UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: PNEUMOLOGIA

TOSSE CRÔNICA: ANÁLISE DA SIMULTANEIDADE ENTRE OS PRINCIPAIS FATORES CAUSAIS

Maria Carolina Maciel de Azevedo Gouveia

Orientadores: Prof. Dr. Bruno Carlos Palombini
Prof. Dr. José da Silva Moreira

Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Medicina: Pneumologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Doutor em Medicina

Porto Alegre

Livros Grátis

http://www.livrosgratis.com.br

Milhares de livros grátis para download.

2005

G719t **Gouveia, Maria Carolina Maciel de Azevedo**

Tosse crônica: análise da simultaneidade entre os principais fatores causais / Maria Carolina Maciel de Azevedo Gouveia; orients. Bruno Carlos Palombini, José da Silva Moreira. UFRGS, 2005.

xi,73f.; fig.; tab.;

Tese (Doutorado) Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Curso de Pós-Graduação em Medicina. Área de concentração: Pneumologia.

1. Asma brônquica. 2. Tosse crônica. 3. Patologias rinossinusais. 4. Tosse variante – asma. 5. Refluxo gastro-esofágico – doença. I. Palombini, Bruno Carlos. II. Moreira, José da Silva. III. Título.

C.D.D. 6l6.238

Ruth B.F. Oliveira/Biblioitecária
CRB10/501

Ao Carlo e à Valentina, pelo amor, pela paciência, por estarem ao meu lado em todos os momentos.

Aos meus pais, por acreditarem em mim. Sem eles, essa conquista não seria possível.

Agradecimento especial

Ao meu mestre **Dr. Bruno Carlos Palombini**, pelo seu exemplo como médico e seu sentimento de humanidade. Por ter me dado a oportunidade de descobrir em mim a inquietude da pesquisa.

Ao meu professor **Dr. José da Silva Moreira**, pelo incentivo incansável e por ter tornado possível a realização desse trabalho.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer a todos que direta ou indiretamente contribuíram para a elaboração dessa tese, em especial:

- Ao **Alan Birck**, pela amizade, pelas idéias e pelo auxílio na coleta de dados.

- À acadêmica **Ângela Piccoli Ziegler**, pela disponibilidade e pelo auxílio na organização dos dados.

- Ao **Dr. Nelson Porto**, pela sua mente brilhante e sua ciência autêntica.

- Às secretárias **Cristine Garcia** e **Janaína Silva**, pelo apoio fundamental no dia-a-dia e pelo carinho.

- Ao **Marco Aurélio da Silva**, secretário do Curso de Pós-Graduação, pela paciência e pela seriedade profissional.

- À **Dra. Elisabeth Araújo**, pelo exemplo profissional e pelo entusiasmo científico.

- À **Daniela Benzano**, pela precisa análise estatística, pela simplicidade de pessoa.

- À **Dra. Denusa Wiltgen**, pelo estímulo positivo e pelo auxílio no trabalho.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS VIII
LISTA DE TABELAS IX
LISTA DE ABREVIATURAS X
RESUMO XI
ABSTRACT XII

1. INTRODUÇÃO…….1
TOSSE CRÔNICA…….....1
PATOLOGIAS RINOSSINUSAIS.....6
ASMA BRÔNQUICA E TOSSE VARIANTE DE ASMA.....8
DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO.....12
OUTRAS CAUSAS.....15
-Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) – bronquite crônica e enfisema pulmonar.....15
-Bronquiectasias.....19
-Tosse induzida por inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA).....21
-Coqueluche.....21
-Bronquite eosinofílica.....22
-Tosse pós-infecciosa.....22
OUTRAS CAUSAS RARAS DE TOSSE CRÔNICA, COM Rx TÓRAX NORMAL.....22

ASSOCIAÇÕES ENTRE AS PRINCIPAIS CAUSAS DE TOSSE CRÔNICA.....24

-**Doenças rinossinusais e asma**.....24

-**Doença do refluxo gastroesofágico e asma**.....26

JUSTIFICATIVA.....31

2. OBJETIVOS.....33
3. PACIENTES E MÉTODOS.....33

Critérios Diagnósticos.....35

4. RESULTADOS.....39
5. DISCUSSÃO.....44
6. CONCLUSÕES.....54
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....55
8. ANEXOS.....68

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Gráfico representando a frequência (em percentagens) das três principais causas de tosse crônica em crianças, adultos não-fumantes e idosos.....10

Figura 2 – Fluxograma na realização da espirometria e do TBP nos pacientes com tosse crônica.....36

Figura 3 – Outras causas de tosse crônica.....39

Figura 4 – Prevalência do número de causas de tosse entre os pacientes com GPN, asma e DRGE.....40

