focused on pharmaceutical care. There was a consensus that the use of pharmacological therapy is not necessary for the treatment of acute cough, since the clinical studies presented by the guidelines showed that most results did not obtain significant differences between the placebo and the medications, besides the developmental failures methodological aspect of the studies. However, medications can be indicated, if desired by the patient. In addition, it was clear that the use of antibiotics for acute cough is not recommended. **Conclusion:** Thus, it is necessary to conduct more good quality clinical studies so that the clinical guidelines can be revised, making the recommendations more reliable.

Keywords: AGREE II; practice guideline; cough.

Introdução

Problemas de saúde autolimitados, ou transtornos menores, são doenças de baixa gravidade e período de latência curto e geralmente melhoram sem intervenções, mas medidas farmacológicas e não farmacológicas podem ser administradas para alívio dos sintomas (1).

A tosse é um sintoma comum de diversos problemas de saúde e pode ser classificada em aguda, subaguda e crônica, de acordo com o tempo de duração, em que a tosse aguda melhora em menos de 3 semanas, a subaguda dura entre 3 e 8 semanas e a tosse crônica persiste por mais de 8 semanas (2-8). A tosse aguda é considerada como um problema de saúde autolimitado, por ser, geralmente, de baixa gravidade e período de latência curto (1).

Algumas diretrizes diferenciam a tosse apenas entre aguda e crônica, com duração de até 8 semanas e mais de 8 semanas, respectivamente (2,4). Neste estudo, foi acordado que a tosse aguda seria aquela que dura até 3 semanas, como a maioria da literatura classifica.

A tosse é uma das principais causas de procura para aconselhamento na atenção primária, por alterar a rotina do paciente e, conseqüentemente, a sua qualidade de vida (9), devido a distúrbios do sono, irritabilidade, irritação da garganta, cansaço, dores no abdômen e no peito, devido à forte contração realizada pelos músculos para expelir o corpo estranho das

vias aéreas, além de ansiedade por uma doença grave subjacente (10). A tosse também pode ter um impacto socioeconômico devido ao número de consultas e custos relacionados como diminuição de desempenho ou aumento de ausência no trabalho e na escola, absenteísmo devido à prestação de cuidados a terceiros (principalmente crianças) e aumento do consumo de medicamentos isentos de prescrição (3,4,10-14).

Dessa maneira, a atuação do farmacêutico clínico no manejo dos problemas de saúde autolimitados é essencial para diminuir o impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes, promover o uso racional de medicamentos (1) e diminuir a sobrecarga do sistema de saúde com demandas de baixa gravidade e que podem ser assistidas pelo farmacêutico (1,15,16).

Para que haja uma assistência farmacêutica de qualidade é necessário que o profissional tenha conhecimento da patologia, sabendo identificar as situações mais graves que necessitam de encaminhamento (15,17) e conhecimento dos melhores tratamentos baseados em evidências, nesse contexto, as diretrizes clínicas, que auxiliam na tomada de decisão dos profissionais (18), têm o objetivo de padronizar as condutas para cada problema específico (9,18) e facilitar o acesso a informação ao profissional, mantendo a qualidade e segurança do serviço (18).

No entanto, a qualidade da metodologia e transparência do desenvolvimento da diretriz são fundamentais para indicar se as recomendações são baseadas em evidências de alta qualidade e, conseqüentemente, indicam a sua utilidade na prática (9).

Materiais e Métodos

- Buscas das diretrizes

Foram realizadas buscas em sites de instituições e organizações nacionais e internacionais, como por exemplo, *American College for Chest Physicians* (CHEST), *National Institute for Health Care Excellence* (NICE) e Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde no SUS (CONITEC), entre agosto de 2019 e janeiro de 2020. Foram utilizados os descritores DeCS/Mesh: “tosse”, “cough”, “tos”, “practice guideline”, “guideline” e “guía de práctica clínica”. Outros termos também foram utilizados: “tosse aguda”, “tosse autolimitada”, “acute cough”, “diretriz clínica”, “guidance”, “clinical guidelines”, “problemas de saúde autolimitados” e “selflimiting illness”.

- Seleção das diretrizes

Foram incluídas as diretrizes que apresentavam recomendações de tratamento para tosse aguda. Diretrizes voltadas para o manejo da tosse crônica ou tosse associada a exacerbação aguda da asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) foram excluídas, por não ser considerada tosse autolimitada e frequentemente necessitando de acompanhamento médico. Diretrizes publicadas em outros idiomas, exceto português, inglês e espanhol, e diretrizes com população específica, por exemplo, atletas, foram excluídas. A data de publicação das diretrizes não foi critério de exclusão, devido ao pequeno número de diretrizes disponíveis voltadas para o tratamento da tosse aguda. A seleção foi realizada, independentemente, por dois revisores.

- Avaliação das diretrizes pelo instrumento AGREE II

As diretrizes selecionadas foram avaliadas independentemente por quatro revisores, utilizando o instrumento AGREE II (*Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation*), que tem o objetivo de avaliar a qualidade das diretrizes clínicas, fornecer uma estratégia metodológica para o seu desenvolvimento e informar quais e como as informações devem ser relatadas, além de poder ser utilizado para avaliação de diretrizes de qualquer doença e em qualquer etapa do cuidado em saúde (19).

O AGREE II é organizado em 23 itens categorizados em 6 domínios e dois itens de avaliação global, que indica a qualidade geral da diretriz e se ela poderá ser recomendada ou não para uso (19).

Cada domínio avalia uma única dimensão da qualidade da diretriz, dos quais são:

1. Escopo e Finalidade
2. Envolvimento das partes interessadas
3. Rigor do desenvolvimento
4. Clareza da apresentação
5. Aplicabilidade
6. Independência editorial (19)

Os itens são avaliados em uma escala de 7 pontos, que varia entre 1 (discordo totalmente) e 7 (concordo totalmente) e posteriormente é calculado a pontuação de qualidade de cada domínio (**Equação 1 e 2**) (19).

Equação 1. Cálculo das pontuações máxima e mínima de cada domínio

$$\text{Pontuação máxima} = 7 \times \text{Número de itens do domínio} \times \text{Número de avaliadores}$$

$$\text{Pontuação mínima} = 3 \times \text{Número de itens do domínio} \times \text{Número de avaliadores}$$

Equação 2. Cálculo da porcentagem de cada domínio

$$\% \text{ do domínio} = \frac{\text{pontuação obtida por domínio} - \text{pontuação máxima}}{\text{pontuação máxima} - \text{pontuação mínima}} \times 100$$

A ferramenta AGREE não apresenta uma classificação de recomendação, dessa forma, foi utilizado o mesmo critério de Jiang e colaboradores (9), o critério de classificação de recomendação da diretriz (**Quadro 1**) foi feito com a média da porcentagem obtida em cada domínio da diretriz, com peso dois para rigor de desenvolvimento e aplicabilidade (9).

Quadro 1. Critério de classificação para recomendação das diretrizes clínicas

Classificação	Avaliação Geral
Recomendado fortemente	> 60%
Recomendado com modificações	30% - 60%
Não recomendado	< 30%

Fonte: Adaptado de Jiang et al. (2016)

- Análise estatística de concordância por método Kappa

O teste de concordância Kappa (K) ou coeficiente de Kappa (20) foi utilizado para medir o grau de concordância entre os juízes sobre a qualidade de cada domínio das diretrizes clínicas para tratamento da tosse aguda.

O valor máximo do *Kappa* é 1, o que significa que quanto mais próximo de 1, maior concordância entre os juízes, mais próximo de 0, maior discordância entre os juízes ou concordância pelo acaso e valores negativos significam que a concordância foi menor do que a esperada pelo acaso (20,21).

A análise estatística do grau de concordância torna a classificação mais confiável (20).

Para a realização do teste *Kappa*, as pontuações de cada item do AGREE II, de acordo com cada juiz, foram separadas em três níveis da seguinte forma:

Quadro 2. Separação da pontuação para realização do teste *Kappa*

Pontuação AGREE II	Classificação para realização do teste <i>Kappa</i>
1 ou 2	1 - Baixo
3, 4 ou 5	2 - Médio
6 ou 7	3 - Alto

Fonte: Ronsoni (2013)

O **Quadro 3** apresenta a classificação do grau de concordância de acordo com o resultado do teste estatístico *Kappa*.

Quadro 3. Classificação do *Kappa*

Classificação	Resultado <i>Kappa</i>
Quase perfeita	0,8 a 1
Substancial	0,6 a 0,8
Moderada	0,4 a 0,6
Regular	0,2 a 0,4
Discreta	0 a 0,2
Pobre	0 a -1

Fonte: Ronsoni (2013) e Landis; Koch (1977)

O presente estudo obteve um grau de concordância moderado ($K = 0,44$).

Resultados e discussão

- Características gerais das diretrizes

Foram selecionadas 12 diretrizes internacionais, publicadas entre os anos de 2006 a 2019, das quais, uma era oriunda da China (22), uma da Espanha (23), duas da Alemanha (2,24), quatro do Reino Unido (4,7,25,26) e quatro dos Estados Unidos (27-30). Sete diretrizes eram específicas para o tratamento da tosse aguda, apenas uma diretriz era voltada para o cuidado farmacêutico (23) e seis eram voltadas para o tratamento de adultos e crianças. Das doze diretrizes, duas foram baseadas em consenso, as outras dez diretrizes foram baseadas em evidências. O **Quadro 4** apresenta as principais características de cada diretriz.

Quadro 4. Características gerais de cada diretriz clínica para a tosse aguda

Acrônimo	Diretriz Clínica	Ano de publicação	Sociedade Emissora	País de origem	População alvo	Tipo de tosse	Método de desenvolvimento	Sistema de classificação
DC 1	<u>Clinical Practice Guidelines for Diagnosis and Management of Cough - Chinese Thoracic Society (CTS) Asthma Consortium (22)</u>	2018	CTS	China	Adulto Criança	Aguda Subaguda Crônica	Evidência	GRADE
DC 2	<u>Cough (acute): antimicrobial prescribing (NG120) (7)</u>	2019	NICE	Reino Unido	Adulto Criança	Aguda	Evidência	GRADE
DC 3	<u>Cough and the Common Cold (27)</u>	2006	CHEST	EUA	Adulto	Aguda	Evidência	CHEST
DC 4	<u>Cough Suppressant and Pharmacologic</u>	2006	CHEST	EUA	Adulto	Aguda* Crônica	Evidência	CHEST

	<u>Protussive Therapy</u> (28)							
DC 5	<u>Diagnosis and Management of Cough Executive Summary</u> (29)	2006	CHEST	EUA	Adulto Criança	Aguda Subaguda Crônica	Evidência	CHEST
DC 6	<u>Guidelines of the German Respiratory Society for diagnosis and treatment of adults suffering from acute or chronic cough.</u> (2)	2010	GRS	Alema- nha	Adulto	Aguda Crônica	Evidência	GRADE
DC 7	<u>Pharmacologic and Nonpharmacologic Treatment for Acute Cough Associated With the Common Cold: CHEST Expert Panel Report.</u> (30)	2017	CHEST	EUA	Adulto Criança	Aguda	Evidência	CHEST
DC 8	<u>Protocolos de Indicación Farmacéutica y Criterios de Derivación al Médico em Síntomas Menores</u> (23)	2008	semFY C	Espa- nha	Adulto	Aguda	Consenso	-
DC 9	<u>Recommendations for the management of cough in adults.</u> (4)	2006	BTS	Reino Unido	Adulto	Aguda Crônica	Consenso	-
DC 10	<u>Respiratory Tract Infections - Antibiotic Prescribing: Prescribing of Antibiotics for Self-Limiting Respiratory Tract Infections in Adults and Children in Primary Care.</u> (25)	2008	NICE	Reino Unido	Adulto Criança	Aguda	Evidência	GRADE
DC 11	<u>Respiratory tract infections (self-</u>	2008	NICE	Reino Unido	Adulto Criança	Aguda	Evidência	GRADE

	<u>limiting): prescribing antibiotics (CG69) (26)</u>							
DC 12	<u>The diagnosis and treatment of acute cough in adults. (24)</u>	2014	DEGA M	Alema- nha	Adulto	Aguda	Evidência	GRADE

Fonte: O autor. Legenda: CTS = *Chinese Thoracic Society*; NICE = *National Institute for Health and Care Excellence*; CHEST = *American College of Chest Physicians*; GRS = *German Respiratory Society*; semFYC = *Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria*; BTS = *British Thoracic Society*; DEGAM = *German College of General Practitioners and Family Physicians*; GRADE = *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*.

*A diretriz é voltada para o tratamento da tosse crônica, mas foram discutidos aspectos de tratamento da tosse aguda, por isso foi incluída no estudo.

- Avaliação geral da qualidade das diretrizes

Comparando os escores por domínio, entre as diretrizes clínicas, Escopo e Finalidade (D1) foi o domínio que apresentou a melhor pontuação e o único que chegou a 100% e a Independência Editorial (D6) apresentou a pior pontuação (0%), em duas diretrizes. Independência Editorial (D6) teve a maior variação do escore (0%-98%) e Clareza da Apresentação (D4) teve menor variação (75%-93%). A Aplicabilidade (D5) das diretrizes teve a pontuação média mais baixa, 46% (variação de 2% a 88%) e Escopo e Finalidade teve a pontuação média mais alta, 89% (variação de 67% a 100%). A pontuação de cada domínio das diretrizes clínicas para tosse é apresentada na **Tabela 1**.

Tabela 1. Pontuação dos domínios AGREE II de cada diretriz clínica

Diretriz Clínica	Escopo e Finalidade	Envolvimento das partes	Rigor do Desenvolvimento	Clareza da Apresentação	Aplicabilidade	Independência Editorial	Classificação
DC1	94%	85%	95%	93%	85%	90%	90%
DC2	100%	85%	80%	92%	85%	63%	84%
DC3	67%	8%	40%	75%	2%	2%	30%
DC4	67%	18%	51%	83%	3%	0%	35%
DC5	81%	56%	78%	89%	17%	8%	53%

DC6	90%	79%	43%	92%	24%	92%	61%
DC7	93%	67%	92%	92%	39%	96%	76%
DC8	92%	65%	24%	75%	23%	0%	41%
DC9	93%	81%	85%	89%	71%	98%	84%
DC10	94%	93%	98%	90%	88%	58%	88%
DC11	97%	86%	83%	85%	63%	85%	81%
DC12	97%	81%	79%	88%	55%	96%	79%
Média	89%	67%	71%	87%	46%	57%	

Fonte: O autor.

No geral, a diretriz *Clinical Practice Guidelines for Diagnosis and Management of Cough* (22) (90%) foi a melhor avaliada, sendo fortemente recomendada (> 60%) e quatro diretrizes puderam ser recomendadas, mas necessitando de modificações (30-60%), sendo *Diagnosis and Management of Cough Executive Summary* (29) (53%), *Protocolos de Indicación Farmacéutica y Criterios de Derivación al Médico em Síntomas Menores* (23) (41%), *Cough Supressant and Pharmacologic Protussive Therapy* (28) (35%) e *Cough and the Common Cold* (27) (30%). Nenhuma diretriz clínica ficou classificada* abaixo de 30% (não recomendada).

*Classificação: considerando peso dois para o Rigor de Desenvolvimento e Aplicabilidade, conforme recomendado por Jiang e colaboradores (9).

- Avaliação por domínio:

• Domínio 1 – Escopo e Finalidade

Neste domínio é avaliada a clareza com que os objetivos gerais e específicos das diretrizes são apresentados, assim como a população alvo e para qual problema de saúde a diretriz está direcionada (19,31).

Este domínio apresentou as maiores pontuações, variando de 67% a 100%, sendo a diretriz clínica *Cough (acute): antimicrobial prescribing* (7) a mais bem avaliada (100%). As duas diretrizes que receberam as pontuações mais baixas são *Cough Supressant and Pharmacologic Protussive Therapy* (28) e *Cough and the Common Cold* (27), ambas não definiram especificamente a população alvo. A diretriz *Cough Supressant and Pharmacologic*

Protussive Therapy (28) não definiu com clareza a questão de saúde que seria discutida, já que inicialmente, foi mencionada como uma diretriz direcionada para o tratamento da tosse crônica, porém foram feitas várias recomendações de tratamento para tosse aguda.

- Domínio 2 – Envolvimento das partes interessadas

Analisa os responsáveis pelo desenvolvimento das diretrizes, inclusive se há a opinião da população alvo e avalia se os usuários alvo estão bem definidos (19,31).

Os resultados entre as diretrizes foram discrepantes, os escores variaram de 8% a 93%, correspondendo as diretrizes *Cough and the Common Cold* (27) e *Respiratory Tract Infections – Antibiotic Prescribing: Prescribing of Antibiotics for Self-Limiting Respiratory Tract Infections in Adults and Children in Primare Care* (25), respectivamente.

No geral, foi observado que os déficits estavam relacionados, principalmente, a falta de informações sobre a opinião e experiências da população alvo.

Outro ponto importante é que as diretrizes *Cough and the Common Cold* (27) (8%) e *Cough Supressant and Pharmacologic Protussive Therapy* (28) (18%) foram elaboradas por apenas um profissional, um médico pneumologista e um fisiologista, respectivamente.

- Domínio 3 – Rigor do desenvolvimento

Neste domínio é analisado os métodos sistemáticos utilizados para busca das evidências, assim como os critérios de seleção e pontos fortes e fracos das evidências, os métodos para elaboração das recomendações, os seus benefícios e riscos à saúde, relação entre recomendações e evidências e os critérios de revisão e atualização da diretriz.

No geral, foi pouco discutido sobre a revisão das diretrizes e métodos de atualização que são de extrema importância, visto que a maioria das diretrizes já estão com mais de 10 anos de publicação e apesar de ainda existir déficits nas evidências sobre os tratamentos farmacológicos e não farmacológicos para a tosse aguda, algumas recomendações precisam ser revisadas.

- Domínio 4 – Clareza da apresentação

Avalia a clareza com que as recomendações são apresentadas, sem recomendações ambíguas, e se as recomendações-chave são facilmente identificadas pelo leitor, além de avaliar se há outras opções de tratamento para o problema de saúde apresentado (19).

É o segundo domínio com as maiores pontuações, variando entre 75% e 93%. Em geral, as recomendações foram escritas em linguagem simples, de fácil compreensão, e a maioria das diretrizes abordaram outros aspectos da questão clínica.

- Domínio 5 – Aplicabilidade

O domínio da aplicabilidade é o que avalia quais os fatores que facilitam ou dificultam a implementação da diretriz na prática, se há aconselhamento de como contornar essas barreiras e quais os custos relacionados para a aplicação das recomendações. Nesta sessão também são observados os critérios de implementação da diretriz e o impacto das recomendações (19).

Este foi o domínio com a média das pontuações mais baixa (46%), das doze diretrizes, metade apresentou pontuação abaixo de 25%, demonstrando que não houve discussão de métodos para contornar as barreiras de implementação das recomendações, principalmente discussão sobre os recursos necessários.

- Domínio 6 – Independência editorial

Os conflitos de interesse dos profissionais que elaboraram a diretriz devem ser declarados, bem como a declaração de que o órgão financiador não influenciou nas recomendações (19).

A Independência editorial obteve as pontuações mais discrepantes, com variação entre 0 e 98%, em que algumas diretrizes não mencionaram seus órgãos financiadores e nem seus conflitos de interesse e em outras não foram declarados de forma direta, demonstrando falta de transparência. Os conflitos de interesse são uma questão chave para indicar a imparcialidade e confiabilidade das recomendações (9,31).

- Nível de evidência e grau de recomendação entre as diretrizes para tosse aguda baseadas em evidências

O sistema de classificação de recomendação GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) foi utilizado por quatro diretrizes. As diretrizes desenvolvidas pelo CHEST e NICE usaram sistema de classificação de recomendação próprio, porém, as diretrizes da NICE não apresentam claramente o grau de recomendação e nível de evidência.

De acordo com a *British Thoracic Society* nenhum sistema de classificação foi utilizado na elaboração da sua diretriz por considerar as recomendações arbitrárias, devido ao nível geralmente baixo das evidências, dessa forma, as recomendações foram feitas com base nas evidências disponíveis e, quando necessário, na experiência clínica dos membros do grupo de elaboração da diretriz (4).

A diretriz espanhola *Protocolos de Indicación Farmacéutica y Criterios de Derivación al Médico em Síntomas Menores* (23) foi baseada em consenso, nenhum sistema de classificação de recomendação foi apresentado.

Os **Quadros 5 e 6** apresentam as recomendações farmacológicas e não farmacológicas de cada diretriz, respectivamente.

Boa parte das diretrizes não conseguiram formular recomendações claras para cada intervenção, devido à falta de evidências e/ou evidências de baixa qualidade, sendo que quatro diretrizes consideraram alguns de seus resultados como inconclusivos para as recomendações farmacológicas e cinco diretrizes consideraram inconclusivas algumas recomendações não farmacológicas. Oito diretrizes clínicas chegaram à conclusão de que não é necessária nenhuma intervenção, já que há remissão naturalmente.

Em muitos casos as análises e recomendações farmacológicas foram feitas para a classe de medicamentos e não para o medicamento específico, o que não é vantajoso para a prática clínica, pois é importante que sejam discutidos a eficácia e segurança de cada medicamento separadamente.

Três medicamentos utilizados no Brasil (Clobutinol, Cloperastina e Dropropizina) não foram mencionados em nenhuma diretriz.

As recomendações mais discutidas nas diretrizes foram: o tratamento é desnecessário (mencionado por oito diretrizes), dextrometorfano (mencionado por sete diretrizes), guaifenesina (mencionada por cinco diretrizes), antibióticos (mencionados por oito diretrizes) e zinco (mencionado por cinco diretrizes).

Quadro 5. Resumo das recomendações farmacológicas de cada diretriz

<i>Diretriz Clínica</i>	<i>Recomendações Farmacológicas</i>											
	Desnecessário	Dextrometorfa	Cloubutinol	Cloperastina	Levodropripiz	Dropropizina	Bromexina	Ambroxol	Acetilcisteína	Carbocisteína	Guaifenesina	Antibióticos
<i>DC1</i>	SIM	SIM	-	-	-	-	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO
<i>DC2</i>	SIM	SIM	-	-	-	-	-	-	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
<i>DC3</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>DC4</i>	SIM	IN	-	-	SIM	-	-	-	-	-	IN	-
<i>DC5</i>	SIM	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	NÃO
<i>DC6</i>	-	IN	-	-	-	-	-	IN	IN	-	IN	NÃO
<i>DC7</i>	SIM	IN	-	-	-	-	IN	-	IN	IN	IN	-
<i>DC8</i>	SIM	SIM	-	-	-	-	-	-	-	-	-	NÃO
<i>DC9</i>	SIM	IN	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>DC10</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	NÃO
<i>DC11</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	NÃO
<i>DC12</i>	SIM	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	NÃO

Fonte: O autor. Legenda: SIM: uso recomendado; NÃO: uso não recomendado; - não mencionado; IN: Inconclusivo

Quadro 6. Resumo das recomendações não farmacológicas de cada diretriz

<i>Diretriz Clínica</i>	<i>Recomendações não farmacológicas</i>									
	Ingestão de fluidos	Inalação de vapor	Mentol	Vitamina C	Zinco	Mel	Hera, Prímula e Tomilho	<i>Andrographis paniculata</i>	Pelargônio	Equinácea
<i>DC1</i>	-	-	SIM	-	-	-	-	-	-	-
<i>DC2</i>	-	-	-	-	-	SIM	IN	IN	IN	IN
<i>DC3</i>	-	-	-	-	IN	-	-	-	-	-
<i>DC4</i>	-	-	-	-	NÃO	-	-	-	-	-

DC5	-	-	-	-	NÃO	-	-	-	-	-
DC6	-	-	-	-	-	IN	SIM	-	-	-
DC7	-	-	SIM	-	IN	SIM	-	-	-	-
DC8	SIM	-	-	-	-	-	-	-	-	-
DC9	-	-	SIM	-	-	SIM	-	-	-	-
DC10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
DC11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
DC12	SIM	IN	IN	NÃO	NÃO	-	IN	-	IN	NÃO

Fonte: O autor. Legenda: SIM: uso recomendado; NÃO: uso não recomendado; – não mencionado; IN: Inconclusivo

Para a construção das tabelas foram consideradas apenas as recomendações feitas para tratamento da tosse aguda, que podem ser manejadas pelo farmacêutico, as recomendações feitas para tosse subaguda e crônica não foram consideradas.

Conclusão

No geral, as diretrizes apresentaram falhas na qualidade, principalmente nas áreas de “envolvimento das partes interessadas”, “rigor de desenvolvimento”, “aplicabilidade” e “independência editorial”, em que houveram escores abaixo de 50%.

Houve consenso de que o uso de terapia farmacológica não é necessário para o tratamento da tosse aguda. No entanto, a recomendação feita pela maioria das diretrizes é que os medicamentos podem ser indicados, se desejado pelo paciente. Mas é importante ressaltar que as evidências não são claras o suficiente para recomendar um medicamento específico, uma vez que os estudos clínicos apresentados pelas diretrizes mostraram que a maioria dos resultados não obtiveram diferenças significativas entre o placebo e os medicamentos, além das falhas no desenvolvimento metodológico dos estudos.


Por outro lado, ficou claro que o uso de antibióticos para tosse aguda não é recomendado, além da falta de eficácia para melhora dos sintomas de problemas autolimitados e os riscos de reações adversas, o uso indiscriminado pode causar resistência aos antibióticos.

Devido a tosse ser um sintoma de diversos problemas de saúde, podem haver dificuldades no diagnóstico e confusões sobre as recomendações, afetando a qualidade de vida do paciente, portanto, é fundamental que sejam realizados mais estudos clínicos de boa

qualidade, para que seja melhor documentado e as diretrizes possam ser revisadas, ajudando a melhorar o diagnóstico e tornando as recomendações mais confiáveis. Da mesma forma, a opinião dos pacientes é importante para aumentar o arcabouço de informações sobre segurança e eficácia das terapias farmacológicas e não farmacológicas.

Referências bibliográficas

1. CFF. Serviços farmacêuticos diretamente destinados ao paciente, à família e à comunidade - contextualização e arcabouço. Cons Fed Farmácia [Internet]. 2016; Available from: <https://www.cff.org.br/pagina.php?id=778&>
2. Kardos P, Dinh QT, Fuchs KH, Gillissen A, Klimek L, Koehler M, et al. Guidelines of the German Respiratory Society for Diagnosis and Treatment of Adults Suffering from Acute, Subacute and Chronic Cough. *Pneumologie*. 2019;73(3):143–80.
3. Speich B, Thomer A, Aghlmandi S, Ewald H, Zeller A. Treatments for subacute cough in primary care: systematic review and meta-analyses of randomised clinical trials. *Br J Gen Pract*. 2018;(October):694–702.
4. Morice, A. H. et al. Recommendations for the management of cough in adults. *Thorax*. 2006;61(SUPPL. 1):1–24.
5. Dynamed S. Cough - Approach to the Patient Overview and Recommendations. 2019;1–26.
6. Weinberger SE. Evaluation of subacute and chronic cough in adults Author. 2009;9–14.
7. NICE. Cough (acute): antimicrobial prescribing. *NICE Clin Guidel*. 2019;(February).
8. Blasio FD, Virchow JC, Polverino M, Zanasi A, Behrakis PK, Kiliç G, et al. Cough management: a practical approach. *Cough*. 2011;
9. Jiang M, Guan W jie, Fang Z fu, Xie Y qing, Xie J xing, Chen H, et al. A Critical Review of the Quality of Cough Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2016;150(4):777–88.
10. P.V. Dicipinigaitis et al. Antitussive drugs -Past, present and future. *Pharmacol Rev*. 2014;
11. Nitsche, María Pía; Carreño M. [Is honey an effective treatment for acute cough in children?]. *Medwave* [Internet]. 2016; Available from: <https://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/PuestaDia/ResEpis/6454>
12. Dal Negro RW, Turco P, Povero M. Cost of acute cough in Italian children. *Clin Outcomes Res*. 2018;10:529–37.

13. El-Gohary M, Hay AD, Coventry P, Moore M, Stuart B, Little P. Corticosteroids for acute and subacute cough following respiratory tract infection: A systematic review. *Fam Pract.* 2013;30(5):492–500.
14. Johnstone KJ, Chang AB, Fong KM, Bowman R V., Yang IA. Inhaled corticosteroids for subacute and chronic cough in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(3).
15. Collins JC, Moles RJ. Management of Respiratory Disorders and the Pharmacist’s Role: Cough, Colds, and Sore Throats and Allergies (Including Eyes). *Encycl Pharm Pract Clin Pharm.* 2019;282–91.
16. Correr CJ. *Farmácia clínica e a prestação de serviços farmacêuticos.* 1º edição. Curitiba; 2016.
17. Souza TT de, Silva WB da, Mesquita AR. Curso online: prescrição farmacêutica no manejo de problemas de saúde autolimitados: módulo 2: unidade 2: habilidades de comunicação do farmacêutico. *Cons Fed Farmácia [Internet].* 2015;30. Available from: <https://www.cff.org.br/pagina.php?id=778&>
18. Ministério da Saúde. *Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Diretrizes Clínicas.* Brasília; 2016.
19. Agree C. *Instrumento para avaliação de diretrizes clínicas.* 2009;
20. Silva R de S e, Paes ÂT.  Por Dentro da Estatística: teste de concordância de Kappa. *Educ Contin Saúde einstein [Internet].* 2012;10(4):165–6. Available from: <papers2://publication/uuid/3E5F4C37-E639-43D6-89C9-96597CA6AB40>
21. De R, Ronsoni M. “Avaliação dos protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas do Ministério da Saúde segundo método AGREE II (Appraisal of Guidelines for Reserach and Evaluation)” por [Internet]. 2013 [cited 2020 Jul 3]. Available from: <https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/24527/1/510.pdf>
22. Lai K, Shen H, Zhou X, Qiu Z, Cai S, Huang K, et al. Clinical Practice Guidelines for Diagnosis and Management of Cough-Chinese Thoracic Society (CTS) Asthma Consortium. *J Thorac Dis.* 2018;10(11):6314–51.
23. Arenas, Ana Ocaña et al. *Protocolos de Indicación Farmacéutica y Criterios de Derivación al Médico en Síntomas Menores [Internet].* 2008. 224 p. Available from: <http://www.fundacionabbott.es/documentos/publicaciones/Guía de Protocolos.pdf>

24. Holzinger F, Beck S, Dini L, Stöter C, Heintze C. The Diagnosis and Treatment of Acute Cough in Adults. *Dtsch Arztebl Int.* 2014;111(20):356–63.
25. NICE. Respiratory tract infections – antibiotic prescribing. Prescribing of antibiotics for self-limiting respiratory tract infections in adults and children in primary care. NICE Clin Guidel 69. 2008;69(July):1–240.
26. NICE. Respiratory tract infections (selflimiting): prescribing antibiotics. NICE Clin Guidel 69. 2017;(July 2008).
27. Law H, Centers for Disease Control and Prevention, World Health Organization, Family Planning Queensland, Ministry of Health Malaysia, Academy of Medicine Malaysia, et al. Cough and common cold. *Thorax* [Internet]. 2006;12(November):59–62. Available from:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18204974%5Cnhttp://www.gbchealth.org/our-work/health_focus_areas/tuberculosis/
28. Bolser DC. Cough Suppressant and Pharmacologic Protussive Therapy: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2006;
29. Law H, Centers for Disease Control and Prevention, World Health Organization, Family Planning Queensland, Ministry of Health Malaysia, Academy of Medicine Malaysia, et al. Diagnosis and Management of Cough Executive Summary. *Thorax* [Internet]. 2006;12(November):59–62. Available from:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18204974%5Cnhttp://www.gbchealth.org/our-work/health_focus_areas/tuberculosis/
30. Malesker MA, Callahan-Lyon P, Ireland B, Irwin RS, Adams TM, Altman KW, et al. Pharmacologic and Nonpharmacologic Treatment for Acute Cough Associated With the Common Cold: CHEST Expert Panel Report. *Chest.* 2017;152(5):1021–37.
31. Santana RS, Lupatini EDO, Zanghelini F, Ronsoni RDM, Rech N, Leite SN. The different clinical guideline standards in Brazil: High cost treatment diseases versus poverty-related diseases. *PLoS One.* 2018 Oct 1;13(10).

Capítulo II – ELABORAÇÃO DA PROPOSTA DE DIRETRIZ CLÍNICA PARA O CUIDADO FARMACÊUTICO DA TOSSE AGUDA

1. Descrição do transtorno e principais queixas

A tosse é um mecanismo fisiológico de proteção das vias aéreas inferiores, podendo ser voluntária ou involuntária, com o objetivo de eliminar secreções e corpos estranhos que eventualmente foram aspirados (1-5).

A tosse é um sintoma comum de diversos problemas de saúde e é uma das principais causas de procura para aconselhamento na atenção primária, por alterar a rotina do paciente e, conseqüentemente, a sua qualidade de vida, devido a distúrbios do sono, irritabilidade, irritação da garganta, cansaço, dores no abdômen e no peito, devido à forte contração realizada pelos músculos para expelir o corpo estranho das vias aéreas, além de ansiedade por uma doença grave subjacente (6). A tosse também pode ter um impacto socioeconômico devido ao número de consultas e custos relacionados como diminuição de desempenho ou aumento de ausência no trabalho e na escola, absenteísmo devido à prestação de cuidados a terceiros (principalmente crianças) e aumento do consumo de medicamentos isentos de prescrição (2,3,6-10).

A tosse pode ser classificada em aguda, subaguda e crônica, de acordo com o tempo de duração. A tosse aguda melhora em menos de 3 semanas, a subaguda dura entre 3 e 8 semanas e a tosse crônica persiste por mais de 8 semanas (**Quadro 1**). A tosse aguda é considerada como um problema de saúde autolimitado, por ser, geralmente, de baixa gravidade e período de latência curto (1,7,8,11-14).

Algumas diretrizes diferenciam a tosse apenas entre aguda e crônica, com duração de até 8 semanas e mais de 8 semanas, respectivamente (1,8). Neste trabalho, foi acordado que a tosse aguda seria aquela que dura até 3 semanas, como a maioria da literatura classifica.

Sob o aspecto clínico, pode ser classificada também em dois tipos, em tosse produtiva ou úmida, e tosse não produtiva ou seca (5).

Tosse produtiva ou tosse úmida, são termos usados para descrever a tosse associada à presença de secreções nas vias aéreas, mais comumente causadas por infecções do trato respiratório, de origem viral ou bacteriana (5,15,16) e na maioria dos casos, são infecções autolimitadas (16), mas podem estar associadas também a pneumonia (16,17), bronquiectasia

(16,17), fibrose cística (17) e tuberculose (5). Prefere-se o termo “produtivo” quando há expectoração (expulsão de muco) e “úmido” quando as secreções não são expelidas (16,17). As crianças têm uma dificuldade maior para expectorar as secreções, por isso o termo usual para essa faixa etária é tosse úmida (16,17).

A tosse seca ou tosse não produtiva não tem formação excessiva de secreção e sugere irritação das vias aéreas (2,5,15). As principais causas de tosse seca são decorrentes das infecções respiratórias, geralmente virais, como resfriado (2,15), reações adversas causadas por medicamentos, principalmente inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA) (4,5), insuficiência cardíaca (5), asma e fumaça de tabaco (5,18). Tosse seca prolongada pode ser decorrente de infecções pós virais, sendo mais comum a coqueluche (18).

A coloração do escarro não é um indicador confiável, pois não consegue prever o diagnóstico de bronquite bacteriana (19,20), ou a diferenciação entre pneumonia e bronquite (19), no entanto, secreção purulenta pode ser indicativo de infecção bacteriana (19,21), e a tosse com hemoptise (secreção com sangue) são sinais de alerta e o paciente deve ser encaminhado ao médico para a realização de mais exames (1,11,15,19).

Quadro 1. Classificação da tosse e suas causas

Tosse	Tempo	Causas comuns sem risco de vida	Causas comuns com risco de vida
Aguda	< 3 semanas	<ul style="list-style-type: none"> - Infecção viral do trato respiratório superior (Resfriado comum) (4,8,11,19,21-23) - Bronquite aguda (8,11,19,22) - Exposição ambiental aguda, como vapores nocivos ou irritantes específicos (11) 	<ul style="list-style-type: none"> - Aspiração de corpo estranho, incluindo alimentos maciços, líquidos ou outros objetos (1,8,11,21) - Infecção, como tuberculose (11) - Alergia aguda levando a anafilaxia (8,11) - Exacerbação da asma (8,11,21,22) - Exacerbação da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) (11,22) - Doença cardiopulmonar aguda, como: <ul style="list-style-type: none"> * pneumonia (8,11,21,22) * embolia pulmonar (11,21) * insuficiência cardíaca (1,11,21)

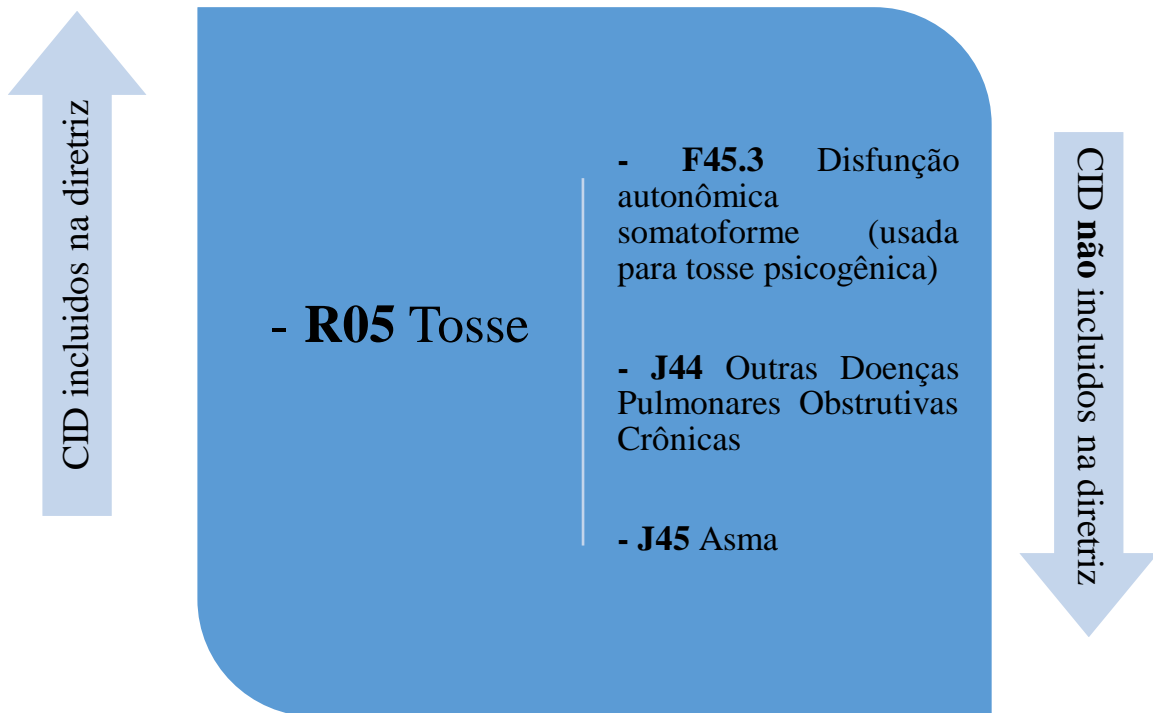
			* outras condições que predisõem à aspiração (11)
Subaguda	3 a 8 semanas	- Tosse pós-infecciosa (Mais comum por <i>Bordetella pertussis</i>) (1,4,11,12,21,22)	- Exacerbação do distúrbio pulmonar subjacente (asma ou DPOC) (11); - Estágio inicial da tosse crônica (11)
Crônica	> 8 semanas	- Uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA) (11) - Tabagismo (11)	- Síndrome da tosse das vias aéreas superiores (síndrome do gotejamento pós-nasal) (1,11,12,22) - Asma, incluindo asma variante da tosse (1,4,11,12,22) - Transtorno do refluxo gastroesofágico (DRGE) (1,4,11,12,22) - Bronquite (eosinofílica aguda, crônica ou não asmática) (11) - DPOC (11) - Outras causas incomuns.

2. Sinônimos e descrições do CID-10/CID-11

Sinônimos: Tosse, tosse aguda, tosse seca, tosse produtiva ou úmida (tosse com muco/tosse com catarro).

DeCS/MeSH: Tosse, *Cough* e *Tos*

Categorias do CID-10 incluídos e não incluídos nessa diretriz:



3. Objetivos do Cuidado Farmacêutico

- ⇒ Diferenciar infecções e condições inofensivas de doenças graves e suspeitar precocemente os pacientes potencialmente ameaçados, em que uma doença mais grave possa estar presente ou iminente (19).
- ⇒ Reduzir o uso desnecessário de medicamentos, especialmente, antibióticos para tosse aguda, causada por infecções virais, proporcionando o uso racional.

4. Causas frequentes, Sinais e Sintomas

As causas mais comuns de tosse aguda são as infecções do trato respiratório, que geralmente são de origem virais, como resfriado comum (6), gripe ou bronquite aguda, além de outras causas comuns como pneumonia, insuficiência cardíaca e embolia pulmonar. A tosse pode ser causada também por exposição a alérgenos e irritantes, como poeira, mofo e cigarro, ou causada por aspiração de corpos estranhos, mais comum entre crianças de 1 a 3 anos e idosos (1,19). Outros sintomas associados as infecções virais do trato respiratório são: febre, coriza, dor de cabeça, dor de garganta, dores musculares e cansaço (19,24,25).

As infecções virais mais comuns são oriundas do rinovírus (*Rhinovirus*), *Influenza* e *Parainfluenza virus*, *Enterovirus*, *Coronavirus*, vírus sincicial respiratório (*Respiratory syncytial virus* - RSV) e *Adenovirus* (19,20).

A COVID-19 causada pelo novo *Coronavirus* (SARS-CoV-2) (26,27) é uma doença infecciosa que causa tosse seca, febre, cansaço e falta de ar, como sintomas mais comuns (26-28).

A etiologia mais comum da tosse subaguda é pós-infecciosa por *Bordetella pertussis* (coqueluche) (11). Assim é classificada a tosse que persistir por um tempo depois que os outros sintomas agudos da infecção se dissiparam (12). Quando a tosse está presente após os sintomas de uma infecção respiratória aguda por um período entre 3 e 8 semanas, pode-se considerar como tosse pós-infecciosa, porém se a tosse persistir por mais de 8 semanas, a origem pós-infecciosa não deve ser considerada (22). A tosse subaguda pode ser causada também pela exacerbação da doença pulmonar subjacente, como asma, bronquite crônica, bronquiectasia ou tosse não pós-infecciosa (início da tosse crônica) (11).

A tosse causada por infecções virais geralmente desaparece sem qualquer tratamento medicamentoso específico. O paciente deve ser informado de que a doença é autolimitada e inofensiva e, portanto, a administração de medicamentos é apenas paliativa (6,14). Em muitos casos o suporte medicamentoso é interessante para evitar as complicações da tosse como, dor de cabeça, dor no tórax, dificuldades para dormir, incontinência urinária, desencadeamento de ataques de asma em pacientes com asma brônquica, rouquidão, equimose conjuntival e refluxo gastroesofágico (19).