Figura 5 – Prevalência das causas isoladas de tosse crônica dentre os portadores de asma, GPN e DRGE.....41

Figura 6 – Prevalência da simultaneidade de causas de tosse crônica entre os portadores de GPN, asma e DRGE.....41

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Prevalência das causas de tosse crônica e da simultaneidade entre elas, nas séries estudadas (%).....6
Tabela 2 - Estadiamento da DPOC (I Consenso Brasileiro de DPOC, 2000).....17
Tabela 3 – Classificação da DPOC pela gravidade (*GOLD, 2001*).....18
Tabela 4 – Complicações da tosse.....32
Tabela 5 –Descrição do exames realizados em freqüência absoluta.....34

Tabela 6 – Características dos pacientes com tosse crônica.....35
Tabela 7 – Resultados anormais da fibrobroncoscopia.....37
Tabela 8 - Causas de GPN nos pacientes com tosse crônica.....41
Tabela 9 – Freqüência relativa dos achados da rinoscopia.....42
Tabela 10 – Tratamento dos 114 pacientes.....42
Tabela 11 – Prevalência de GPN e DRGE em pacientes com e sem asma.....43
Tabela 12 – Prevalência de asma e DRGE em pacientes com e sem GPN.....43
Tabela 13 – Prevalência de asma e GPN em pacientes com e sem DRGE.....43
Tabela 14–Prevalência de causas simultâneas nas séries de tosse crônica em adultos.....46
Tabela 15 – Freqüência (%) da resistência dos microorganismos mais prevalentes nos pacientes com rinossinusite crônica.....51

Tabela 16 – Acurácia dos exames realizados para investigação de tosse crônica nas séries de Irwin e Smyrnios.....51
Tabela 17 – Acurácia dos exames realizados para investigação de tosse crônica na série de Palombini.....52

LISTA DE ABREVIATURAS

ACCP= American College of Chest Physicians
BD = broncodilatador
CVF = capacidade vital forçada
DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica
DRGE = doença do refluxo gastroesofágico
IECA = inibidores da enzima conversora da angiotensina
EEI = esfíncter esofágico inferior
GPN = gotejamento pós-nasal
HIV = vírus da imunodeficiência humana
HRB = hiperreatividade brônquica
IgE = imunoglobulina E
PCR = reação em cadeia de polimerase
PFE = pico de fluxo expiratório
REED = raio-X contrastado de esôfago-estômago-duodeno
RGE = refluxo gastro-esofágico
Rx = raio-X

SPN = seios paranasais

TBP = teste de broncoprovocação

TC = tomografia computadorizada

VEF1 = volume expiratório forçado do primeiro segundo

RESUMO

A tosse crônica é definida quando persiste por um período de, no mínimo, três semanas. Estudos prévios com indivíduos adultos, imunocompetentes, com Rx de tórax sem lesões pleuro-pulmonares ostensivas, mostraram que as principais causas de tosse crônica (acima de 90,0% dos casos) são gotejamento pós-nasal (GPN), asma e doença do refluxo gastro-esofágico (DRGE). Segundo a literatura, essas causas ocorrem simultaneamente em até 61,0% dos casos. Entretanto, não está estabelecido se há entre elas uma relação de dependência, ou se ocorrem associadas ao acaso. Algumas teorias têm sido postuladas para explicar possíveis mecanismos fisiopatogênicos que justificariam uma associação causal entre GPN e/ou asma e/ou DRGE.

O presente estudo teve como objetivo principal avaliar a força de associação entre GPN, asma e DRGE como causas de tosse crônica em 114 pacientes adultos, imunocompetentes, incluindo tabagistas e ex-tabagistas. Os dados foram coletados nos prontuários dos pacientes, usando-se protocolo já previamente testado na literatura. Os pacientes incluídos no estudo realizaram Rx de tórax; Rx de seios paranasais (SPN) e/ou TC de SPN, e/ou rinoscopia; espirometria e/ou teste de broncoprovocação com carbacol; e

pHmetria esofágica de 24 horas. O diagnóstico foi estabelecido conforme o resultados desses exames.

A presença de GPN e/ou asma e/ou DRGE, como causas de tosse crônica, ocorreu em 113 pacientes (99,0%), nas seguintes frequências: GPN (80,7%), asma (74,6%) e DRGE (52,6%). Bronquiectasias (9,6%), doença pulmonar obstrutiva crônica (5,2%) e tosse induzida por inibidores da enzima conversora de angiotensina (2,6%) foram causas menos freqüentes. Em 81,0% dos casos mostrou-se a presença de causas simultâneas, com 2 causas em 54,0% e três causas em 27,0% dos casos. As causas associadas foram: asma e GPN em 30,0%; asma, GPN e DRGE em 27,0%; GPN e DRGE em 14,0%; e asma e DRGE em 9,6% dos casos.