A tosse prolongada também pode ser um sinal ou sintoma de problemas de saúde não autolimitados e mais graves, que geralmente requerem maior atenção e cuidado, com indicação de encaminhamento médico, devido ao risco de complicações, como a asma, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), transtorno do refluxo gastroesofágico (DRGE), síndrome da tosse das vias aéreas superiores – anteriormente chamada síndrome do gotejamento pós-nasal – causada por rinosinusites (incluindo nasofaringite, faringite e sinusite crônicas e rinite alérgica), bronquite crônica, bronquiolite ou bronquiectasia, sendo considerada como tosse crônica, devido ao tempo do sintoma que geralmente permanece por mais de 8 semanas (1,11,12).

A tosse pode ser provocada por medicamentos, como os inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA) (**Quadro 2**), usados para tratamento de hipertensão, a

hipótese é de que o acúmulo de bradicinina, que normalmente é degradado em parte pela ECA, possa estimular fibras C aferentes nas vias aéreas, provocando a tosse, e esse efeito adverso não é comum em outros anti-hipertensivos que não aumentam os níveis de bradicinina. É uma complicação mais comum em mulheres que em homens (1,14,21) e mais comum em descendentes de chineses (8,12,21) e não ocorre com mais frequência em asmáticos do que em não-asmáticos. Geralmente, a tosse começa dentro de uma semana após o início da terapia, mas o início pode demorar até seis meses e muitas vezes, apresenta uma sensação de cócegas, arranhão ou coceira na garganta (12).

O tratamento consiste em interromper o inibidor da ECA e, se necessário, mudar a terapia para os antagonistas dos receptores de angiotensina II, como losartana. Geralmente, a tosse é resolvida em até quatro semanas após a interrupção da terapia com iECA (12).

Quadro 2. Medicamentos disponíveis no Brasil que podem causar tosse:

<p><u>Captopril</u> *Captotec *Captocord ® *Capox ® *Capotrino ® *Presstopril ® *Teusil ® *Captomed ® *Captolab ® *Captosen *Aortt ® *Captomido</p> <p><u>Cilazapril</u> *Vascase</p> <p><u>Cilazapril + hidroclorotiazida</u> *Vascase Plus</p> <p><u>Cloridrato de benazepril</u> *Lotensin ®</p> <p><u>Cloridrato de benazepril + besilato de anlodipino</u> *Press Plus ®</p>	<p><u>Lisinopril + hidroclorotiazida</u> *Prinzide</p> <p><u>Maleato de enalapril</u> *Enaprotec ® *Pressomede ® *Enalamed ® *Enalabal *Pressel ® *Renitec ® *Pressotec ® *Pryltec *Enaplex *Angiopril ® *Renalapril ® *Renapril ® *Eupressin ® *Renopril *Vasopril ® *Flossotec ® *Glioten</p> <p><u>Maleato de enalapril + besilato de anlodipino</u> *Sinergen *Atmos</p>	<p><u>Perindopril</u> *Coversyl ®</p> <p><u>Perindopril + indapamida</u> *Coversyl Plus ™</p> <p><u>Perindopril arginina</u> *Acertil</p> <p><u>Perindopril arginina + besilato de anlodipino</u> *Acertanlo ™</p> <p><u>Perindopril arginina + indapamida</u> *Acertalix ™</p> <p><u>Perindopril erbumina</u></p> <p><u>Perindopril erbumina + indapamida</u></p> <p><u>Ramipril</u> *Naprix ® *Triatec *Ector</p>
---	---	---

<u>Cloridrato de delapril + dicloridrato de manidipino</u> *Hipertil ®	<u>Maleato de enalapril + hidroclorotiazida</u> *Malena HCT ® *Vasopril Plus ® *Co-Renitec *Co-Pressotec ® *Eupressin H	<u>Ramipril + besilato de anlodipino</u> *Naprix A ®
<u>Lisinopril</u> *Zestril *Prinivil *Lisinovil ®		<u>Ramipril</u> + <u>hidroclorotiazida</u> *Naprix D ®

Fonte: CMED (2020); Bulário ANVISA

O diagnóstico diferencial é feito pela duração da tosse, os sinais e sintomas associados e as características da tosse (11). O **Quadro 3** mostra os sinais e sintomas que podem estar associados à tosse e sua provável indicação:

Quadro 3. Sinais e sintomas associados a tosse para diagnóstico diferencial

Afeções clínicas	Sinais e sintomas associados a tosse
Resfriado comum	Tosse aguda, congestão nasal, rinorreia, dor de garganta, febre baixa, dor de cabeça, rouquidão, mal-estar, letargia e mialgias (24)
Gripe	Tosse aguda, febre geralmente alta, calafrios, dores musculares, dor de garganta, dor de cabeça, prostração (29)
Bronquite aguda	Tosse aguda (produtiva ou não produtiva) (8,22,30), falta de ar (8,22,30), chiado no peito e leve desconforto no peito; características concomitantes de uma infecção do trato respiratório superior, como dor de garganta, coriza, congestão nasal e febre baixa também podem estar presentes (30)
Pneumonia	Tosse produzindo escarro mucopurulento e cor de ferrugem, início repentino de febre e calafrios ou rigores, dor no peito pleurítico, dispneia, taquipneia ou taquicardia, hipóxia, mal-estar ou fraqueza (31)
Aspiração de corpo estranho	Episódio agudo de asfixia com tosse, chiado ou estridor (32). Pode vir acompanhado de hemoptise (8,32)

Anafilaxia	Nível de consciência (pode estar comprometido com hipóxia), disfonia, tosse aguda, chiado ou estridor, dificuldade ao respirar, hipotensão, arritmias cardíacas, eritema difuso ou localizado, prurido, urticária e/ou angioedema (33)
Insuficiência cardíaca	Tosse aguda, dispneia noturna paroxística, ortopneia, dispneia ao esforço, fadiga e ganho de peso, intolerância ao exercício, aumento da circunferência abdominal, edema nos membros inferiores, falta de ar ao se inclinar para frente ("bendopneia") (34)
Tuberculose	Tosse pode ser produtiva ou não, (tosse produtiva inexplicada com duração >2-3 semanas é comum), hemoptise, febre, perda de apetite, perda de peso, fadiga e suor noturno (35)
Coqueluche	Tosse leve com catarro (primeira fase, dura 1-2 semanas), coriza, rinorreia, febre baixa, irritação conjuntival, tosse com som de "grito" e vômito pós-tosse (36)
COVID-19	Tosse, febre ou calafrios, falta de ar ou dificuldade em respirar, fadiga, dores musculares ou corporais, dor de cabeça, perda de olfato ou paladar, dor de garganta, congestão ou coriza, náusea ou vômito e diarreia (26-28)
Asma	Tosse aguda, falta de ar, chiado no peito e/ou aperto no peito (37,38)
Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC)	Tosse aguda, produção de escarro, dispneia. Sintomas adicionais: chiado, mudança de cor ou tenacidade do escarro, aperto no peito, diminuição da tolerância ao exercício, fadiga, mal-estar, confusão, sonolência, depressão, insônia (39)
Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE)	Tosse crônica, azia (principalmente pós-prandial), regurgitação, asma, chiado, dor de garganta, rouquidão, problemas sinusais ou pulmonares, como otite média recorrente, laringite, sinusite ou fibrose pulmonar idiopática (40)

Bronquiectasia	Tosse crônica com produção de escarro purulento ou fétido, dispneia, hemoptise, dor no peito (pode ser pleurítico), chiado, rinosinusite e fadiga (41). Apresentações adicionais em crianças podem incluir: dispneia por esforço e desnutrição (41)
Embolia pulmonar	Tosse aguda, dispneia, taquipneia, dor torácica pleurítica e febre. Sintomas menos comuns: hemoptise, dor nas pernas ou inchaço, síncope (pode indicar instabilidade hemodinâmica) e sintomas de encefalopatia (42)
Edema pulmonar	Dispneia grave e rapidamente progressiva, taquipneia, ortopneia, escarro espumoso rosa (no tubo endotraqueal se intubado; ou como expectoração), taquicardia, pele fria, palidez e suor (43)
Pneumotórax	Dor no peito e falta de ar são os sintomas predominantes, o pneumotórax espontâneo é frequentemente associado a alterações na pressão, como as relacionadas à altitude (44)

Fonte: O autor

5. Anamnese Farmacêutica em Transtornos Autolimitados

O farmacêutico deve ser capaz de identificar problemas de saúde autolimitados de problemas de saúde mais complexos que requerem encaminhamento médico (15,45), por isso a importância da anamnese farmacêutica.

Quadro 4. Anamnese farmacêutica pela técnica INDICO

Domínio	Perguntas/Investigação	Observações Importantes
Identificação do Paciente	Homem ou mulher? Criança, adulto ou idoso?	Crianças e idosos têm maior risco de inalação de corpo estranho e deve-se ter maior atenção a terapia de escolha.

Natureza dos sinais e sintomas	Tosse seca ou produtiva? Apresenta algum sinal de alerta (febre, falta de ar, dor no peito, azia, vômito)? Sangramento ao tossir? Sibilância ou chiado no peito? A tosse ocorre quando exposto a algum alérgeno (poeira ou tabaco)?	A característica clínica da tosse (produtiva ou não) pode indicar diferentes etiologias que mudará a conduta terapêutica.
Duração	Desde quando o sintoma está presente? Já teve outros episódios de tosse (tosse recorrente)? Se sim, por quanto tempo durou o sintoma? Tosse noturna?	Tosse aguda: duração até 3 semanas. Tosse subaguda: duração de 3 a 8 semanas. Tosse crônica: duração por mais de 8 semanas.
Início de algum tratamento	Fez uso de terapia farmacológica e/ou não-farmacológica? Por quanto tempo utilizou? Modo de uso da terapia? Eficaz ou não? Como foi a adaptação a terapia?	
Comorbidades	Asma? Bronquite crônica? DPOC? Alergias? Hipertenso em uso de IECA?	Doenças respiratórias crônicas: descartar quadro de exacerbação. Os IECAS podem causar tosse.
Outras Situações Especiais	Gravidez? Lactação? Fumante? Cirurgia ou internação anterior? Faz uso de medicamentos? Quais? Para quais comorbidades? Alergias a medicamentos?	Cirurgia ou internação anterior: há a possibilidade de infecção viral ou bacteriana. Fumantes têm grandes chances de desencadarem quadros de tosse. Gravidez: resultados mais graves por infecção respiratória comum.

Fonte: O autor

6. Sinais de Alerta, precauções e encaminhamento a outros profissionais e serviços de saúde:

Geralmente, o histórico já é o suficiente para identificar a tosse aguda e as prováveis causas, porém se houver presença de sinais de alerta e/ou maior risco de complicações, o paciente deve ser encaminhado à um médico para investigação da tosse (1).

Os principais sinais de alerta e que podem indicar uma etiologia mais grave da tosse e requerem encaminhamento médico, são:

- Dispneia (falta de ar) (1,11,15,19);
- Taquipneia (respiração acelerada) (1,11,19);
- Dor torácica (1,11,15,19);
- Hemoptise (expectoração de sangue) (1,11,15,19);
- Taquicardia (aceleração dos batimentos cardíacos) (1,11,19);
- Hipotensão arterial (1,11,19);
- Febre alta (1,11,15,19);
- Perda de olfato ou paladar (21,45,46);
- Exacerbação de doenças respiratórias (asma ou DPOC) (15);
- Tosse persistente ou recorrente (15).

Grupos de risco:

População no grupo de risco deve ser encaminhada imediatamente para o serviço médico, pois correm maior risco de vida.

- Pessoas com comorbidade pré-existente, como doença cardíaca, pulmonar, renal, hepática ou neuromuscular significativa, imunossupressão, HIV, fibrose cística, ou histórico de tumor maligno; (1,8,11,13,19,47)

- Crianças pequenas que nasceram prematuramente; (13,47)

- Idosos com mais de 65 anos, com um ou mais dos seguintes critérios:

- * hospitalização no ano anterior;
- * diabetes tipo 1 ou tipo 2;
- * história de insuficiência cardíaca congestiva;
- * uso atual de corticosteroides orais. (13,47)

- Pessoas com suspeita de inalação de corpo estranho associada a hemoptise significativa (8);

- Locais com alta prevalência de tuberculose e/ou contato com uma pessoa acometida por tuberculose (1).

População especial:

População que requer maior cuidado e precaução pelo farmacêutico para a dispensação de medicamentos. Se houver dúvidas, é recomendado o encaminhamento médico (5).

Idosos > 80 anos (5)

As alternativas terapêuticas para os idosos são as mesmas destinadas a adultos, porém, deve-se atentar que idosos tem maior risco de complicações devido a infecções virais e a incidência de doenças crônicas associadas a tosse, como DRGE, DPOC ou insuficiência cardíaca, é maior (48).

A polifarmácia é muito comum em idosos, dessa forma, é de extrema importância analisar as interações medicamentosas, eficácia e segurança da terapia, antes de acrescentar mais um medicamento, além de que os eventos adversos causados por medicamentos são mais comuns nessa faixa etária, possivelmente por mudanças metabólicas ou presença de comorbidades (48).

Alguns medicamentos para tosse estão associados a anti-histamínicos de primeira geração, que podem causar sedação e efeitos anticolinérgicos em idosos, portanto, outras alternativas devem ser consideradas (48).

Crianças < 2 anos (5)

Os casos de infecção do trato respiratório inferior têm maior prevalência em bebês e crianças do que em adultos e a procura por atendimento médico para esse problema é cerca de quatro vezes maior para crianças de 0 a 4 anos do que a procura pelos adultos (8).

Geralmente a terapia farmacológica não é indicada para crianças menores de 12 anos, optando pelo uso de mel, porém o mel não deve ser administrado para crianças menores de um ano, devido ao risco de botulismo infantil.

Grávidas e lactantes: (5)

Devido a alterações fisiológicas e mecânicas que ocorrem durante a gravidez, as mulheres grávidas, geralmente, apresentam resultados mais graves por infecções virais comuns (49-51).

Estudos mostraram que grávidas infectadas por influenza correm maior risco de parto prematuro (49-53), bebês com peso menor do que o ideal para a idade gestacional (63-66), aumento da mortalidade fetal (49,52) e mortalidade materna (49-51), defeitos congênitos (49,52), além de serem mais propensas a hospitalização (49,51-54), em comparação a população em geral (53).

Assim, o farmacêutico deve ficar atento aos sinais e sintomas associados a tosse em mulheres grávidas, pois o manejo das infecções respiratórias virais requer uma decisão de tratamento precoce e cauteloso para evitar complicações para mãe e para o bebê (49).

Caso seja necessário, o farmacêutico deve encaminhar a paciente ao seu médico obstetra.

Diabéticos: (5)

Evitar a dispensação de xaropes e pastilhas para tosse, devido ao alto teor de açúcar.

Hipertensos em uso de Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina: (5)

5 a 25% das pessoas que utilizam inibidores da ECA para tratamento da hipertensão podem apresentar a tosse seca como efeito adverso, sendo os IECAS responsáveis por 1,7 a 12% das causas de tosse crônica (21).

O efeito adverso não está relacionado a dose (8,21) e idade (21), porém foram identificados como grupos de risco, os fumantes (8,21), população do leste asiático (8,21), ou

chineses (21) e pacientes com tosse recorrente por iECA (8,21). Foi identificado como uma complicação mais comum em mulheres que em homens (1,12,21).

Para a tosse induzida por inibidores da ECA a melhor opção é interromper o uso do medicamento, pois não há outro tratamento eficaz (22), e substituí-los por outro anti-hipertensivo, como os antagonistas dos receptores da angiotensina II, que não causam tosse com mais frequência que o placebo e não altera os efeitos terapêuticos anti-hipertensivos, cardíacos ou nefroprotetores do tratamento (1,12). O paciente deve ser encaminhado ao seu médico cardiologista para que seja feita a avaliação, e se necessário, fazer a mudança no tratamento.

Após a interrupção do uso dos inibidores da ECA, o tempo de resolução pode ser de 1 a 4 semanas (4,12,21,22).

Fumantes:

O tabagismo é uma das causas mais comuns de tosse crônica, caracteristicamente seca, está relacionada a dose-resposta (8,11), e o tratamento recomendado é a abstenção do fumo (1,11,12,19,22).

Os sintomas associados a tosse em fumantes devem ser observados com cautela, pois podem ser sugestivos de bronquite crônica, muito comum nessa população (1,12), ou neoplasia (12), devendo-se assim encaminhar o paciente ao pneumologista.

A cessação do tabagismo deve ser incentivada também pelo fato de que os fumantes ativos e passivos levam mais tempo para se recuperar do resfriado comum, por exemplo, (19) e são mais propensos a terem agravamento do quadro em infecções respiratórias.

A tosse produtiva persistente no fumante pode ser oriunda da bronquite crônica, geralmente, o escarro é branco ou límpido (12).

Outros casos de encaminhamento:

Se houver suspeita de tosse subaguda ou crônica (1,15) e se houver falha do tratamento para a tosse aguda, deve-se encaminhar o paciente ao médico (1).

7. Prevenção e Recomendações de Tratamento Não-farmacológicas

Como a maioria dos casos de tosse aguda são decorrentes das infecções virais do trato respiratório, a melhor maneira de prevenção é seguir os cuidados de etiqueta respiratória e a higienização das mãos constantemente (19,55). Assim, para evitar a transmissão do vírus, deve-se cobrir a boca e o nariz ao tossir ou espirrar com um lenço descartável, ou cobrir com o cotovelo, ao invés de usar as mãos (19,55). Após o uso do lenço, deve ser descartado imediatamente, e as mãos devem ser higienizadas com água e sabão, caso não haja água e sabão disponíveis deve-se utilizar álcool em gel, e evitar tocar os olhos, nariz e boca (55).

Cuidados de etiqueta respiratória



Fonte: Imagens do cartaz “Orientação para o paciente” do curso online “Atualização do Manejo Clínico da Influenza” promovido pela UNA – SUS (2020)

É importante que o paciente com infecção respiratória viral mantenha os ambientes arejados e evite locais fechados, evite aglomerações e contato próximo com as outras pessoas, e não compartilhe objetos de uso pessoal (copo, talher, toalha, entre outros), para diminuir a transmissão dos vírus (29).

Uma das principais medidas profiláticas para controle de infecções respiratórias virais ou bacterianas, como gripe e coqueluche, é a vacinação, que promove imunidade ao organismo, produzindo anticorpos para combater os patógenos e diminuindo o risco de agravamento das doenças (29,56,57).

Alguns pacientes podem preferir medidas não farmacológicas para melhora ou redução da duração dos sintomas (13,15), porém existem poucas evidências sobre os seus benefícios (13,15,19).

I. Aumento da ingestão de fluidos:

Apesar da falta de evidências, é recomendado manter a hidratação (4,5,15,19) de 1,5 a 2 litros de água por dia (5). (Grau de recomendação: Forte/Nível de evidência: Muito baixo)

II. Inalação de vapor:

Nenhuma recomendação pode ser feita sobre a inalação de vapor, pois não foram constatados benefícios ou riscos dessa medida não farmacológica (19,29). (Grau de recomendação: Fraco/Nível de evidência: Muito baixo)

III. Mentol:

Mentol é obtido a partir do óleo essencial da *Mentha arvensis*, popularmente conhecida como hortelã-pimenta (6,58).

Estão disponíveis no mercado brasileiro, unguentos de mentol, óleo de eucalipto e cânfora (Vick VapoRub® e Mentalol®) (59), usados para aliviar os sintomas do resfriado comum em adultos e crianças, geralmente utilizados na região do peito ou entre o nariz e o lábio (15).

Pode haver benefícios com o uso de mentol, porém, não há evidências suficientes para fazer recomendações. (Grau de recomendação: Fraco/Nível de evidência: Baixo)

IV. Vitamina C:

Nenhuma recomendação pode ser feita para o uso de vitamina C para tratamento sintomático da tosse aguda associada ao resfriado comum (15,19). (Grau de recomendação: Forte/Nível de evidência: Moderado)

V. Zinco:

Não é recomendado o uso de zinco para tratamento sintomático da tosse aguda associada ao resfriado comum (19,22,23,60). (Grau de recomendação: Forte/Nível de evidência: Moderado)

VI. Mel:

O mel apresenta características antioxidantes (2), antivirais, antifúngicas, antibacterianas e anti-inflamatórias (61) e por isso, acredita-se ser uma boa possibilidade de tratamento sintomático da tosse aguda, principalmente em crianças (2,61), além de ter uma ampla disponibilidade, ser uma opção de baixo risco e baixo custo.

O mel é recomendado para o tratamento sintomático da tosse aguda em crianças com mais de um ano (2,13,23,61). (Grau de recomendação: Forte/Nível de evidência: Alto)

O uso do mel não é recomendado para crianças menores de um ano (2,13,23,61), devido ao risco de causar botulismo infantil (13,61) e causar cáries dentárias, pelo alto teor de açúcar da sua composição (13). (Grau de recomendação: Forte/Nível de evidência: Moderado)

A bactéria *Clostridium botulinum* é um possível contaminante do mel e crianças menores de um ano tem a imunidade baixa para combatê-la (61).

Quadro 5. Medidas não farmacológicas para o manejo da tosse

Conduta	Justificativa/Embasamento
<p>- Aumento da ingestão de fluidos</p> <p>- Recomendado (Grau de recomendação: Forte/Nível de evidência: Muito baixo)</p>	<p>Não há evidências suficientes sobre a hidratação para afirmar a melhora do quadro clínico em pessoas acometidas por resfriado comum (15,19), entretanto, é recomendado manter a hidratação (4,5,15,19) (1,5 a 2 litros de água por dia) (5) para evitar quadros de desidratação (15) e ajudar a diminuir a viscosidade do muco (5,15).</p>
<p>- Inalação de vapor</p> <p>- Inconclusivo (Grau de recomendação: Fraco/Nível de evidência: Muito baixo)</p>	<p>A diretriz <i>The diagnosis and treatment of acute cough in adults</i> (19) utilizou dados de uma revisão sistemática em que é avaliado a eficácia da inalação de vapor aquecido, já que, teoricamente, acredita-se que pode melhorar a drenagem do muco (5) e avaliar se o calor destrói o vírus do resfriado, da</p>

	mesma forma como faz <i>in vitro</i> . Mesmo sem evidências, os protocolos espanhóis (4,5) recomendam manter o ar úmido.
<p>- Mentol</p> <p>- Inconclusivo (Grau de recomendação: Fraco/Nível de evidência: Baixo)</p>	<p>Foram analisados dados de um estudo feito com o VapoRub® em comparação com vaselina e nenhum tratamento, aplicado em 138 crianças de 2 a 11 anos, durante dois dias consecutivos, com tosse noturna associada a infecções agudas do trato respiratório superior. Os resultados foram avaliados através da opinião dos pais, que apesar dos efeitos adversos leves, o VapoRub® foi considerado como mais favorável para o alívio dos sintomas (15,23). Outros estudos foram feitos com inalação do vapor de mentol, para avaliar o seu efeito antitussígeno, e os seus resultados foram positivos, entretanto, os estudos induziam a tosse quimicamente (6,58). Algumas ações farmacológicas do mentol foram elucidadas (6), mas o seu mecanismo antitussígeno não está claro (6,23). A diretriz <i>Recommendations for management of cough in adults</i> também citou o mentol como supressor do reflexo da tosse, com base em um estudo que induziu a tosse quimicamente (8).</p>
<p>- Vitamina C</p> <p>- Não recomendado (Grau de recomendação: Forte/Nível de evidência: Moderado)</p>	<p>Não houveram efeitos consistentes que pudessem recomendar o uso da vitamina C para prevenção do resfriado comum (15,19), mas pode ser benéfico para pessoas expostas a exercícios físicos extremos (15,19).</p>
<p>- Zinco</p> <p>- Não recomendado (Grau de recomendação: Forte/Nível de evidência: Moderado)</p>	<p>Algumas evidências sugeriram que o zinco, administrado dentro das 24 horas dos sintomas iniciais, poderia reduzir o tempo de duração dos sintomas do resfriado comum, incluindo a tosse (15,19,23), porém os resultados foram considerados inconsistentes e as evidências fracas (23), além disso, o zinco apresenta efeitos adversos como náusea (19,60)</p>

	e sabor desagradável na boca (19,23,60), por isso nenhuma recomendação pode ser feita (23).
<p>- Mel - Recomendado (Grau de recomendação: Forte/Nível de evidência: Alto)</p>	<p>Uma revisão sistemática avaliou a eficácia do mel para alívio dos sintomas da tosse associada a infecção aguda do trato respiratório superior, em crianças entre 1 e 16 anos. O mel foi comparado com dextrometorfano, difenidramina, salbutamol, placebo, nenhum tratamento e mel composto com bromelina (61). O mel não foi melhor que o dextrometorfano e o placebo para melhorar a qualidade do sono das crianças e dos pais (13,61). Os resultados mostraram que após um dia de tratamento, o mel não foi mais eficaz que o dextrometorfano para reduzir a frequência e a gravidade da tosse (13,23,61) e não foi melhor que o dextrometorfano e o placebo para melhorar a qualidade do sono das crianças e dos pais (13,61). O mel pode ser melhor que a difenidramina e nenhum tratamento, para reduzir a frequência e gravidade da tosse e melhorar a qualidade do sono das crianças e dos pais, após uma administração a noite (13,23,61). O mel administrado três vezes ao dia, durante três dias, foi mais eficaz do que apenas um dia, quando comparado ao placebo e ao salbutamol para alívio dos sintomas de tosse aguda em crianças, entretanto, no quinto dia, não houveram vantagens do mel sobre o salbutamol e o placebo (61). Não houve diferença entre o mel isolado e o mel composto com bromelina (61). Nenhum evento adverso grave foi relato em nenhum dos grupos (61) e não houveram diferenças significativas nos eventos adversos leves entre os grupos de tratamento (13,61).</p>

Fonte: O autor

8. Recomendações de Tratamento Farmacológico

Estão disponíveis três classes terapêuticas de medicamentos isentos de prescrição para tratamento sintomático específico da tosse aguda:

- **Agentes antitussígenos (ação central e ação periférica):** reduzem o reflexo da tosse.

- **Agentes mucolíticos:** diminuem a viscosidade das secreções brônquicas e facilitam a remoção das secreções através da tosse;

- **Expectorantes:** aumentam a produção da secreção brônquica e facilitam a remoção de secreções por tosse ou transporte ciliar (62).

Os fármacos combinados (princípios ativos diferentes na mesma formulação) para tratamento da tosse têm mecanismos de ação baseados em ingredientes individuais (62) e são muito comercializados no Brasil.

→ **Agentes antitussígenos:**

Os agentes antitussígenos reduzem o reflexo da tosse e são divididos em antitussígenos de ação central (narcóticos e não narcóticos), atuam em um ou vários locais do centro da tosse na medula oblonga, e os antitussígenos de ação periférica, atuam nos receptores dos nervos aferentes ou eferentes e no arco reflexo da tosse (6,14,21).

Agentes antitussígenos de ação central

São divididos em antitussígenos narcóticos e não narcóticos, de acordo com os efeitos analgésicos e o potencial de causar dependência (14,21).

- **Antitussígenos narcóticos ou opioides:** supressão da tosse, efeitos analgésicos e sedativos. A morfina e seus derivados, como por exemplo a codeína, têm efeitos supressores do reflexo da tosse (21). Não são recomendados, devido aos seus efeitos adversos (8). No Brasil, os medicamentos para tosse contendo codeína foram retirados do mercado. A codeína é usada para tratamento da dor e a sua compra só pode ser feita sob retenção de receita médica.

- **Antitussígenos não narcóticos ou não opioides:** agentes antitussígenos sintéticos, com efeitos semelhantes aos da codeína, mas sem os efeitos analgésicos e sedativos e sem causar dependência, sendo preferidos para o tratamento da tosse, em relação aos antitussígenos narcóticos. Ex.: Dextrometorfano (14,21).

Os antitussígenos de ação central não são recomendados para o tratamento da tosse associada ao resfriado comum (21,22,60), devido a sua eficácia limitada (1,21-23,60,62). (Grau de recomendação: Forte/Nível de evidência: Baixo)

DEXTROMETORFANO

Em 1953 surgiu o bromidrato de dextrometorfano como uma alternativa a codeína, para o tratamento da tosse, sem os eventos adversos de sonolência, náusea, dependência e constipação (6).

Duas revisões sistemáticas (14,62) e uma diretriz (60) analisaram dados de três estudos que comparavam a eficácia do dextrometorfano, 30mg em dose única, com o placebo, para alívio da tosse associada a infecção aguda do trato respiratório superior.

Um dos estudos foi feito com 44 participantes, demonstrou que ambos os grupos, tratados com dextrometorfano e placebo, mostraram diminuição na frequência da tosse, mas pouca diferença entre si. Concluindo-se que há pouco ou nenhum suporte para atividade clínica do dextrometorfano (13,14,60,62).

O segundo trabalho citado, avaliou uma série de três estudos, com um total de 451 adultos (58,62). Os três estudos avaliaram que o dextrometorfano diminuiu o número de crises de tosse e aumentou a latência da tosse, em comparação com o placebo. O estudo 3 registrou que houve uma redução significativa do esforço total da tosse com a administração do dextrometorfano. Os efeitos colaterais não foram relatados (13,58,62).

Uma meta-análise, com 6 estudos e 710 participantes (14,60,62) demonstrou que os resultados, medidos por meio de um registro computadorizado da tosse, tiveram diferenças entre o dextrometorfano e o placebo, mas não estatisticamente significativas, devido ao pequeno tamanho do estudo, onde o grupo que recebeu dextrometorfano teve redução nas crises de tosse, esforço e componentes da tosse, mas aumento na latência da tosse (13,14,58,62).

As análises de subgrupos da meta-análise também mostraram que a forma de dose líquida agia mais rapidamente do que a dose de cápsula (58) e o efeito de tratamento foi geralmente maior para dextrometorfano em indivíduos com tosse seca, em comparação com aqueles com tosse não seca. As análises também mostraram que não houve diferença estatisticamente significativa no tratamento entre gênero, idade e entre fumantes e não fumantes.

Os estudos mostram resultados variáveis (13,60) e os benefícios do dextrometorfano não ficaram claros (13).

Esses resultados mistos podem estar relacionados aos efeitos antitussígenos limitados do dextrometorfano (60) e ao fraco rigor metodológico dos estudos, onde a grande parte da literatura que avalia efeitos antitussígenos não utiliza métodos validados para medir os sintomas subjetivos, faz análise de uma ampla gama de produtos e doenças (58) e tem uma população pequena (58,60).

Outra dificuldade para avaliar a eficácia dos antitussígenos é a rápida taxa de remissão da tosse aguda autolimitada, em que a melhora dos sintomas pode estar relacionada a fisiopatologia da doença (58).

Nenhuma recomendação pode ser feita para uso do dextrometorfano (23). (Grau de recomendação: Forte/Nível de evidência: Baixo)

Dextrometorfano não deve ser utilizado por crianças menores de 12 anos (13). (Grau de recomendação: Forte/Nível de evidência: Baixo)

CLOBUTINOL

O cloridrato de clobutinol é um antitussígeno central não opióide usado para o tratamento sintomático da tosse seca associada a processos inflamatórios e infecciosos das vias respiratórias (63). Foi apresentado no mercado mundial em 1961 e está presente no Brasil desde 1965 (63). Os medicamentos à base de clobutinol são utilizados por adultos e crianças (63).

No estudo de Dicipinigitis e colaboradores (6) foi apresentado um trabalho que avaliou a eficácia e tolerabilidade da levodropropizina *versus* clobutinol para tratamento da tosse não produtiva, em pacientes de ambos os sexos com idade entre 58 e 89 anos. Pacientes com deficiência respiratória grave, hipersecreção brônquica, neoplasia, tuberculose, asma progressiva ou instável foram excluídos. O estudo envolveu 95 pacientes utilizando levodropropizina e 96 pacientes utilizando clobutinol, ambos os grupos com a posologia de 60mg três vezes ao dia, durante três dias. No primeiro dia já foi observada uma melhora na gravidade e frequência da tosse com os dois tratamentos, tendo uma melhora acentuada no terceiro dia. Também foi relatada melhora da dispneia para ambos os grupos de tratamento (6).

Uma pequena porcentagem de pacientes relatou sonolência leve como efeito adverso, ocorrendo mais no grupo tratado com clobutinol do que com levodropropizina, porém a diferença entre os grupos não foi estatisticamente significativa.

Não foram encontrados estudos comparando o clobutinol com o placebo e não ficou claro se a tosse seca dos pacientes foi decorrente somente de uma infecção aguda do trato respiratório superior.

Em agosto de 2007, a Boehringer-Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda., fabricante dos medicamentos Silomat® (cloridrato de clobutinol) e Silomat Plus® (cloridrato de clobutinol + succinato de doxilamina) (63,64) decidiu, voluntariamente, retirá-los do mercado mundial devido ao risco de prolongamento do intervalo QT e induzir arritmia cardíaca (63,65,66).

No mesmo ano, em 2007, a OMS divulgou no boletim informativo sobre produtos farmacêuticos que o *Committee on Medicinal Products for Human Use* (CHMP) havia revisado todas os dados disponíveis sobre a segurança do clobutinol e concluído que o uso do clobutinol está claramente associado ao risco de prolongamento do intervalo QT, sendo o risco aumentado quando o paciente ingere altas doses do medicamento (65).

A *European Medicines Agency* (EMA) também havia revisado a segurança do clobutinol e concluiu que os benefícios não superavam os riscos, assim, desautorizou a comercialização do clobutinol (65).

No Brasil, o clobutinol ainda é comercializado (66), pois, de acordo com a ANVISA, existem benefícios que apoiam o uso do princípio ativo e os riscos são pequenos, sendo que a própria Boehringer-Ingelheim admitiu que o efeito adverso era muito raro e desapareceria com a interrupção do tratamento e a decisão de retirada dos medicamentos do mercado, foi decidida pelo próprio fabricante, por precaução, já que outras alternativas terapêuticas estão disponíveis para o tratamento da tosse e em muitos países, inclusive no Brasil, o clobutinol é isento de prescrição médica (63).

No entanto, no Brasil, só está disponível no mercado a associação de cloridrato de clobutinol com succinato de doxilamina (Hytos Plus®) (59).

O uso de clobutinol para tratamento da tosse é desaconselhado (67). (Grau de recomendação: Forte/Nível de evidência: Baixo)

CLOPERASTINA

A cloperastina tem atividade antitussígena central no centro bulbar da tosse e atividade antitussígena periférica nos receptores da tosse na árvore traqueobrônquica (6,66).

Não foram encontrados estudos que investigassem a eficácia da cloperastina para tratamento específico da tosse aguda associada a infecções agudas do trato respiratório superior, em comparação com o placebo. Além da pequena população de pacientes, os estudos envolviam tosse causada por diferentes patologias, como asma, DPOC, pneumonia, entre outras.

Não há evidências para recomendar ou refutar o uso de cloperastina para tratamento de tosse aguda associada a infecções agudas do trato respiratório superior. (Grau de recomendação: Forte/Nível de evidência: Muito baixo)

Antitussígenos periféricos

Atuam inibindo o arco reflexo da tosse (21).

Os antitussígenos periféricos não são recomendados para tratamento da tosse associada ao resfriado comum, devido a eficácia limitada (22,60). (Grau de recomendação: Forte/Nível de evidência: Baixo)

Antitussígenos periféricos são recomendados para o alívio sintomático da tosse, a curto prazo, para pacientes com bronquite aguda (22). (Grau de recomendação: Fraco/Nível de evidência: Muito baixo)

LEVODROPROPIZINA

Antitussígeno de ação periférica, não opioide (6,14), indicado para tratamento sintomático da tosse seca em adultos e crianças maiores de 2 anos. O mecanismo de ação ainda não está totalmente elucidado (6), mas acredita-se que pode haver ativação da liberação das fibras C sensoriais que inibem reflexivamente a tosse (6,60).

A levodropropizina é recomendada para tratamento da tosse associada a bronquite aguda ou crônica, mas para tosse associada a infecção aguda do trato respiratório superior tem eficácia limitada (60). (Grau de recomendação: Fraco/Nível de evidência: Muito baixo)

Uma revisão não sistemática (58) discutiu os dados de uma meta-análise de 7 artigos, dos quais:

Um dos estudos envolvia 161 crianças (média de 6 anos de idade) com tosse aguda associada a infecção aguda do trato respiratório superior, comparando a levodropropizina com a cloperastina, ou comparando com a codeína (6,58). Foi constatado a diminuição da gravidade da tosse pelos três antitussígenos (58), porém a melhora da tosse foi significativamente maior com a levodropropizina do que com os antitussígenos de ação central (6).

Outro estudo foi realizado com 258 crianças, com idade entre 2 e 14 anos, com tosse não produtiva e comparava a eficácia da levodropropizina com a dropropizina. Ambos os medicamentos foram capazes de diminuir significativamente a frequência da tosse e os despertares noturnos. Porém a levodropropizina causou menos sonolência diurna que a dropropizina (6,14).

Um estudo envolvendo 209 adultos, com idade entre 18 e 45 anos, com tosse não-produtiva moderada, comparando levodropropizina com dextrometorfano (6,14). Ambos os tratamentos diminuíram significativamente a frequência de tosse, porém o dextrometorfano apresentou melhora significativa somente após 3 dias (6). A levodropropizina teve maior eficácia na redução dos despertares noturnos e causou menos sonolência (6,14).

Os outros quatro estudos da meta-análise avaliaram a tosse crônica associada ao câncer de pulmão, bronquite crônica e asma (58). Não há estudos comparando a eficácia da levodropropizina com o placebo para tosse aguda (6,58), portanto, mesmo que os três estudos tenham mostrado que os tratamentos foram igualmente eficazes, não se pôde tirar conclusões precisas devido à falta de estudos comparando com o placebo (58). (Grau de recomendação: Forte/Nível de evidência: Muito baixo)

→ **Agentes mucolíticos:**

Os mucolíticos diminuem a viscosidade do muco (5,21,68), melhoram a atividade ciliar e assim aumentam a depuração do muco (21).

BROMEXINA e AMBROXOL

A bromexina é um derivado sintético da vasicina (6,66), um composto químico proveniente do arbusto indiano *Adhatoda vasica* (Acanthaceae) (5,6). O uso da vasicina para atividade expectorante e antitussígena é utilizada na Índia há séculos (6).

O ambroxol é um metabólito da bromexina (6,21,58,66).

A bromexina e o ambroxol têm atividades secretolíticas, ou seja, aumentam a produção do muco seroso, um muco mais líquido e menos viscoso, e expectorantes ajudando a atividade ciliar a expulsar o muco do pulmão (6,15,21,68). Porém, devido a diferenças estruturais com a bromexina, o ambroxol possui atividades farmacológicas adicionais, como efeitos anti-inflamatórios, antioxidantes, estimulante de surfactante (66,68,69) e efeitos anestésicos local, que apoiam o seu uso para a dor de garganta (58).

O ambroxol não é aprovado pelo FDA para uso nos Estados Unidos (66), porém na Alemanha, o ambroxol é um dos medicamentos isentos de prescrição mais comuns para doenças respiratórias (1,58).

Alguns estudos mostraram que o ambroxol e a bromexina administrados concomitantemente com antibióticos, podem aumentar a concentração de antibióticos no pulmão (21,68), e podem reduzir significativamente a tosse, em comparação com o placebo (6).

Uma revisão sistemática (62) apresentou dados de um estudo envolvendo 99 pacientes com tosse aguda associada a resfriado comum ou infecção aguda do trato respiratório superior, em uso de bromexina 5mg três vezes ao dia, durante quatro dias, em comparação com o placebo (23,62). Houve diminuição, em cerca de 50%, na frequência da tosse para o grupo tratado com a bromexina em comparação com o placebo. O estudo não relatou efeitos adversos (62).

Em 2015, a *European Medicines Agency* (EMA) divulgou um relatório de revisão dos medicamentos contendo ambroxol e bromexina, feito pelo *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC), devido a um pedido de revisão do risco-benefício dos medicamentos, feito pela *Federal Agency For Medicines And Health Products* (FAMHP), da Bélgica, que havia reparado no aumento de notificação de reações adversas, entre os anos de 2012 e 2014 (70). O documento apresenta resumidamente os dados disponíveis sobre a eficácia do ambroxol e da bromexina, incluindo os medicamentos combinados, para uso adulto e pediátrico.

Dos 19 artigos apresentados sobre a eficácia do ambroxol para uso adulto, somente 2 foram estudados para o tratamento da tosse aguda associada a bronquite aguda, os outros estudos estão voltados para o tratamento da tosse crônica (70).

Um dos estudos apresentados, envolviam 676 pacientes com bronquite aguda, sem doença pulmonar crônica, foram divididos em quatro grupos de tratamento. Um grupo recebeu extrato fitoterápico de Mirtol (1.200 mg/dia por 14 dias), outro grupo recebeu cefuroxima (500 mg/dia por 6 dias), outro grupo recebeu ambroxol (90 mg/dia por dia 1-3 e 60 mg/dia por 4-14 dias) e o por último, o placebo. A taxa de resposta do tratamento após duas semanas foi de 63,4% para o placebo, 88,2% para o mirtol, 83,6% para a cefuroxima e 82,2% para o ambroxol, porém não é considerada relevante para condições autolimitadas, como bronquite aguda. Nos três grupos de tratamento, os ataques de tosse, durante o dia e a noite, ocorreram menos vezes em comparação com o placebo. A significância estatística dos resultados não foi fornecida na publicação (70).

O segundo estudo envolveu 1.080 pacientes com bronquite aguda, divididos em dois grupos, que receberam três doses de comprimidos de ambroxol (120, 240 ou 480 mg/dia) durante 12 dias ou placebo. Nenhuma das doses de ambroxol foi superior ao placebo, tornando a significância deste estudo limitada (70).

No documento também foram apresentados 8 artigos sobre a eficácia da bromexina para uso adulto, sendo 7 deles voltados para o tratamento da tosse crônica e somente 1 para o tratamento da tosse associada a bronquite aguda ou pneumonia bacteriana.

Nesse caso, o estudo não pode ser considerado já que nem toda a população apresentava tosse autolimitada (70).

Devido a metodologia dos estudos serem de baixa qualidade para tratamento da tosse autolimitada e a maioria das evidências serem relacionadas a doenças pulmonares obstrutivas, é difícil avaliar a eficácia, tornando os resultados inconclusivos ou inconsistentes (1,15,23,58,70), porém o PRAC da EMA não pôde chegar à conclusão de que o tratamento é ineficaz ou que os riscos superavam os benefícios (68,70). Dessa forma, o uso na Europa não foi proibido, com a condição de melhor informar o paciente sobre as reações adversas do medicamento (70). (Grau de recomendação: Fraco/Nível de evidência: Muito baixo)

- População pediátrica:

Os 4 estudos voltados para a população pediátrica tratadas com ambroxol, apresentados no documento, avaliaram a tosse aguda e crônica, sem distinção dos resultados, portanto, não podem ser levados em consideração (70).

Dos dois estudos apresentados com a bromexina, apenas um deles era para tosse associada a bronquite aguda, em que a bromexina, 24 mg/dia, foi comparada à acetilcisteína, 600 mg, em 32 crianças, entre 2 e 12 anos de idade. A melhora dos sintomas foi observada em ambos os tratamentos, mas houve uma recuperação mais rápido no grupo tratado com a bromexina e houve diferença significativa entre os tratamentos para a “facilidade de expectoração”, em favor da bromexina.