No presente trabalho, a prevalência de causas simultâneas de tosse crônica foi elevada. Entretanto, a combinação de dois ou mais elementos da tríade – GPN e/ou asma e/ou DRGE – se deu ao acaso, não havendo relação de dependência significativa entre as mesmas (P>0,05).

ABSTRACT

Chronic cough has been defined as persistent cough for over a minimum period of three weeks. In previous studies with immunocompetent adults whose chest X-rays were free of ostensive pleuropulmonary lesions, the main causes for chronic cough (more than 90% of the cases) are postnasal drip (PND), asthma, and gastroesophageal reflux disease (GERD). These causes are simultaneously present in up to 61.0% of the cases. However, it has not yet been established whether there is an actual relation of dependence between them or they occur in random association. Some hypotheses have been put forward in order to explain possible physiopathogenic mechanisms that could justify a causal association between PND and/or asthma and/or GERD.

The present study aimed at evaluating the probability of an causal association between PND, asthma and GERD in 114 adult immunocompetent patients with chronic cough, smokers and former smokers inclusive. Data were collected through a review of the patients' medical records, using a previously tested protocol. The patients who were included in the study had chest X-ray; X-ray of paranasal sinuses (PNS) and/or CT scan of

the PNS; spirometry and/or carbachol inhalation challenge; and 24-h esophageal pH monitoring. Diagnosis was established in accordance with the results of those exams.

PND, asthma and/or GERD were present in 113 patients (99.0%) as causes of chronic cough in the following frequencies: PND (80.7%), asthma (74.6%), and GERD (52.6%). Bronchiectasis (9.6%), chronic obstructive pulmonary disease (5.2%) and cough induced by angiotensin converting enzyme inhibitors (2.6%) were the less frequent causes. In 81.0% of the cases, simultaneous causes were present – two causes in 54.0% and three causes in 27.0% of the cases. The associated causes were asthma and PND (30.0%), asthma, PND and GERD (27.0%), PND and GERD (14.0%), and asthma and GERD (9.6%).

In the present study, a high prevalence could be observed of simultaneous causes for chronic cough. However, the combination of two or more elements of the triad – PND and/or asthma and/or GERD – as a cause of chronic cough occurred randomly, showing no significant relation of dependence between them ($p > 0,05$).

1 - INTRODUÇÃO

Nas últimas duas décadas o estudo do diagnóstico e o tratamento da tosse crônica vêm se modificando radicalmente. Inúmeras publicações sobre o assunto foram elaboradas, tanto em artigos de revistas nacionais e internacionais, assim como em livros - algumas inteiramente destinadas a esse tema[1].

A tosse tem se mostrado como o principal sintoma que motiva a procura de atendimento médico ambulatorial[2,3]. A tosse crônica persistente, de etiologia indeterminada, representa 10,0% a 38,0% dos atendimentos em ambulatório de pneumologia[2,4].

O impacto financeiro provocado pela tosse pode ser avaliado pela estimativa estadunidense de mais de US$ 1 bilhão/ano despendido no tratamento desse sintoma, englobando gastos com uma variedade de medicamentos usados aleatoriamente, sem orientação médica. Provavelmente esta cifra está subestimada, pois não inclui o custo de drogas prescritas para resfriados comuns ou para o tratamento da tosse crônica[2].

O indivíduo sadio raramente tosse. Quando este sintoma é persistente, geralmente reflete alguma condição patológica. As causas da tosse crônica podem ser diagnosticadas, na grande maioria dos casos, quando este sintoma for avaliado de forma sistemática, tanto em adultos quanto em crianças[2,5]. Desde o primeiro trabalho[8] que propôs o uso de um protocolo diagnóstico sistemático para determinar as causas de tosse, a "tríade patogênica da tosse" – gotejamento pós-nasal, asma e doença do refluxo gastro-esofágico - foi identificada como responsável por mais de 90% dos casos. Esse achado repetiu-se em séries publicadas posteriormente[5,7-14].

TOSSE CRÔNICA

A tosse é um importante mecanismo de defesa na remoção de secreções e corpos estranhos do interior da via aérea. Pode ser desencadeada por uma variedade de substâncias

inaladas ou surgir como consequência da irritação mecânica da mucosa da via aérea[4,15,16].