O uso de ambroxol e bromexina não é recomendado para crianças menores de 2 anos (68). (Grau de recomendação: Forte/Nível de evidência: Muito baixo)

ACETILCISTEÍNA e CARBOCISTEÍNA

Os derivados de cisteína, como acetilcisteína ou carbocisteína, quebram as ligações das pontes de dissulfeto entre as macromoléculas do muco, tornando-o menos viscoso, facilitando a sua expectoração (21,68,71).

Apesar das evidências limitadas desses medicamentos (6,13,23,71), são muito utilizados em países africanos, europeus e no Brasil, para tratamento de infecções agudas do trato respiratório, como bronquite, bronquiolite ou tosse produtiva, principalmente para uso pediátrico (71).

Duas diretrizes (13,23) basearam suas recomendações de acordo com os dados de uma revisão sistemática de 6 estudos que avaliaram a eficácia da acetilcisteína ou da carbocisteína, em comparação com o placebo, e 34 estudos (incluindo os 6 anteriores) que avaliaram a segurança dos medicamentos, em crianças (menores de 18 anos) com infecção aguda do trato respiratório superior e inferior.

Dos 6 estudos, apenas 3, com total de 139 pacientes, fizeram a análise da redução da tosse após 6 ou 7 dias (23), em que 2, estudaram a acetilcisteína e um, estudou a carbocisteína.

Não se pôde chegar a uma conclusão para o tratamento da tosse aguda, devido ao alto risco de viés dos ensaios clínicos que a revisão sistemática apresentou (13,23). Houveram resultados controversos, pois a qualidade da metodologia aplicada nos estudos era muito baixa, em que foram avaliadas crianças com infecção aguda do trato respiratório superior e inferior, uso concomitante de antibióticos e hospitalizações, que não fazem parte do tratamento usual para o resfriado comum (23).

Devido à falta de evidência sobre a eficácia, nenhuma recomendação pode ser feita sobre acetilcisteína e carbocisteína (6,13,23), para tratamento da tosse aguda associada a infecção aguda e autolimitada do trato respiratório superior, para adultos e crianças (13). (Grau de recomendação: Forte/Nível de evidência: Baixo)

→ **Expectorantes:**

Os expectorantes estimulam a produção de muco (5,6,15,21,68) e reduzem a sua adesão nas vias aéreas, para melhorar a eficácia da tosse na remoção do muco (15).

GUAIFENESINA

A guaifenesina é o único expectorante aprovado pela FDA para uso adulto e pediátrico (6), indicado para tratamento sintomático da tosse úmida ou produtiva.

Além de aumentar a secreção, a guaifenesina reduz a viscosidade do muco. É muito utilizada em associação com outros fármacos, como anti-histamínico, agentes antitussígenos e descongestionantes (21).

Uma revisão sistemática (62) apresentou dados de três estudos clínicos randomizados que comparavam a guaifenesina com o placebo, para tratamento da tosse aguda associada a infecção aguda do trato respiratório superior.

Um dos estudos apresentados envolveu 239 pacientes, dividido em dois grupos, em que um recebeu 10ml de xarope de guaifenesina 200mg, por dia, durante 3 dias, e o outro grupo 10ml de xarope só com veículo, por dia, durante 3 dias. 75% do grupo de tratamento afirmou que a guaifenesina reduziu a frequência e a intensidade da tosse e 31% dos pacientes do grupo placebo que acreditaram terem sido beneficiados pelo tratamento (6,13,60,62). Além disso, a guaifenesina reduziu significativamente o desconforto torácico associado à tosse em pacientes com tosse produtiva e não produtiva, facilitou a expectoração e aumentou significativamente o volume de expectoração em pacientes com tosse produtiva. Dois pacientes do grupo placebo relataram dor de cabeça, sonolência e transpiração excessiva e dois pacientes do grupo que recebeu guaifenesina relataram náusea e urticária (62).

Em um outro estudo, houve a participação de 65 pacientes, os grupos de tratamento e o placebo relataram melhora da frequência e gravidade da tosse, porém não houve diferença

significativa entre os grupos (6,13,62). 26 pacientes do grupo de tratamento relataram tosse produtiva e do grupo placebo, 24 pacientes. A análise desse subgrupo mostrou que 96% (n = 25) dos pacientes do grupo tratado com a guaifenesina relataram diminuição significativa da viscosidade do escarro, em comparação a 54% (n = 13) dos pacientes do grupo placebo (6,13,62). Não houve relato de efeitos adversos (62).

O terceiro estudo apresentado é o mais recente e com maior número de pacientes (n = 378), onde foi avaliada a eficácia da guaifenesina de liberação prolongada, 1200mg, durante 7 dias, em pacientes acima de 12 anos de idade. Os resultados mostraram que houve redução da gravidade dos sintomas em 4 dias, mas não houve diferença em 7 dias, em comparação com o placebo (13,62).

As evidências disponíveis da guaifenesina não são de boa qualidade (23) e não são suficientes para chegar a uma conclusão, tanto para recomendar ou não (6,15,19,23,66,72). (Grau de recomendação: Forte/Nível de evidência: Baixo)

Porém, mesmo assim, o comitê da diretriz NICE não refutou o uso de guaifenesina, pois apesar de não haver evidências suficientes sobre os seus benefícios, alguns estudos mostraram benefícios do seu uso, entretanto, desaconselham o uso de guaifenesina em crianças menores de 6 anos (13). (Grau de recomendação: Forte/Nível de evidência: Baixo)

Não foram encontrados dados disponíveis sobre expectorantes para uso pediátrico (23,66).

Mais estudos são necessários para avaliar a eficácia da guaifenesina na tosse aguda (6,23), guaifenesina em combinação com outros medicamentos antitussígenos (6) e estudos sobre a toxicidade da guaifenesina (72).

→ **Antibióticos:**

O uso de antibióticos para tratamento da tosse aguda não é recomendado (1,13,19,21,22,47), pois na maioria dos casos está associada a infecções agudas do trato respiratório superior, como um resfriado, ou bronquite aguda, que geralmente são virais, sendo consideradas autolimitadas (13). As desvantagens do uso desnecessário dos antibióticos estão relacionadas com o maior risco de reações adversas, como diarreia e vômitos (13,19,21,47), e o desenvolvimento de resistência aos antibióticos (19,47).

As diretrizes *Cough (acute): antimicrobial prescribing* (13) e *Respiratory tract infections – antibiotic prescribing* (73) apresentaram dados de vários Estudos Clínicos Randomizados em que as foram analisados os efeitos de antibióticos *versus* placebo em adultos com bronquite aguda. Os antibióticos não foram significativamente melhores no alívio dos sintomas do que o placebo (13,73). Além disso, os antibióticos foram capazes de diminuir a duração dos sintomas em apenas meio dia, sendo indiferente para o tratamento (13,19,47). (Grau de recomendação: Forte/Nível de evidência: Moderada)

Quadro 6. Orientações sobre o uso de medicamentos para tosse

Fármacos Apresentações GR/NE	Uso/Posologia Adultos e Crianças	Precauções, Contraindicações, Situações Especiais	Orientações ao Paciente
<p>Dextrometorfano</p> <p>(Antitussígeno)</p> <p>Xarope</p> <p>GR: Fraco NE: Baixo</p>	<p><u>Pediátrico:</u></p> <p>- Crianças de 2-5 anos: meia colher de chá (2,5 mL) a cada 6-8 horas</p> <p>- Crianças de 6-12 anos: 1 colher de chá (5 ml) a cada 6-8 horas</p> <p>- Crianças acima de 12 anos: 2 colheres de chá (10 ml) a cada 6-8 horas (dose máx 120mg/dia)</p> <p><u>Adulto:</u></p> <p>- 10 ml a cada 6-8 horas(61) (dose máx 120mg/dia)</p>	<p>- Contraindicado: uso concomitante ou no prazo de 14 dias após o uso de inibidores da MAO.</p> <p>- Evitar o uso por crianças menores de 2 anos</p> <p>- Não recomendado: tosse crônica ou persistente que acompanha um estado de doença (asma, enfisema, tabagismo)</p> <p>- Gravidez: Categoria de risco A</p> <p>- Lactação: o risco infantil é mínimo</p>	<p>- Não recomendado para tosse associada a secreções excessivas.</p> <p>- Tosse acompanhada de febre, erupção cutânea ou dor de cabeça persistente; pode ser um sinal de uma condição séria; o uso deve ser interrompido</p>
<p>Clobutinol*</p> <p>(Antitussígeno)</p> <p>Xarope</p> <p>Solução oral</p>	<p><u>Pediátrico:</u></p> <p>- Crianças de 2 a 3 anos: 2,5 ml a 5 ml, 3 vezes ao dia.</p> <p>- Crianças de 3 a 12 anos: 5 ml a 10 ml, 3 vezes ao dia.</p>	<p>- Contraindicado: para pacientes com síndrome congênita do QT Longo</p> <p>- Contraindicado: para pacientes com glaucoma de ângulo fechado</p>	<p>- Reações adversas comuns: agitação, tremores, exantema pruriginoso, náuseas, vômitos, tonturas, fadiga; sonolência e queixas gastrintestinais.</p>

<p>GR: Fraco NE: Baixo</p>	<p>- Crianças acima de 12 anos: 10 ml, 3 vezes ao dia.</p> <p>Adulto:</p> <p>- Adultos: 10 ml, 3 vezes ao dia.</p>	<p>- Contraindicado para menores de 2 anos</p> <p>- Contraindicado: durante o primeiro trimestre de gravidez</p> <p>- Contraindicado: durante o período de lactação (pequenas doses de doxilamina são excretadas no leite materno)</p> <p>- Evitar o uso em pacientes com insuficiência renal, pois sua eliminação é principalmente através da urina.</p> <p>- Evitar o uso em pacientes com história pessoal ou familiar de epilepsia.</p> <p>- Uso em idosos: Não há restrições específicas para uso em pacientes idosos.</p>	<p>- Não deve ser usado concomitantemente com álcool</p> <p>- Interações medicamentosas: atropina, iMAO e depressores do Sistema Nervoso Central</p> <p>- Pode diminuir a capacidade de conduzir veículos ou manusear máquinas (doxilamina)</p> <p>- A administração com alimentos pode diminuir a absorção da doxilamina</p>
<p>Cloperastina (Antitussígeno) Xarope Suspensão oral</p> <p>GR: Fraco NE: Muito baixo</p>	<p>Pediátrico:</p> <p>- Crianças até 12 anos de idade: A dose ponderal usual é de 0,5-1,0 ml/Kg/dia de xarope ou 1-2 gotas/kg/dia (que corresponde a 1,77 a 3,54 mg/kg/dia), dividida em 3 tomadas diárias, podendo a dose total usual ser dividida por 4: 1 dose pela manhã, 1 dose à tarde e 2 doses juntas à noite.</p> <p>Adulto:</p> <p>- A dose usual é de 10 ml de xarope, 3 vezes ao dia.</p> <p>- A dose total diária é de 40 ml de xarope, que</p>	<p>- Evitar o uso em pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose, má absorção de glicose/galactose ou insuficiência da sacarase/isomaltase.</p> <p>- O tratamento deve ser monitorado em portadores de Diabetes Mellitus.</p> <p>- Gravidez: Uso não recomendado. Categoria de risco B.</p> <p>- Lactação: Uso não recomendado, por falta de dados disponíveis</p>	<p>- O uso concomitante da cloperastina e o álcool é desaconselhado, pois pode aumentar o efeito sedativo do álcool.</p> <p>- Por falta de dados disponíveis, recomenda-se o uso de cloperastina entre as refeições.</p> <p>- Pode causar sonolência e deve ser utilizado com precaução em pacientes que exigem integridade do estado de vigília.</p> <p>- Interações medicamentosas: não há dados disponíveis, mas é recomendado não utilizar concomitantemente com anti-histamínicos, anticolinérgicos e sedativos, pois podem</p>

	<p>corresponde a 141,6 mg de cloperastina, podendo ser dividida por 4: 1 dose pela manhã, 1 dose à tarde e 2 doses à noite.</p> <p>- Não utilizar mais que 60ml de xarope por dia.</p>		<p>potencializar seus efeitos</p> <p>- Reações adversas incomuns: boca seca e sonolência</p>
<p>Levodropropizina (Antitussígeno)</p> <p>Xarope</p> <p>Solução oral</p> <p>GR: Fraco NE: Muito baixo</p>	<p><u>Pediátrico</u> (Solução oral 30mg/ml)</p> <p>- Crianças acima de 2 anos de idade: 1 mg/kg de peso corpóreo, até três vezes ao dia. Cada ml contém 30 gotas. Cada gota contém 1 mg.</p> <p>As gotas devem ser preferencialmente diluídas em um pouco de água, antes da administração por via oral.</p> <p>A dose máxima diária não deverá ultrapassar 120 gotas.</p> <p><u>Pediátrico</u> (Xarope 30mg/5ml)</p> <p>- Crianças acima de 2 anos de idade: A dose pediátrica é de 1 mg/kg até três vezes ao dia</p> <p>- Crianças acima de 12 anos de idade: 10ml do xarope, três vezes ao dia com intervalo não inferior a 6 horas entre as doses.</p>	<p>- Contraindicado para menores de 2 anos de idade</p> <p>- Evitar o uso por pacientes com hipersecreção brônquica e função mucociliar reduzida (síndrome de Kartagener, discinesia ciliar) e em pacientes com insuficiência hepática severa.</p> <p>- Gravidez: uso não recomendado. Categoria de risco D</p> <p>- Lactação: uso não recomendado</p>	<p>- Embora possa raramente causar sedação, o paciente deve evitar dirigir veículos ou operar máquinas.</p> <p>- O uso concomitante com o álcool é desaconselhado.</p> <p>- Deve ser administrado entre as refeições, já que a sua interação com alimentos ainda não foi estabelecida.</p> <p>- Interações medicamentosas: medicamentos que agem no Sistema Nervoso Central</p> <p>- Se após 4 a 5 dias de tratamento a tosse não desaparecer ou surgirem outros sintomas, deve-se procurar novamente orientação profissional</p> <p>- Reações adversas comuns: palpitações, dor abdominal, vômito, diarreia, sonolência e astenia (diminuição da força física)</p>

	<p>- A dose máxima diária não deverá ultrapassar 30 ml.</p> <p>Adulto (Xarope 30mg/5ml)</p> <p>- Adultos: 10ml do xarope, três vezes ao dia com intervalo não inferior a 6 horas entre as doses.</p>		
<p>Dropropizina (Antitussígeno) Xarope Solução oral GR: Fraco NE: Muito baixo</p>	<p>Pediátrico:</p> <p>- Crianças acima de 12 anos: 1 copo-medida (10 mL), 4 vezes ao dia.</p> <p>- Não há dados de posologia para crianças menores de 12 anos.</p> <p>Adulto:</p> <p>Adultos: 1 copo-medida (10 mL), 4 vezes ao dia.</p>	<p>- Contraindicado o uso por pacientes com insuficiência respiratória severa, hipotensão e por pacientes asmáticos.</p> <p>- Contraindicado: quando a tosse for necessária para expectoração de secreções excessivas ou de partículas estranhas.</p> <p>- Gravidez: Os dados clínicos em humanos são insuficientes para estabelecer a segurança do uso na gestação. Portanto, deve-se evitar seu uso, principalmente no primeiro trimestre e no final da gestação. Categoria de risco C</p> <p>- Lactação: Uso não recomendado</p> <p>- Pacientes com insuficiência hepática ou renal: pela ausência de dados específicos, o uso deve ser evitado</p> <p>- Diabéticos: evitar o uso, contém açúcar.</p> <p>- Idosos: pela ausência de dados específicos, o uso deve ser evitado</p>	<p>- Dirigir veículos ou operar máquinas não são ações aparentemente afetadas pela administração de dropropizina em doses terapêuticas.</p> <p>- Interações medicamentosas: Álcool e depressores do SNC podem contribuir para o aparecimento de hipotensão ortostática ou sonolência.</p> <p>- Raramente são observadas reações adversas com as doses terapêuticas recomendadas. Em caso de doses elevadas ou de hipersensibilidade, as reações mais frequentes são hipotensão ortostática, náusea, sonolência, rash e eritema.</p>
<p>Bromexina (Mucolítico)</p>	<p>Pediátrico (Xarope 4 mg/5 ml)</p>	<p>- Contraindicado para crianças menores de 2 anos</p>	<p>- Interações medicamentosas: não foram relatadas</p>

<p>Xarope</p> <p>Solução oral</p> <p>GR: Fraco NE: Muito baixo</p>	<p>- Dose geral: 0,1 mg/Kg de peso corpóreo, 3 vezes ao dia.</p> <p>- Crianças de 2 a 6 anos: 2,5 ml (2mg), 3 vezes ao dia. Dose diária total recomendada: 8mg/dia</p> <p>- Crianças de 6 a 12 anos: 5 ml (4mg), 3 vezes ao dia. Dose diária total recomendada: 12mg/dia</p> <p>- Crianças acima de 12 anos: 10 ml (8mg), 3 vezes ao dia. Dose diária total recomendada: 24mg/dia</p> <p>Adulto</p> <p>- Adultos: 10 ml (8mg), 3 vezes ao dia. Dose diária total recomendada: 24mg/dia</p>	<p>- Gravidez: existem dados limitados sobre o uso de bromexina em mulheres grávidas. É recomendado evitar o uso durante a gravidez. Categoria de risco B</p> <p>- Lactação: não deve ser usado durante a amamentação.</p> <p>- Os dados farmacológicos e toxicológicos disponíveis em animais demonstraram excreção de bromexina e seus metabólitos no leite materno, mas não se sabe sobre o leite humano. O risco para o lactente não pode ser excluído</p>	<p>interações desfavoráveis relevantes com outras medicações</p> <p>- Pode ser administrado com ou sem alimentos</p> <p>- Reações adversas incomuns: dor abdominal superior, náusea, vômitos, diarreia.</p>
<p>Ambroxol</p> <p>(Mucolítico)</p> <p>Xarope</p> <p>Pastilha</p> <p>Solução oral</p> <p>Solução inalatória</p> <p>Cápsula</p> <p>GR: Fraco NE: Muito baixo</p>	<p>Pediátrico (Xarope pediátrico de 15 mg/5ml)</p> <p>- Dose geral: 0,5 mg/Kg de peso corpóreo, 3 vezes ao dia.</p> <p>- Crianças menores de 2 anos: 2,5 ml, 2 vezes ao dia.</p> <p>- Crianças de 2 a 5 anos: 2,5 ml, 3 vezes ao dia.</p>	<p>- Xarope de ambroxol pediátrico somente deve ser administrado a pacientes pediátricos menores de 2 anos de idade sob prescrição médica.</p> <p>- Gravidez: ambroxol atravessa a barreira placentária. Estudos não clínicos não indicaram efeitos prejudiciais diretos ou indiretos com relação à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal. Mesmo assim o uso de cloridrato de ambroxol não é</p>	<p>- Pode ser administrado com ou sem alimentos.</p> <p>- Reações adversas comuns: disgeusia (distúrbios do paladar); hipoestesia da faringe; náusea; hipoestesia oral.</p> <p>- O cloridrato de ambroxol xarope pediátrico pode causar também um leve efeito laxativo.</p> <p>- Interações medicamentosas:</p>

	<p>- Crianças de 6 a 12 anos: 5 ml, 3 vezes ao dia.</p> <p>- Crianças acima de 12 anos (xarope adulto de 30 mg/5ml): 5 ml, 3 vezes ao dia.</p> <p>Adulto (Xarope adulto de 30 mg/5ml)</p> <p>- Adultos: 5 ml, 3 vezes ao dia.</p>	<p>recomendado, sobretudo durante o primeiro trimestre. Categoria de risco B</p> <p>- Lactação: ambroxol é excretado no leite materno. Embora não sejam esperados efeitos desfavoráveis nas crianças amamentadas, não se recomenda o uso deste medicamento em lactantes.</p>	<p>desconhecem-se interações prejudiciais de importância clínica com outras medicações.</p>
<p>Acetilcisteína (Mucolítico)</p> <p>Xarope</p> <p>Solução granulada</p> <p>Grânulos</p> <p>Solução Nasal</p> <p>Comprimido efervescente</p> <p>Solução injetável*</p> <p>GR: Fraco NE: Baixo</p>	<p>- Dose geral: 9 a 15 mg/kg/dia. Durante 5 a 10 dias.</p> <p>Pediátrico (Xarope pediátrico 20mg/ml)</p> <p>- Crianças de 2 a 4 anos: 5ml (100mg), 2 a 3 vezes ao dia</p> <p>- Crianças acima de 4 anos: 5ml (100mg), 3 a 4 vezes ao dia</p> <p>Adulto (Xarope adulto 40mg/ml)</p> <p>- Adultos: 15ml (600mg), uma vez ao dia, de preferência a noite</p>	<p>- Precaução: pacientes com úlcera péptica ou histórico de úlcera, especialmente no caso de administração concomitante a outros medicamentos com conhecido efeito irritativo à mucosa gástrica.</p> <p>- Uso pediátrico: Agentes mucolíticos podem induzir obstrução respiratória em crianças abaixo de 2 anos. Devido às características fisiológicas das vias aéreas nessa faixa etária, a habilidade de expectorar pode ser limitada. Portanto agentes mucolíticos não devem ser utilizados em crianças com menos de 2 anos de idade.</p> <p>- Pacientes portadores de asma brônquica devem ser rigorosamente monitorados durante o tratamento. Se ocorrer broncoespasmo, suspender a acetilcisteína imediatamente e iniciar tratamento adequado.</p> <p>- A acetilcisteína pode afetar moderadamente o metabolismo da histamina, portanto deve-se ter cautela quando administrar o produto para o tratamento a longo prazo em pacientes com</p>	<p>- A presença de odor sulfúreo (enxofre) não indica alteração no medicamento, pois é característico do princípio ativo contido no mesmo.</p> <p>- A administração de acetilcisteína, principalmente no início do tratamento, pode fluidificar a secreção brônquica e aumentar seu volume.</p> <p>- Não há nenhuma indicação sobre a administração do produto antes ou após as refeições.</p> <p>- Interações medicamentosas: não deve ser administrado concomitantemente com fármacos antitussígenos, pois a redução do reflexo tussígeno pode levar ao acúmulo de secreções brônquicas.</p> <p>- Uso concomitante com a carbamazepina pode resultar em níveis subterapêuticos de carbamazepina.</p>

		<p>intolerância à histamina, uma vez que os sintomas de intolerância podem ocorrer (dor de cabeça, rinite vasomotora e prurido).</p> <p>- Gravidez: O uso deve ser evitado. Categoria de risco B</p> <p>- Lactação: O risco para a criança amamentada não pode ser excluído. O uso deve ser evitado</p> <p>- Não deve ser utilizado em pacientes com intolerância hereditária à frutose.</p> <p>- Atenção em pacientes diabéticos.</p>	<p>- Quando o tratamento com antibiótico oral for necessário é recomendado o uso de acetilcisteína oral 2 horas antes ou depois da administração.</p> <p>- A administração concomitante de nitroglicerina e acetilcisteína causam hipotensão significante e, aumento da dilatação da artéria temporal.</p> <p>- Reações adversas mais comuns são gastrointestinais</p>
<p>Carbocisteína (Mucolítico)</p> <p>Xarope</p> <p>Grânulos</p> <p>Solução oral</p> <p>GR: Fraco NE: Baixo</p>	<p>Pediátrico (Xarope pediátrico 20mg/ml)</p> <p>- Crianças de 2 a 12 anos: 0,25 ml/Kg de peso de corpóreo, equivalente a 5 mg de carbocisteína/Kg de peso, 3 vezes ao dia.</p> <p>Adulto: (Xarope adulto 50mg/ml)</p> <p>- 5 a 10ml de xarope adulto de carbocisteína, equivalente a 250mg a 500mg de carbocisteína, 3 vezes ao dia.</p>	<p>- Contraindicado o uso em crianças menores de 2 anos de idade.</p> <p>- Xarope adulto – contraindicado para menores de 12 anos de idade.</p> <p>- O produto não deve ser utilizado por pacientes com úlceras gástricas ou duodenais</p> <p>- Deve-se ter cuidado no uso em pacientes com asma brônquica e insuficiência respiratória.</p> <p>- Idosos: não existem restrições ou precauções especiais</p> <p>- Gravidez: Uso não recomendado. Categoria de risco B</p> <p>- Lactação: Uso não recomendado</p>	<p>- Interações medicamentosas: não devem ser usados medicamentos que inibem a tosse, como os antitussígenos, e/ou medicamentos atropínicos, como atropina.</p> <p>- Reações adversas comuns: Distúrbios gastrintestinais, como: náuseas, diarreia e desconforto gástrico.</p>
<p>Guaifenesina (Expectorante)</p>	<p>Pediátrico</p>	<p>- Contraindicado o uso em crianças menores de 2 anos de idade</p>	<p>- O uso deve ser interrompido quando a tosse for acompanhada</p>

<p>Xarope</p> <p>GR: Fraco NE: Baixo</p>	<p>- Crianças de 2 a 6 anos: 5ml (66,7mg) a cada 4 horas. Dose máxima: 600mg/dia</p> <p>- Crianças de 6 a 12 anos: 7,5ml (100mg) a cada 4 horas. Dose máxima: 1200mg/dia</p> <p>- Crianças maiores de 12 anos: 15ml (200mg) a cada 4 horas. Dose máxima: 2400mg/dia</p> <p>Adulto</p> <p>- Adultos: 15ml (200mg) a cada 4 horas. Dose máxima: 2400mg/dia</p>	<p>- Uso não recomendado: Tosse acompanhada por muco excessivo.</p> <p>- Uso não recomendado: Tosse crônica ou persistente, acompanhada por asma, bronquite crônica, enfisema ou tabagismo.</p> <p>- A guaifenesina é considerada insegura para pacientes com porfiria, pois apresentou-se porfirogênica em animais.</p> <p>- Gravidez: Categoria de risco C</p> <p>- Lactação: risco infantil não pode ser descartado. Evitar o uso</p>	<p>de febre, erupção cutânea, dor de cabeça persistente ou dor de garganta</p> <p>- Interações medicamentosas: Até o momento não foram descritas interações da guaifenesina com outros medicamentos.</p> <p>- Reações adversas muito raras: náuseas, vômitos, diarreias, dor de estômago, urolitíase (cálculos nas vias urinárias), erupções cutâneas, urticária, dor de cabeça, sonolência e vertigem.</p>
---	---	--	---

Fonte: Tabela adaptada com informações disponíveis nas bulas de cada medicamento, *Micromedex®* e *Correr, CJ. Manual 6: Autocuidado*. Legenda: GR: grau de recomendação; NE: nível de evidência

8.1. Plantas medicinais e fitoterápicos:

1. Hera, Prímula e Tomilho:

As recomendações são divergentes em relação ao uso de hera, prímula e tomilho para alívio da tosse aguda. A diretriz da Sociedade Respiratória Alemã recomenda o uso da terapia combinada entre as três plantas (1). A diretriz da NICE, *Cough (acute): antimicrobial prescribing*, não fez nenhuma recomendação sobre os produtos à base das plantas, devido ao benefício clínico não ser claro e não ter dados de segurança disponíveis, as informações disponíveis sendo com base no uso tradicional (13). A diretriz *The diagnosis and treatment of acute cough in adults* apresentou dados de alguns estudos, mas nenhuma recomendação foi feita, devido à baixa qualidade metodológica dos estudos, sendo difícil a interpretação dos resultados, e a composição variável dos produtos à base de plantas (19).

Produtos à base de hera (*Hedera helix*) foram registrados pela MHRA (*Medicines & Healthcare Products Regulatory Agency*), agência reguladora do Reino Unido, como medicamentos tradicionais a base de ervas (13) com atividades expectorantes, para alívio da tosse produtiva associada ao resfriado comum, com base no uso tradicional (13,74). (Grau de recomendação: Fraco/Nível de evidência: Baixo)

Em agosto de 2014, a ANVISA publicou uma nota contraindicando o uso de medicamentos fitoterápicos a base de *Hedera helix* em crianças menores de 2 anos, após a EMA publicar uma nova monografia da planta, indicando o risco de piora dos sintomas respiratórios, além disso, os estudos nessa faixa etária são muito limitados (75).

No Brasil estão disponíveis fitoterápicos a base de *Hedera helix* nas formas de xarope e solução oral, sendo eles: Blumel Hedera®; Abrilar®; Hedra Expec®; Brondelix®; Aremaz®; Liberaflux® (59).

Hedera helix L. (xarope): Hederflux®; Arlivry®; Briliv®; Hedera Catarinense®; Hederax®; Respiratus® (59).

A raiz de primula (*Primulae veris* L. e/ou *Primulae elatior*) é usada como expectorante, apenas para uso em adultos e crianças acima dos 12 anos, com base no uso tradicional (76). (Grau de recomendação: Forte/Nível de evidência: Baixo)

As folhas e flores do tomilho (*Thymus vulgaris* L. ou *Thymus zygis* L.) podem estar disponíveis na forma de chás (77), com base no uso tradicional, são usados para tosse produtiva (1,77), em adultos e crianças acima dos 12 anos (77). (Grau de recomendação: Fraco/Nível de evidência: Muito baixo)

2. *Andrographis paniculata*:

A diretriz da NICE, *Cough (acute): antimicrobial prescribing*, (13) baseou suas recomendações a partir de uma metanálise alemã, de 6 ensaios clínicos randomizados, em que foi analisada a eficácia da *A. paniculata* em comparação com o placebo, para tratamento da tosse aguda associada a resfriado comum ou outra infecção aguda do trato respiratório superior. As doses variaram entre 31,5mg e 200mg, durante 3 a 10 dias (13).

Os estudos demonstraram que houve redução significativa da frequência e gravidade da tosse para o grupo tratado com *Andrographis paniculata*, porém não foi feita nenhuma

recomendação sobre o uso, devido à falta de informações sobre a segurança e a qualidade de evidência ser muito baixa (13).

Nenhuma recomendação pode ser feita para o uso de *Andrographis paniculata* para tratamento sintomático da tosse aguda associada ao resfriado comum (13). (Grau de recomendação: Forte/Nível de evidência: Muito baixo)

3. Pelargônio:

Foi discutido em uma diretriz (13), os dados de uma revisão sistemática e uma metanálise, que avaliaram os efeitos do *Pelargonium sidoides*, em comparação com o placebo, para tratamento da tosse aguda e bronquite aguda, administradas em formas farmacêuticas diferentes (líquido e comprimido) (13).

O pelargônio foi capaz de reduzir os sintomas de tosse, as formas líquidas apresentaram maior benefício em comparação com os comprimidos, porém efeitos adversos, principalmente gastrointestinais, foram relatados (13).

Duas diretrizes não recomendam o uso de *Pelargonium sidoides* para tratamento da tosse, devido as evidências limitadas sobre o seu benefício e a possibilidade de efeitos adversos (13,19). (Grau de recomendação: Forte/Nível de evidência: Baixo)

Entretanto, vários produtos da raiz de *Pelargonium sidoides* foram registrados pela MHRA como ervas tradicionais usadas para alívio dos sintomas do resfriado comum (13,78), podem ser usados por adultos e crianças acima dos 6 anos, com base no uso tradicional (78). (Grau de recomendação: Forte/Nível de evidência: Baixo)

No Brasil estão disponíveis fitoterápicos a base de pelargônio, Kaloba®, Imunoflan® e Umckan®, nas formas farmacêuticas de xarope, solução oral e comprimido revestido (59).

4. Equinácea:

A diretriz *Cough (acute): antimicrobial prescribing* (13) não fez nenhuma recomendação sobre o uso de equinácea (*Echinacea angustifolia* DC ou *Echinacea purpurea* L.) no tratamento da tosse aguda, devido aos dados discutidos em uma metanálise em que os

estudos não demonstraram benefício nos sintomas e não haviam dados de segurança. (Grau de recomendação: Forte/Nível de evidência: Muito baixo)

A MHRA registrou vários produtos de equinácea para alívio dos sintomas de gripe e resfriado, apenas com base no uso tradicional (13). (Grau de recomendação: Fraco/Nível de evidência: Muito baixo)

Um estudo etnobiológico incluiu um total de 54 participantes, na cidade de Barbalha, no Ceará, para avaliar quais eram as espécies de plantas mais frequentemente utilizadas para tratamento de infecções respiratórias agudas. Os chás, por decocção e infusão, foram mencionados como a forma mais comum de uso tradicional e as plantas mais indicadas foram o *Ocimum basilicum* L. (manjeriço) e *Eucalyptus globulus* Labill (eucalipto) foram as espécies de plantas mais citadas pelos entrevistados (79). (Grau de recomendação: Fraco/Nível de evidência: Muito baixo)

O Formulário Fitoterápico da Farmacopeia Brasileira (80) recomenda o uso das tinturas de *Echinacea angustifolia* DC e *Echinacea purpurea* L. para aliviar os sintomas do resfriado comum.

Já no Suplemento do Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira (81), nove plantas são citadas com indicação para auxílio dos sintomas associados a problemas respiratórios, são elas: *Eucalyptus globulus* Labill; *Mikania glomerata* Spreng; *Glycyrrhiza glabra* L. e/ou *Glycyrrhiza inflata* Batalin e/ou *Glycyrrhiza uralensis* Fisch; *Allium sativum* L.; *Echinacea angustifolia* DC; *Sambucus nigra* L. e *Echinacea purpurea* (L.) Moench.

Quadro 7. Fitoterápicos e suas recomendações

Nomenclatura Botânica (Popular)	Indicações	Parte Utilizada/ Uso e Via/ Posologia e Modo de Uso	Contra-indicações	Efeitos adversos e Interações
<i>Eucalyptus globulus</i> Labill. (Eucalipto) GR: Fraco/NE: Baixo	Auxiliar no tratamento sintomático da tosse produtiva associada ao resfriado comum	<u>Tintura:</u> Folhas Uso adulto Uso Oral Tomar 2,5 mL da tintura, diluídos em 50 mL de água,	Tintura e cápsula: Se os sintomas piorarem durante o uso do fitoterápico um médico deve ser consultado. Tintura e cápsula: É contraindicado em pessoas com	Tintura e cápsula: Crianças com menos de 30 meses podem apresentar laringoespasma devido à presença de cineol no fitoterápico.

		<p>uma a quatro vezes ao dia.</p> <p>Cápsula: Óleo volátil de folha e ramo terminal fresco</p> <p>Uso adulto e pediátrico acima de 12 anos</p> <p>Uso Oral</p> <p>Tomar uma cápsula, de duas a cinco vezes ao dia</p>	<p>hipotensão arterial, devido ao efeito hipotensivo quando usado em altas doses; em pessoas com inflamação descamativa aguda do rim devido a irritação causada pelo eucaliptol.</p> <p>Tintura: Não usar em gestantes, lactantes, alcoolistas e diabéticos, em função do teor alcoólico na formulação.</p> <p>Cápsula: Como não há dados suficientes, o uso durante a gravidez e lactação não é recomendado.</p> <p>Cápsula: Não deve ser administrado a pessoas com inflamação do trato gastrintestinal, disfunções da vesícula biliar ou insuficiência hepática.</p> <p>Cápsula: Não deve ser usado em casos de hipersensibilidade ao óleo de <i>E. globulus</i> ou ao 1,8 cineol, ou crianças, especialmente com histórico de convulsões, febris ou não.</p>	<p>Tintura e cápsula: Em caso de dispneia, febre ou tosse com presença de secreção purulenta, ou se os sintomas persistirem por mais de três dias durante a utilização do fitoterápico, um médico deverá ser consultado.</p> <p>Tintura e cápsula: Em casos de ingestão excessiva, podem ocorrer náuseas, vômitos e diarreia.</p> <p>Cápsula: O uso oral do fitoterápico pode reduzir a ação de alguns medicamentos porque o óleo essencial pode induzir enzimas hepáticas envolvidas no metabolismo de alguns fármacos.</p>
<p><i>Mikania glomerata</i> Spreng.</p> <p>(Guaco)</p> <p>GR: Fraco/NE: Baixo</p>	<p>- Auxiliar no tratamento sintomático de afecções respiratórias com tosse produtiva</p>	<p>- Folhas</p> <p>- Uso Adulto</p> <p>- Uso Oral</p> <p>- Tintura: Tomar 1,0 a 3, 0 mL, diluído em 50 mL de água, três vezes ao dia.</p>	<p>- Não usar em gestantes, lactantes, alcoolistas e diabéticos, em função do teor alcoólico na formulação.</p> <p>- Se os sintomas piorarem durante o uso do fitoterápico, um médico deve ser consultado.</p>	<p>- Não utilizar concomitantemente com anti-inflamatórios não esteroidais. A utilização pode interferir na coagulação sanguínea.</p> <p>- Doses acima das recomendadas</p>

				podem provocar vômitos e diarreia.
<i>Glycyrrhiza glabra</i> L.	- Auxiliar no alívio da tosse associada ao resfriado	- Extrato seco da raiz	- Não usar em pessoas com hipertensão arterial, afecções renais, hepáticas, cardiovasculares, hipocalcemia e hipertonia.	- Com o uso prolongado e em doses mais elevadas, os efeitos mineralocorticoides podem ocorrer sob a forma de retenção de sódio e água, perda de potássio com hipertensão arterial, edema, e em casos raros, pode ocorrer mioglobulinúria.
e/ou		- Uso Adulto		
<i>Glycyrrhiza inflata</i> Batalin		- Uso Oral		
e/ou		- Cápsula:		
<i>Glycyrrhiza uralensis</i> Fisch.		Tomar uma cápsula, três a quatro vezes ao dia contendo 1,2 a 1,5g de extrato	- O uso desse medicamento não deve ultrapassar o período de quatro semanas.	- Se os sintomas piorarem ou persistirem por mais de duas semanas, ou se ocorrer dispneia, febre ou expectoração purulenta, deve-se procurar atendimento médico.
(Alcaçuz)			- Não recomendado para gestantes ou lactantes, ou mulheres tentando engravidar.	- Evitar o uso concomitante com diuréticos, glicosídeos cardíacos, corticosteroides, laxantes estimulantes ou outros medicamentos que contenham alcaçuz ou que possam agravar o desequilíbrio eletrolítico.
GR: Fraco/NE: Baixo			- Estudos em animais mostraram toxicidade reprodutiva, estudos em humanos não foram realizados.	- Não deve ser utilizado em pessoas com sobrepeso devido ao risco de hipertensão, diabetes e problemas cardiovasculares.
			- Não deve ser utilizado por pessoas em recuperação de alcoolismo por poderem apresentar maior sensibilidade aos efeitos adversos, especialmente miopatia devido à perda de potássio.	- Não deve ser utilizado concomitantemente com outros medicamentos como: diuréticos tiazídicos e diuréticos de alça, pois podem acarretar perda de potássio. Pode influenciar no aumento da
			- Não utilizar em pessoas com hipertensão, diabetes e problemas cardiovasculares.	
			- Não utilizar em pessoas com sobrepeso devido ao risco de hipertensão, diabetes e problemas cardiovasculares.	
			- Não deve ser utilizado em pessoas com diabetes, com secreção profusa ou congestão das membranas mucosas.	
			- Não utilizar em homens com baixa libido ou outras disfunções sexuais.	

				<p>sensibilidade aos glicosídeos digitálicos.</p> <p>- Não deve ser usado junto com a reposição de estrógenos. Pode aumentar a biodisponibilidade de nitrofurantoína. Pode potencializar o efeito de inibidores da MAO.</p>
<p><i>Allium sativum</i> L.</p> <p>(Alho)</p> <p>GR: Fraco/NE: Baixo</p>	<p>- Auxiliar nos sintomas associados a infecções das vias aéreas superiores com presença de secreção.</p>	<p>- Bulbilho pulverizado</p> <p>- Uso Adulto</p> <p>- Uso Oral</p> <p>- <u>Tintura:</u> Tomar 10 mL da tintura, diluídos em 75 mL de água, duas vezes ao dia</p>	<p>- Não usar em gestantes, lactantes, alcoolistas e diabéticos, em função do teor alcoólico na formulação.</p> <p>- Se os sintomas piorarem durante o uso do fitoterápico um médico deve ser consultado.</p> <p>- O consumo de alho pode aumentar o risco hemorrágico durante e após cirurgias. Suspender o uso sete dias antes de cirurgias.</p>	<p>- A ingestão de <i>A. sativum</i> e seus derivados em jejum pode ocasionalmente causar pirose, náusea, vômitos e diarreia. O odor de alho exalado pela pele e pela respiração pode ser perceptível.</p> <p>- O uso concomitante com medicamentos antiagregantes plaquetários, tais como ácido acetilsalicílico e varfarina, pode aumentar o tempo de sangramento.</p> <p>- O uso concomitante com medicamentos antirretrovirais tais como saquinavir, pode levar a falhas na terapia antirretroviral e possível resistência a esses fármacos.</p> <p>- A coadministração com atorvastatina pode aumentar a meia vida desse medicamento devido a inibição da CYP3A4.</p>

				<ul style="list-style-type: none"> - O consumo de <i>A. sativum</i> pode potencializar o efeito diurético da hidroclorotiazida. - O aumento da biodisponibilidade de alguns fármacos anti-hipertensivos, como o captopril, pode ocorrer. - Pode diminuir a efetividade da clorzoxazona por induzir o seu metabolismo.
<p><i>Echinacea angustifolia</i> DC.</p> <p>(Equinácea)</p> <p>GR: Fraco/NE: Baixo</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Auxiliar no tratamento sintomático do resfriado comum 	<ul style="list-style-type: none"> - Raiz pulverizada - Uso Adulto - Uso Oral - <u>Tintura:</u> Tomar 1 a 2 mL, diluídos em 50 mL de água, duas a três vezes ao dia 	<ul style="list-style-type: none"> - O uso é desaconselhado em caso de alergia conhecida a espécies da família Asteraceae (Compositae). - Não usar em gestantes, lactantes, alcoolistas e diabéticos, em função do teor alcoólico na formulação. - Se os sintomas piorarem durante o uso do fitoterápico um médico deve ser consultado. - Não recomendado em casos de doenças sistêmicas progressivas como tuberculose, collagenoses, esclerose múltipla, infecção por HIV/AIDS e outras doenças autoimunes. - Há um possível risco de reações anafiláticas em pessoas atópicas, que devem, previamente, consultar 	<ul style="list-style-type: none"> - Se houver agravamento ou persistência dos sintomas por mais de três dias ou se ocorrer febre alta durante a utilização do medicamento, um médico deverá ser consultado. - Pode compensar ou minimizar o efeito de drogas imunossupressoras, tais como ciclosporina e corticoides. - Não deve ser usada concomitantemente com medicamentos reconhecidamente hepatotóxicos, tais como esteroides anabólicos, amiodarona, metotrexato e cetoconazol.

			o seu médico antes de usar equinácea.	
<p><i>Sambucus nigra L.</i> (Sabugueiro) GR: Fraco/NE: Baixo</p>	<p>- Auxiliar no tratamento dos sintomas iniciais do resfriado comum</p>	<p>- Flor pulverizada</p> <p>- Uso Adulto</p> <p>- Uso Oral</p> <p>- <u>Tintura:</u> Tomar de 10 a 25 mL da tintura, diluídos em 50 mL de água, três vezes ao dia</p>	<p>- Não usar em gestantes, lactantes, alcoolistas e diabéticos, em função do teor alcoólico na formulação.</p> <p>- Se os sintomas piorarem durante o uso do fitoterápico um médico deve ser consultado.</p> <p>- Não deve ser utilizado por mais de uma semana.</p> <p>- Não usar folhas, pois contém glicosídeos cianogênicos tóxicos.</p>	<p>- Se os sintomas piorarem ou ocorrer dispneia, febre ou expectoração de secreção purulenta, durante o uso do fitoterápico, um médico deverá ser consultado.</p> <p>- Doses acima das recomendadas podem causar hipocalcemia.</p>
<p><i>Echinacea purpurea (L.) Moench</i> (Equinácea) GR: Fraco/NE: Baixo</p>	<p>- Auxiliar na prevenção e alívio dos sintomas de resfriado comum</p>	<p>- Sumo liofilizado da planta inteira</p> <p>- Uso adulto e pediátrico acima de 12 anos.</p> <p>- Uso Oral</p> <p>- <u>Cápsula:</u> Tomar uma cápsula, de duas a três vezes ao dia. A terapia deve começar aos primeiros sinais de resfriado comum</p>	<p>- O uso é desaconselhado em caso de alergia conhecida a espécies da família Asteraceae (Compositae).</p> <p>- Não recomendado em casos de doenças sistêmicas progressivas como tuberculose, infecção por HIV/AIDS, afecções que alterem as células brancas, colagenoses, esclerose múltipla e outras doenças autoimunes.</p> <p>- Há risco de reações anafiláticas em pessoas atópicas, que devem, previamente, consultar o seu médico.</p> <p>- Não usar em gestantes e lactantes por falta de dados que possam garantir a segurança.</p>	<p>- Se os sintomas persistirem por mais de três dias, se agravarem ou ocorrer febre alta durante a utilização do fitoterápico, um médico deverá ser consultado.</p> <p>- Pode compensar ou minimizar o efeito de drogas imunossupressoras, tais como ciclosporina e corticoides.</p> <p>- Não deve ser usada concomitantemente com medicamentos reconhecidamente hepatotóxicos, tais como esteroides anabólicos, amiodarona, metotrexato e cetoconazol.</p>

--	--	--	--

Fonte: Adaptada do Suplemento Formulário Fitoterápico da Farmacopeia Brasileira (2018). Legenda: GR: Grau de recomendação; NE: Nível de evidência

9. Condutas Iniciais

Devido a tosse aguda, na maioria das vezes, ter remissão espontânea, a terapia farmacológica não seria necessária (4,8,19,21), sendo apenas para alívio sintomático e a curto prazo (60). Em muitos casos não ficou claro se a melhora no quadro clínico foi devido a intervenção farmacológica ou devido o processo natural do problema, em que em boa parte dos estudos não houve diferenças significativas entre o placebo e o fármaco, mas ao mesmo tempo não houveram resultados que pudessem refutar o uso das terapias farmacológicas, com exceção do clobutinol.

Dessa forma, é necessário informar ao paciente que o tratamento farmacológico pode não ser tão eficaz quanto o esperado, mas se desejado, pode ser indicado o uso de antitussígenos central ou periférico, apenas para alívio sintomático da tosse seca ou tosse não produtiva, e o uso de expectorantes ou mucolíticos para alívio sintomático da tosse úmida ou produtiva. Caso a opção seja o tratamento farmacológico, as orientações da **Quadro 6** podem ser seguidas.

A mesma orientação pode ser dada para plantas medicinais e fitoterápicos, podem não ser tão eficazes quanto o esperado, mas se desejado pelo paciente, o uso pode ser indicado, seguindo as orientações da **Quadro 7**.

O mel, zinco e vitamina C estão bem documentados na literatura, não sendo recomendado o uso de zinco e a vitamina C para alívio dos sintomas do resfriado, como a tosse, mas o mel é uma boa opção para alívio da tosse, principalmente, na população infantil. Entretanto, as outras terapias não farmacológicas apresentadas não têm resultados claros sobre a efetividade e segurança.

10. Condutas Posteriores e casos especiais

No Brasil há ampla comercialização de medicamentos combinados indicados para tratamento sintomático da tosse, os quais são:

- Ambroxol + Mel (Ambroxmel®) (59)

- Guaifenesina + Bromidrato de dextrometorfano (Xarope 44 E®) (59)
- Guaifenesina + Sulfato de Salbutamol (Aeroflux®) (59)
- Guaifenesina + Sulfato de Terbutalina (Bronquitoss®) (59)
- Guaifenesina + Sulfato de Pseudoefedrina + Maleato de Dexclorfeniramina (Histamin Expecto®; Polaramine Expectorante®; Expectamin®; EMSExpector®) (59)
- Guaifenesina + Iodeto de Potássio + Benzoato de Sódio + Cloridrato de Oxomemazina (Expec®) (59)
- Cloridrato de Clobutinol + Succinato de Doxilamina (Hytos Plus®) (59)
- Cloridrato de Difenidramina + Cloreto de Amônio + Citrato de Sódio (Benatux®; Benalet®) (59)

Não foram encontrados estudos que comprovem a eficácia e segurança das terapias combinadas para o tratamento sintomático da tosse aguda, sendo as informações disponíveis apenas as que estão na bula, fornecidas pelo fabricante e aprovada pela Anvisa. Desse modo, nenhuma recomendação pode ser feita, mas optou-se por apresentar as informações dos princípios ativos isolados (**Quadro 8**).

Podem ocorrer interações medicamentosas em terapias combinadas, por isso é de extrema importância que sejam realizados estudos de boa qualidade sobre a eficácia e segurança desses medicamentos (58).

Na base consultada (**Micromedex**®), não foram encontradas informações sobre o sulfato de salbutamol, sulfato de pseudoefedrina, benzoato de sódio, cloridrato de oxomemazina, cloreto de amônio (uso oral) e citrato de sódio.

Quadro 8. Fármacos utilizados em associação para tratamento da tosse

Fármacos e Classe Terapêutica	Contraindicações e Precauções	Situações Especiais	Orientações ao Paciente
Sulfato de Terbutalina (Agonista Beta-2 Adrenérgico)	- Contraindicado para o tratamento ou prevenção de trabalho de parto prematuro (tocólise) - Evitar o uso em pacientes com doenças cardiovasculares conhecidas: pode causar alterações clinicamente significativas na	- Gravidez: risco fetal foi demonstrado	- Efeitos adversos: palpitações, taquicardia, dor de cabeça tremores e nervosismo.

	<p>frequência cardíaca, pressão arterial ou outros sintomas cardiovasculares; a descontinuação pode ser necessária.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evitar o uso em pacientes com hipertireoidismo ou diabetes mellitus. - Evitar o uso em pacientes com histórico de distúrbios convulsivos. - Pode ocorrer hipocalcemia significativa, que pode causar efeitos cardiovasculares adversos. - Podem ocorrer reações de hipersensibilidade imediata e agravamento dos broncoespasmos. - Foram relatadas convulsões com o uso de terbutalina. - A asma pode piorar de forma aguda ou crônica; tratamento médico (por exemplo, corticosteroides) pode ser necessário. - Broncodilatadores agonistas beta-adrenérgicos podem não controlar eficazmente os sintomas da asma isoladamente; tratamento adicional com agentes antiinflamatórios (por exemplo, corticosteroides) pode ser necessário. 	<p>- Lactação: risco infantil não pode ser descartado</p>	
<p>Maleato de Dexclorfeniramina (Anti-histamínico)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Evitar o uso em pacientes idosos, pois os efeitos altamente anticolinérgicos e a depuração reduzida com a idade avançada aumentam o risco de efeitos anticolinérgicos e toxicidade. A tolerância se desenvolve quando usado como um hipnótico. - Em homens com sintomas do trato urinário inferior ou hiperplasia prostática benigna, pode ocorrer diminuição do fluxo urinário e retenção urinária. - Obstrução do colo da bexiga - Asma brônquica - Glaucoma de ângulo estreito - Hipertrofia prostática; sintomático 	<ul style="list-style-type: none"> - Gravidez: risco fetal não pode ser descartado - Lactação: risco infantil não pode ser descartado 	<ul style="list-style-type: none"> - Efeitos adversos: diarreia, desconforto epigástrico, náusea, vômito, xerostomia (boca seca), sonolência e mucosa nasal seca - O paciente deve evitar atividades que requeiram alerta mental até que os efeitos do medicamento passem, pois, o medicamento pode causar sonolência - O paciente deve evitar álcool e outros depressores do SNC

	<ul style="list-style-type: none"> - Obstrução piloroduodenal - Úlcera péptica estenosante 		enquanto toma este medicamento
<p>Iodeto de Potássio</p> <p>(Antitireoidiano)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Uso prolongado pode levar ao hipotireoidismo em muitos pacientes - Evitar o uso em pacientes com bronquite aguda - Evitar o uso em pacientes com doença cardíaca - Evitar o uso em pacientes com doença de Addison - Evitar o uso em pacientes com hipertireoidismo - Evitar o uso em pacientes com tuberculose - Evitar o uso em pacientes com miotomia congênita - Evitar o uso em pacientes com insuficiência renal 	<ul style="list-style-type: none"> - Gravidez: pode causar dano fetal, função tireoidiana anormal e bócio quando administrado durante a gravidez - Lactação: risco infantil não pode ser descartado 	<ul style="list-style-type: none"> - Efeitos adversos: <i>rash</i> cutâneo, dor abdominal, diarreia, indigestão, náusea, vômito, sialoadenite (inflamação das glândulas salivares), bócio, hipotireoidismo e adenoma de tireoide - O paciente deve tomar o medicamento com meio copo de água
<p>Succinato de Doxilamina</p> <p>(Anti-histamínico)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Evitar o uso em pacientes idosos, devido a redução da depuração, que com a idade avançada, aumentam o risco de efeitos anticolinérgicos e toxicidade. A tolerância se desenvolve quando usado como um hipnótico. - Em particular, evitar em pacientes idosos com alto risco de delírio, pois pode induzir ou agravar o delírio, com demência ou comprometimento cognitivo devido aos efeitos adversos do SNC, e em homens com sintomas do trato urinário inferior ou hiperplasia benigna da próstata como diminuição do fluxo urinário e pode ocorrer retenção urinária. - Evitar o uso em pacientes com: asma, bronquite crônica, obstrução do colo da bexiga, glaucoma de ângulo estreito, obstrução piloroduodenal, úlcera péptica estenosante e hipertrofia prostática sintomática 	<ul style="list-style-type: none"> - Gravidez: categoria de risco A - Lactação: risco infantil não pode ser descartado 	<ul style="list-style-type: none"> - Efeitos adversos: sonolência - O paciente deve evitar atividades que requeiram alerta mental até que os efeitos do medicamento passem, pois, o medicamento pode causar sonolência - O paciente deve tomar o medicamento 30 minutos antes de dormir - Não pode ser usado por mais de 2 semanas. Se o tratamento de insônia persistir, o paciente deve notificar o profissional de saúde

			- Deve ser evitado o uso concomitante de depressores do SNC, incluindo álcool
Cloridrato de Difenidramina (Anti-histamínico)	<ul style="list-style-type: none"> - Contraindicado a recém-nascidos ou crianças prematuras e lactantes - Contraindicado: Usar como um anestésico local - Evitar o uso em pacientes idosos devido a redução da depuração, que com a idade avançada, aumentam o risco de efeitos anticolinérgicos e toxicidade. A tolerância se desenvolve quando usado como um hipnótico. - Em particular, evitar em pacientes idosos com alto risco de delírio, demência ou comprometimento cognitivo, devido a efeitos adversos no SNC, e em homens com sintomas do trato urinário inferior ou hiperplasia benigna da próstata, pois podem ocorrer diminuição do fluxo urinário e retenção urinária. - Atenção a pacientes com doença cardiovascular ou hipertensão - Atenção a pacientes com hipertireoidismo - Atenção a pacientes com úlceras pépticas estenosantes e obstrução piloro-duodenal - Atenção a pacientes com pressão intraocular elevada - Atenção a pacientes com obstrução do colo da bexiga - Atenção a pacientes com hipertrofia prostática sintomática (por exemplo, dificuldade para urinar) - Atenção a pacientes com asma brônquica e doenças respiratórias inferiores (por exemplo, enfisema e bronquite crônica) 	<ul style="list-style-type: none"> - Gravidez: risco fetal não pode ser descartado - Lactação: risco infantil não pode ser descartado - Crianças: pode ocorrer excitação, especialmente em pacientes pediátricos jovens. A overdose pode levar a alucinações, convulsões ou morte em pacientes pediátricos - Idosos (60 anos ou mais): aumento do risco de tonturas, sedação e hipotensão 	<ul style="list-style-type: none"> - Efeitos adversos: xerostomia (boca seca), tontura, discinesia (distúrbio da atividade motora), sedação, sonolência, secura da mucosa nasal, ressecamento da faringe, expectoração espessa, anafilaxia - Deve ser evitado o uso concomitante com o álcool e outros medicamentos que causam sonolência (por exemplo, anti-histamínicos, medicamentos para gripe ou resfriados) - Deve ser evitado o uso concomitante com outros produtos de difenidramina - Podem ocorrer problemas de alerta mental e sonolência

11.Evolução, Avaliação e Acompanhamento

Quatro desfechos podem acontecer: cessação total da tosse, remissão parcial da tosse, ausência de melhora da tosse ou piora da tosse (82). O principal objetivo terapêutico é a melhora sintomática da tosse, diminuindo o impacto nas atividades diárias do paciente, como ausência no trabalho ou dificuldades para dormir (48).

Assim, a avaliação dos resultados obtidos é feita com base nas recomendações passadas para o paciente, os seguintes aspectos devem ser considerados:

- Avaliar a melhora ou piora do quadro clínico de acordo com os sinais e sintomas presentes ou ausentes (83);
- A adesão do paciente ao tratamento é fundamental para que não ocorram falhas, portanto, deve ser investigado;
- Tempo de duração dos sinais e sintomas;
- Monitoramento dos efeitos adversos da terapia farmacológica ou não farmacológica prescrita, caso ocorra, é indicado a suspensão e encaminhamento médico.

O acompanhamento do paciente é importante para que o farmacêutico consiga avaliar a eficácia do tratamento ou a necessidade de reavaliar a terapia ou encaminhar o paciente ao médico (5,84), pode ser feito por telefone ou presencialmente (48). Todas as recomendações farmacológicas ou não farmacológicas passadas para o paciente devem ser anotadas (48,84).

Quadro 9. Revisão da terapia farmacológica e não farmacológica

NECESSIDADE	<ul style="list-style-type: none"> - As terapias farmacológicas e não farmacológicas, geralmente, não são necessárias devido ao curso natural do sintoma (4,8,19,21). - Nenhuma terapia farmacológica, plantas medicinais ou fitoterápicos puderam ser recomendados devido à falta de evidências suficientes que apontem os seus benefícios em comparação ao placebo. - O uso de antibióticos para tratamento da tosse aguda não é recomendado (1,13,19,21,22,47). - Para crianças entre 1 e 18 anos com tosse aguda não produtiva, é recomendado o uso de mel para alívio do sintoma (13,23,61,72).
--------------------	--

	- Não há evidências suficientes, mas é recomendado manter a hidratação diária (4,5,15,19).
EFETIVIDADE	- Os antibióticos não foram significativamente melhores no alívio dos sintomas do que o placebo (13,47) e não diminuíram significativamente o tempo de duração dos sintomas (13,19,47). - É provável que o mel seja mais efetivo durante o primeiro e o terceiro dia de administração (13,61).
SEGURANÇA	- Apesar das poucas evidências disponíveis, os medicamentos não apresentaram efeitos adversos graves, com exceção do Clobutinol, que aumenta o tempo do intervalo QT, podendo causar arritmias cardíacas. - O mel não apresentou efeitos adversos graves, apenas reações leves, como nervosismo, insônia, hiperatividade, dor de estômago, náusea, vômito e diarreia, que não foram estatisticamente diferentes em relação as terapias farmacológicas (13,61).

Fonte: O autor

12. Lista de Medicamentos Disponíveis no Brasil:

Quadro 10. Monoterapia

Fármacos	Apresentações	GR/NE	Nomes Comerciais	Preço médio de TTO	Incluído na diretriz?	MIP?
Dextrometorfano	Xarope	Fraco/Baixo	Bisoltussin®	R\$ 14,03	SIM	SIM
Clobutinol*	Xarope Solução oral	Fraco/Baixo	Hytos Plus®	R\$ 22,17 – R\$ 26,45	SIM	SIM
Cloperastina	Xarope Suspensão oral	Fraco/Muito baixo	Tilugen® Clope® Seki®	R\$ 15,59 – R\$ 38,48	SIM	SIM

Levodropropizina	Xarope Solução oral	Fraco/ Muito baixo	Antux® Percof®	R\$ 21,98 – R\$ 54,97	SIM	SIM
Dropropizina	Xarope Solução oral	Fraco/ Muito baixo	Neotoss® Ziptuss® Notuss TSS® Flextoss® Vibral® Ecos® Gotas Binelli®	R\$ 7,73 – R\$ 23,09	SIM	SIM
Bromexina	Xarope Solução em gotas	Fraco/ Muito baixo	Bisolphar® Bisolvon® Bisuran® Bronccatar® LFM- Bromexina 008% Bontoss® Bromexpec® Bronxina®	R\$ 8,38 – R\$ 23,34	SIM	SIM
Ambroxol	Xarope Pastilha Solução oral Cápsula Solução inalatória	Fraco/ Muito baixo	Muconat® Ambrol® Mucoangin® Spectoflux® Bronqtrat® Mucoxolan® Mulksin® Fluibron® Sedavan® Neossolvan ® Fluisolvan® Bronxol® Rexpecone® Expectuss® Mucosolvan ® Muconat® Mucovit®	R\$ 1,33 – R\$ 63,56	SIM	SIM
Acetilcisteína	Xarope Grânulos Comprimi do efervesce nte	Fraco/ Baixo	Bromuc® Fluimucil® Flucistein® Cetilplex® Cisteil® Fluiteína® Aires® NAC® Pneumucil®	R\$ 3,78 – R\$ 472,10	SIM	SIM
Carbocisteína	Xarope Solução oral Grânulos	Fraco/ Baixo	Fluitoss® Mucofan® Mucotoss® Mucocistein ®	R\$ 13,86 – R\$ 68,47	SIM	SIM

			Carbocin® Mucolitic® Mucobronq ®			
Guaifenesina	Xarope	Fraco/ Baixo	Spectolab Balsâmico® Frenotosse® Transpulmin ® Expectoflui ® Expectovic® Glyteol®	R\$ 17,63 - R\$ 28,94	SIM	SIM

Fonte: Adaptada de acordo com os dados de CMED – PMC 18% (2020). *No Brasil o Clobutinol só está disponível associado com Succinato de doxilamina. Legenda: GR: grau de recomendação; NE: nível de evidência; TTO: tratamento; MIP: medicamentos isentos de prescrição

Quadro 11. Terapia combinada

Fármacos	Apresen- tações	GR/NE	Nomes Comerciais	Preço médio de TTO	Incluído na diretriz?	MIP ?
Ambroxol + Mel	Xarope	Fraco/ Muito baixo	Ambroxmel®	R\$ 20,64 - R\$ 25,13	NÃO	SIM
Guaifenesina + Bromidrato de dextrometorfano	Xarope	Fraco/ Muito baixo	Xarope 44 E®	R\$ 22,86 - R\$ 45,70	NÃO	SIM
Guaifenesina + Sulfato de Salbutamol	Solução Oral	Fraco/ Muito baixo	Aeroflux®	R\$ 11,55 - R\$ 17,83	NÃO	SIM
Guaifenesina + Sulfato de Terbutalina	Xarope	Fraco/ Muito baixo	Bronquitoss®	R\$ 16,44 - R\$ 23,05	NÃO	SIM
Guaifenesina + Sulfato de Pseudoefedrina + Maleato de Dexclorfenirami na	Solução Oral	Fraco/ Muito baixo	HistaminExpect o® EMSExpector® Expectamin® Polaramine Expectorante®	R\$ 21,74 - R\$ 34,32	NÃO	SIM
Guaifenesina + Iodeto de Potássio + Benzoato de Sódio + Cloridrato de Oxomemazina	Xarope	Fraco/ Muito baixo	Expec®	R\$ 32,87	NÃO	SIM
Cloridrato de Clobutinol + Succinato de Doxilamina	Xarope Solução Oral	Fraco/ Muito baixo	Hytos Plus®	R\$ 22,17 - R\$ 26,45	NÃO	SIM

Cloridrato de Difenidramina + Cloreto de Amônio + Citrato de Sódio	Xarope Pastilha	Fraco/ Muito baixo	Benatux® Benalet®	R\$ 13,92 – R\$ 63,58	NÃO	SIM
---	--------------------	-----------------------------------	----------------------	--------------------------	------------	------------

Fonte: Adaptada de acordo com os dados de CMED – PMC 18% (2020). Legenda: GR: grau de recomendação; NE: nível de evidência; TTO: tratamento; MIP: medicamentos isentos de prescrição

13. Metodologia de Busca e Literatura Eleita/Recomendada:

- As buscas foram realizadas entre agosto de 2019 e setembro de 2020.
- Foram utilizados os descritores DeCS/MeSH: “cough”; “acute cough”; “guideline”; “management”; “treatment”; “pharmaceutical care”; “pharmaceutical service”; “antitussive agents”; “expectorants”.
- Foram realizadas buscas em:
 - (i) Bases de Síntese de Evidências:
 - Best Practice - <https://bestpractice.bmj.com/info/pt>
 - Dynamed - <https://www.dynamed.com/>
 - Medscape - <https://portugues.medscape.com/>
 - UpToDate - <https://www.uptodate.com/home>
 - (ii) Diretrizes e Protocolos Nacionais e Internacionais:
 - American College for Chest Physicians (CHEST) - <https://www.chestnet.org/Guidelines-and-Resources>
 - National Institute for Health Care Excellence (NICE) - <https://www.nice.org.uk/guidance>
 - National Center for Biotechnology Information (NCBI) - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/>
 - GuidelinesInternational Network - <https://g-i-n.net/>
 - Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) - <https://www.ahrq.gov/>
 - Australian Government - National Health and Medical Research Council (NHMRC) - <https://www.nhmrc.gov.au/>
 - Biblioteca de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud - <http://portal.guiasalud.es/web/guest/catalogo-gpc>

- Cnaan Agency for DRugs and Technologies in Health (CADTH) - <http://www.cadth.ca>
 - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde no SUS (CONITEC) - <http://conitec.gov.br/index.php/protocolos-e-diretrizes>
 - eGuidelines - <https://www.mgp.co.uk/>
 - The Finnish Medical Society Duodecim (Current Care Guidelines) - <https://www.kaypahoito.fi/en/>
 - Geneva Foundation for Medical Education and Research (GFMER) - https://www.gfmer.ch/000_Homepage_En.htm
 - Diretrizes da Organização Mundial de Saúde (OMS) - <https://www.who.int/publications/guidelines/en/>
 - Guidelines Advisory Committee (GAC) - http://www.gacguidelines.ca/index.cfm?pagePath=GAC_Endorsed_Guidelines&id=21080
 - Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) - <https://www.icsi.org/>
 - Public Health Agency of Canada - <https://www.canada.ca/en/public-health/services/reports-publications/disease-prevention-control-guidelines.html>
- (iii) Base de Revisões da Cochrane:
- Cochrane Library - <https://www.cochranelibrary.com/>
- (iv) Outras bases de dados:
- Biblioteca Virtual em Saúde/Brasil (BVS) - <http://brasil.bvs.br/>
 - SCOPUS - <https://www.elsevier.com/pt-br/solutions/scopus>
 - MedlinePlus - <https://medlineplus.gov/>
 - Agência de Vigilância Sanitária (ANVISA) - <https://www.gov.br/anvisa/pt-br>
 - Micromedex Drug Ref (Aplicativo)
 - Ministério da Saúde (MS) - <https://www.gov.br/saude/pt-br>
 - Organização Pan-Americana de Saúde/Brasil (OPAS) - <https://www.paho.org/bra/>

- European Medicines Agency (EMA) -
<https://www.ema.europa.eu/en>
- Google Acadêmico - <https://scholar.google.com.br/?hl=pt>

- Abaixo estão descritas as bases/fontes eleitas para elaboração da diretriz e recomendadas para leitura adicional:

1. Kardos P, Dinh QT, Fuchs KH, Gillissen A, Klimek L, Koehler M, et al. Guidelines of the German Respiratory Society for Diagnosis and Treatment of Adults Suffering from Acute, Subacute and Chronic Cough. *Pneumologie*. 2019;73(3):143–80.
2. Nitsche, María Pía; Carreño M. [Is honey an effective treatment for acute cough in children?]. *Medwave* [Internet]. 2016; Available from: <https://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/PuestaDia/ResEpis/6454>
3. Dal Negro RW, Turco P, Povero M. Cost of acute cough in Italian children. *Clin Outcomes Res*. 2018;10:529–37.
4. Arenas, Ana Ocaña et al. Protocolos de Indicación Farmacéutica y Criterios de Derivación al Médico en Síntomas Menores [Internet]. 2008. 224 p. Available from: <http://www.fundacionabbott.es/documentos/publicaciones/Guía de Protocolos.pdf>
5. Cordero L, Fernández-Illimós F, Cadavid MI, Giorgio F, Loza MI. Protocolos para trastornos menores del proyecto TESEMED : tos Protocols for minor ailments of the TESEMED project : cough. *Pharm Care España*. 2001;77–92.
6. P.V. Dicipinigaitis et al. Antitussive drugs -Past, present and future. *Pharmacol Rev*. 2014;
7. Speich B, Thomer A, Aghlmandi S, Ewald H, Zeller A. Treatments for subacute cough in primary care: systematic review and meta-analyses of randomised clinical trials. *Br J Gen Pract*. 2018;(October):694–702.
8. Morice, A. H. et al. Recommendations for the management of cough in adults. *Thorax*.

- 2006;61(SUPPL. 1):1–24.
9. El-Gohary M, Hay AD, Coventry P, Moore M, Stuart B, Little P. Corticosteroids for acute and subacute cough following respiratory tract infection: A systematic review. *Fam Pract.* 2013;30(5):492–500.
 10. Johnstone KJ, Chang AB, Fong KM, Bowman R V., Yang IA. Inhaled corticosteroids for subacute and chronic cough in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(3).
 11. Dynamed S. Cough - Approach to the Patient Overview and Recommendations. 2019;1–26.
 12. Weinberger SE. Evaluation of subacute and chronic cough in adults Author. 2009;9–14.
 13. NICE. Cough (acute): antimicrobial prescribing. *NICE Clin Guidel.* 2019;(February).
 14. Blasio FD, Virchow JC, Polverino M, Zanasi A, Behrakis PK, Kiliç G, et al. Cough management: a practical approach. *Cough.* 2011;
 15. Collins JC, Moles RJ. Management of Respiratory Disorders and the Pharmacist's Role: Cough, Colds, and Sore Throats and Allergies (Including Eyes). *Encycl Pharm Pract Clin Pharm.* 2019;282–91.
 16. Gilchrist FJ. An approach to the child with a wet cough. *Paediatr Respir Rev* [Internet]. 2019;31:75–81. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2018.11.002>
 17. Chang AB, Oppenheimer JJ, Weinberger M, Rubin BK, Irwin RS. Children with chronic wet or productive cough-Treatment and investigations. *Chest* [Internet]. 2016;149(1):120–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.15-2065>
 18. Galway NC, Shields MD. The child with an incessant dry cough. *Paediatr Respir Rev* [Internet]. 2019;30:58–64. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2018.08.002>
 19. Holzinger F, Beck S, Dini L, Stöter C, Heintze C. The Diagnosis and Treatment of Acute

- Cough in Adults. *Dtsch Arztebl Int.* 2014;111(20):356–63.
20. Law H, Centers for Disease Control and Prevention, World Health Organization, Family Planning Queensland, Ministry of Health Malaysia, Academy of Medicine Malaysia, et al. Cough and common cold. *Thorax* [Internet]. 2006;12(November):59–62. Available from:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18204974%5Cnhttp://www.gbchealth.org/our-work/health_focus_areas/tuberculosis/
 21. Lai K, Shen H, Zhou X, Qiu Z, Cai S, Huang K, et al. Clinical Practice Guidelines for Diagnosis and Management of Cough-Chinese Thoracic Society (CTS) Asthma Consortium. *J Thorac Dis.* 2018;10(11):6314–51.
 22. Law H, Centers for Disease Control and Prevention, World Health Organization, Family Planning Queensland, Ministry of Health Malaysia, Academy of Medicine Malaysia, et al. Diagnosis and Management of Cough Executive Summary. *Thorax* [Internet]. 2006;12(November):59–62. Available from:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18204974%5Cnhttp://www.gbchealth.org/our-work/health_focus_areas/tuberculosis/
 23. Malesker MA, Callahan-Lyon P, Ireland B, Irwin RS, Adams TM, Altman KW, et al. Pharmacologic and Nonpharmacologic Treatment for Acute Cough Associated With the Common Cold: CHEST Expert Panel Report. *Chest.* 2017;152(5):1021–37.
 24. DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - . Record No. T114537 URI (URI) in A and A. Upper Respiratory Infection (URI) in Adults and Adolescents [Internet]. 2018. Available from:
<https://www.dynamed.com/condition/upper-respiratory-infection-uri-in-adults-and-adolescents-18>
 25. Anne Meneghetti. Upper Respiratory Tract Infection [Internet]. Medscape. 2018. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/302460-overview>
 26. Ministério da Saúde. O que é COVID-19 [Internet]. 2020. Available from:


<https://coronavirus.saude.gov.br/sobre-a-doenca#o-que-e-covid>

27. DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - . Record No. T1579903929505 C-19 (Novel C. COVID-19 (Novel Coronavirus) [Internet]. 2020. Available from: <https://www.dynamed.com/condition/covid-19-novel-coronavirus>
28. (OPAS) OP-A da S. Folha Informativa COVID-19 - Escritório da OPAS e da OMS no Brasil [Internet]. 2020. Available from: <https://www.paho.org/pt/covid19#sintomas>
29. Ministério da Saúde. Gripe (influenza): causas, sintomas, tratamento, diagnóstico e prevenção [Internet]. Available from: <https://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/gripe>
30. Services. I (MA): EI. Acute Bronchitis [Internet]. DynaMed [Internet]. 2018. Available from: <https://www.dynamed.com/condition/acute-bronchitis>
31. DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - . Record No. T905335 S pneumoniae P. Streptococcus pneumoniae Pneumonia [Internet]. 2018. Available from: <https://www.dynamed.com/condition/streptococcus-pneumoniae-pneumonia>
32. DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - . Record No. T113626 FBA. Foreign Body Aspiration [Internet]. 2018. Available from: <https://www.dynamed.com/condition/foreign-body-aspiration>
33. DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - . Record No. T113858 A[. Anaphylaxis [Internet]. 2018. Available from: <https://www.dynamed.com/condition/anaphylaxis>
34. DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - . Record No. T114879 AHF. Acute Heart Failure [Internet]. 2018. Available from: <https://www.dynamed.com/condition/acute-heart-failure>
35. DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - . Record No. T116300 PT. Pulmonary Tuberculosis [Internet]. 2018. Available from:

<https://www.dynamed.com/condition/pulmonary-tuberculosis-27>

36. DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - . Record No. T114591 P. Pertussis [Internet]. 2018. Available from: <https://www.dynamed.com/condition/pertussis>
37. DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995. Asthma Exacerbation in Adults and Adolescents [Internet]. 2018. Available from: <https://www.dynamed.com/condition/asthma-exacerbation-in-adults-and-adolescents>
38. DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - . Record No. T114449 A in A and A. Asthma in Adults and Adolescents [Internet]. 2018. Available from: <https://www.dynamed.com/condition/asthma-in-adults-and-adolescents>
39. DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - . Record No. T116563 AE of C. Acute Exacerbation of COPD [Internet]. 2018. Available from: <https://www.dynamed.com/condition/acute-exacerbation-of-copd>
40. DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - . Record No. T116914 GRD (GERD); Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) [Internet]. 2018. Available from: <https://www.dynamed.com/condition/gastroesophageal-reflux-disease-gerd>
41. DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - . Record No. T116456 B. Bronchiectasis [Internet]. 2018. Available from: <https://www.dynamed.com/condition/bronchiectasis>
42. DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - . Record No. T115857 PE (PE); Pulmonary Embolism (PE) [Internet]. 2018. Available from: <https://www.dynamed.com/condition/pulmonary-embolism-pe>
43. DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - . Record No. T922139 PpE-A to the P. Pulmonary Edema - Approach to the Patient [Internet]. 2018. Available from: <https://www.dynamed.com/approach-to/pulmonary-edema-approach->

to-the-patient

44. DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - . Record No. T913035 P-EM. Pneumothorax - Emergency Management [Internet]. 2018. Available from: <https://www.dynamed.com/management/pneumothorax-emergency-management>
45. Souza TT de, Silva WB da, Mesquita AR. Curso online: prescrição farmacêutica no manejo de problemas de saúde autolimitados: módulo 2: unidade 2: habilidades de comunicação do farmacêutico. Cons Fed Farmácia [Internet]. 2015;30. Available from: <https://www.cff.org.br/pagina.php?id=778&>
46. Silva R de S e, Paes ÂT.  Por Dentro da Estatística: teste de concordância de Kappa. Educ Contin Saúde einstein [Internet]. 2012;10(4):165–6. Available from: papers2://publication/uuid/3E5F4C37-E639-43D6-89C9-96597CA6AB40
47. NICE. Respiratory tract infections (selflimiting): prescribing antibiotics. NICE Clin Guidel 69. 2017;(July 2008).
48. Correr CJ. Manual 6: Autocuidado. 1 ed. Curitiba; 2016.
49. Rac H, Gould AP, Eiland LS, Griffin B, McLaughlin M, Stover KR, et al. Common Bacterial and Viral Infections: Review of Management in the Pregnant Patient. Ann Pharmacother. 2019;53(6):639–51.
50. Hause AM, Avadhanula V, Maccato ML, Pinell PM, Bond N, Santarcangelo P, et al. Clinical characteristics and outcomes of respiratory syncytial virus infection in pregnant women. Vaccine [Internet]. 2019;37(26):3464–71. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.04.098>
51. Beigi RH. Prevention and management of influenza in pregnancy. Obstet Gynecol Clin North Am [Internet]. 2014;41(4):535–46. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ogc.2014.08.002>
52. Regan AK, Feldman BS, Azziz-Baumgartner E, Naleway AL, Williams J, Wyant BE, et

- al. An international cohort study of birth outcomes associated with hospitalized acute respiratory infection during pregnancy. *J Infect*. 2020;81:48–56.
53. Dawood FS, Hunt D, Patel A, Kittikraisak W, Tinoco Y, Kurhe K, et al. The Pregnancy and Influenza Multinational Epidemiologic (PRIME) study: a prospective cohort study of the impact of influenza during pregnancy among women in middle-income countries. *Reprod Health*. 2018;15(1):1–13.
54. Sokolow LZ, Naleway AL, Li DK, Shifflett P, Reynolds S, Henninger ML, et al. Severity of influenza and noninfluenza acute respiratory illness among pregnant women, 2010–2012. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2015;212(2):202.e1–202.e11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2014.08.004>
55. MINISTÉRIO DA SAÚDE, Saúde S de V em, Transmissíveis D de V das D. Protocolo de Tratamento de Influenza. 2017. [Internet]. 2017. 51 p. Available from: http://bvsmms.saude.gov.br/publicacoes/protocolo_tratamento_%0Awww.saude.gov.br/bvs
56. Ministério da Saúde. Vacinação: quais são as vacinas, para que servem, por que vacinar, mitos [Internet]. Available from: <https://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/vacinacao>
57. Ministério da Saúde. Coqueluche: causas, sintomas, tratamento, diagnóstico e prevenção [Internet]. Available from: <https://saude.gov.br/saude-de-a-z/coqueluche>
58. Morice A, Kardos P. Comprehensive evidence-based review on European antitussives. *BMJ Open Respir Res*. 2016;
59. ANVISA. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos- CMED Secretaria Executiva (medicamentos da Portaria MS Medicamentos Genéricos de SP e MG. Vol. 787. 2018. 1–787 p.
60. Bolser DC. Cough Suppressant and Pharmacologic Protussive Therapy: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2006;

61. Oduwole O, Udoh EE, Oyo-Ita A, Meremikwu MM. Honey for acute cough in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;2018(4).
62. Smith SM, Schroeder K, Fahey T. Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in community settings. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(11).
63. (NUVIG) G de F. Informações sobre a retirada do mercado dos medicamentos Silomat® e Silomat Plus® da empresa Boehringer – Ingelheim [Internet]. ANVISA. 2007. Available from: http://antigo.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=402160&_101_type=content&_101_groupId=33
64. BREVIGLIERI JC. Retirada do mercado do Cloridrato de Clobutinol (Silomat® e Silomat® Plus) [Internet]. ANVISA. 2007. Available from: <http://antigo.anvisa.gov.br/documents/33868/400019/Carta%2Bda%2Bempresa%2BBoehringer%2BIngelheim%2Bsobre%2Ba%2Bretirada%2Bdo%2Bmercado%2Bdos%2Bmedicamentos%2BSilomat%25C2%25AE%2Be%2BSilomat%25C2%25AE%2BPlus.pdf/6530895c-7a60-4e90-a7dd-e9bd3220a5a0>
65. World Health Organization. Regulatory matters Safety of medicines. *WHO Pharm Newsl.* 2007;
66. Balbani APS. Cough: neurophysiology, methods of research, pharmacological therapy and phonoaudiology. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2012;
67. Agency EM. Clobutinol [Internet]. European Medicines Agency (EMA). 2007. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/clobutinol>
68. Scaglione F, Petrini O. Mucoactive Agents in the Therapy of Upper Respiratory Airways Infections: Fair to Describe Them Just as Mucoactive? *Clin Med Insights Ear, Nose Throat.* 2019;

69. Kantar A, Klimek L, Cazan D, Sperl A, Sent U, Mesquita M. An overview of efficacy and safety of ambroxol for the treatment of acute and chronic respiratory diseases with a special regard to children. *Multidiscip Respir Med*. 2020;
70. European Medicines Agency. Assessment report INN: ambroxol and bromhexine. 2015;44(January). Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Ambroxol_and_bromhexine_31/Position_provided_by_CMDh/WC500184106.pdf
71. Mallet P, Mourdi N, Dubus J-C, Bavoux F, Boyer-Gervoise M-J, Jean-Pastor M-J, et al. Respiratory Paradoxical Adverse Drug Reactions Associated with Acetylcysteine and Carbocysteine Systemic Use in Paediatric Patients: A National Survey. *PLoS One*. 2011;
72. Isbister GK, Prior F, Kilham HA. Restricting cough and cold medicines in children. *J Paediatr Child Health*. 2012;48(2):91–8.
73. NICE. Respiratory tract infections – antibiotic prescribing. Prescribing of antibiotics for self-limiting respiratory tract infections in adults and children in primary care. NICE Clin Guidel 69. 2008;69(July):1–240.
74. Agency EM. *Hederae heliis folium* [Internet]. European Medicines Agency (EMA). Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/hederae-heliciis-folium>
75. Coordenação de Medicamentos Fitoterápicos e Dinamizados (COFID). Orientação sobre produtos que contenham como ativo *Hedera helix* para uso em menores de dois anos de idade [Internet]. ANVISA. 2014. Available from: <http://antigo.anvisa.gov.br/documents/33836/2501251/Orientação+sobre+produtos+a+base+de+Hedera+helix.pdf/a2ee02f6-32db-4774-81c9-99e705f93922>
76. Agency EM. *Primulae radix* [Internet]. European Medicines Agency (EMA). Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/primulae-radix>
77. Agency EM. *Thymi herba* [Internet]. European Medicines Agency (EMA). Available

from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/thymi-herba>

78. Agency EM. Pelargonii radix [Internet]. European Medicines Agency (EMA). Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/pelargonii-radix>
79. Lemos ICS, De Araújo Delmondes G, Ferreira Dos Santos AD, Santos ES, De Oliveira DR, De Figueiredo PRL, et al. Ethnobiological survey of plants and animals used for the treatment of acute respiratory infections in children of a traditional community in the municipality of barbalha, cearÁ, Brazil. African J Tradit Complement Altern Med. 2016;13(4):166–75.
80. (ANVISA) AN de VS. Formulário de Fitoterápicos Farmacopeia Brasileira. 2011;1º Edição.
81. (ANVISA) ANa de VS. Formulário de Fitoterápicos Farmacopeia Brasileira - Primeiro Suplemento. 2018;1º edição.
82. Galato D, da Silva WB, de Melo AC, Frade JCQPF. Curso online: prescrição farmacêutica no manejo de problemas de saúde autolimitados: módulo 2: unidade 3: documentação do processo de atendimento e da prescrição farmacêutica. Brasília; 2015. 60 p.
83. Souza TT de, Silva WB da, Mesquita AR. Curso online: prescrição farmacêutica no manejo de problemas de saúde autolimitados: módulo 2: unidade 2: habilidades de comunicação do farmacêutico. Cons Fed Farmácia [Internet]. 2015;30. Available from: <https://www.cff.org.br/pagina.php?id=778&>
84. Correr CJ, Reis WCT. Manual 4. Revisão da medicação. 1st ed. Practice E, editor. Curitiba; 2016. 108 p.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

É espantoso e preocupante perceber que um problema de saúde tão comum, possui uma gama enorme de possibilidades terapêuticas, sendo farmacológicas ou não, que não possuem estudos de boa qualidade e evidências claras para fazer qualquer recomendação.

Nesse sentido, percebe-se a importância de diretrizes clínicas baseadas em evidências de boa qualidade, que atualizam e auxiliam os profissionais de saúde na tomada de decisão para o tratamento de seus pacientes, para que hajam resultados terapêuticos mais assertivos e menores riscos de danos à saúde causados por medicamentos desnecessários.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. De R, Ronsoni M. “Avaliação dos protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas do Ministério da Saúde segundo método AGREE II (Appraisal of Guidelines for Reserach and Evaluation)” por [Internet]. 2013 [cited 2020 Jul 3]. Available from: <https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/24527/1/510.pdf>
2. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Diretrizes Clínicas. Brasília; 2016.
3. Wannmacher L. Condutas Baseadas em Evidências sobre Medicamentos Utilizados em Atenção Primária à Saúde. Uso Racion Medicam temas selecionados Série A Normas e Manuais Técnicos. 2010;1–7.
4. Collins JC, Moles RJ. Management of Respiratory Disorders and the Pharmacist’s Role: Cough, Colds, and Sore Throats and Allergies (Including Eyes). *Encycl Pharm Pract Clin Pharm*. 2019;282–91.
5. Agree C. Instrumento para avaliação de diretrizes clínicas. 2009;
6. Brasil. Diretrizes metodológicas: ferramentas para adaptação de diretrizes clínicas. Ministério da Saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 108 p.
7. Saúde BM da. Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE - manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. Vol. 33, Assistência Infermieristica e Ricerca. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.

**ANEXO A: INSTRUMENTO PARA AVALIAÇÃO DE DIRETRIZES CLÍNICAS –
AGREE II**

[https://www.agreetrust.org/wp-
content/uploads/2013/06/AGREE_II_Brazilian_Portuguese.pdf](https://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2013/06/AGREE_II_Brazilian_Portuguese.pdf)