A existência de um centro da tosse distinto no sistema nervoso central é controversa. As fibras aferentes enviam os impulsos primariamente à uma área próxima aos núcleos do trato solitário. Esses impulsos são integrados à uma resposta coordenada no bulbo[2]. O movimento da tosse resulta de um complexo arco reflexo, que inicia pela estimulação de receptores que enviam impulsos, via nervos aferentes (ramos dos nervos vago e glossofaríngeo) ao sistema nervoso central. As vias eferentes transmitem os impulsos a músculos efetores, incluindo diafragma e musculaturas laríngea, intercostal e abdominal, responsáveis pelo componente mecânico do fenômeno da tosse[4,15,16,17]. Os receptores da tosse estão presentes na faringe, na laringe, nos seios paranasais, na árvore traqueobrônquica, nos condutos auditivos, nos tímpanos, na pleura, no estômago, no pericárdio e no diafragma[15,17,18].

Lee e cols.[19] mostraram que o dano inflamatório nas células epiteliais provocou um aumento no reflexo da tosse a fatores endógenos e exógenos. Através de biópsias broncoscópicas, observou-se que o dano epitelial estava associado à infiltração de eosinófilos e linfócitos na parede da via aérea, sugerindo a participação desse mecanismo inflamatório na patogenia da tosse (nesse estudo foram excluídos indivíduos com gotejamento pós-nasal, asma, doença do refluxo gastro-esofágico ou em uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina).

Em trabalho recente, Birring e cols.[20] mostraram que na tosse crônica há um número elevado de mediadores pró-tussígenos nas vias aéreas, como histamina e prostalgandina D2, sugerindo que a ativação dos mastócitos pode estar envolvida na fisiopatogenia da tosse crônica secundária a múltiplas causas. Também existem evidências de que os mastócitos no lavado broncoalveolar de pacientes com tosse crônica são hiperresponsivos a neuropeptídeos, que estimulam a liberação de histamina. Outro estudo[21] mostrou que, além da liberação de mediadores inflamatórios, provavelmente ocorre a sensibilização de terminações nervosas sensoriais, uma vez que a inalação de

mediadores como prostaglandina F2α ou E2 levou a um aumento na sensibilidade do reflexo da tosse à capsaicina. Esse trabalho mostrou, ainda, exacerbação do reflexo da tosse à inalação de capsaicina em indivíduos com doenças respiratórias (tosse variante de asma, doença do refluxo gastro-esofágico e insuficiência cardíaca) quando comparados à indivíduos sadios.

Similarmente, O'Connell e cols.[22] mostraram que em pacientes com tosse crônica, causada por fatores diversos, a sensibilidade da tosse à inalação de capsaicina regrediu após tratamento e resolução do sintoma. Esses achados sugerem que o aumento na sensibilidade das vias do reflexo da tosse é um mecanismo fisiopatológico importante nos pacientes com esse sintoma.

A tosse crônica é definida quando persiste por no mínimo 3 (três) semanas. Para alguns autores, esse período deve ser superior a 8 (oito) semanas[23]. Quando não existem evidências contundentes da causa da tosse, como tuberculose pulmonar, carcinoma brônquico e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) severa, a utilização de um protocolo diagnóstico anatômico permite a identificação da causa em 88% a 100% dos casos; e, com o tratamento específico, há resolução da tosse em aproximadamente 98% dos mesmos [2,3,6,7,24,25]. Na literatura, as séries de pacientes adultos e crianças - imunocompetentes, não-tabagistas, sem lesão ostensiva ao raio-X de tórax, sem uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) e sem exposição a irritantes ambientais - mostraram que as causas mais comuns de tosse crônica são gotejamento pós-nasal (secundário a rinossinusopatias), asma e doença do refluxo gastroesofágico (DRGE)[2,5,10,12,13,15,24,26].

Embora a história e o exame físico constituam a etapa inicial na avaliação dos pacientes com tosse crônica, é improvável que, isoladamente, possam estabelecer o diagnóstico, exceto naqueles que usam IECA, nos quais a tosse, provavelmente, é induzida por este fármaco.

Em 1981, Irwin e cols.[6] propuseram a utilização de um protocolo diagnóstico anatômico para investigação da tosse crônica, baseado na localização dos receptores e dos nervos aferentes do reflexo da tosse. As causas mais prevalentes foram gotejamento

pós-nasal (GPN) (29%), asma brônquica (25%), GPN associado à asma (18%), bronquite crônica (12%) e DRGE (10%). Outras causas (6%) foram sarcoidose, carcinomatose linfática e insuficiência cardíaca esquerda. A tosse foi resolvida em 98% dos casos.

Em 1987, André-Alves[27] estudou 110 pacientes com tosse crônica produtiva e observou que, excluídos os casos de tuberculose, bronquite crônica, carcinoma brônquico e micoses pulmonares, a tosse estava relacionada a rinossinusite em 90% dos pacientes.

Em 1989, Poe e cols.[14] avaliaram 139 pacientes com tosse crônica, tabagistas e não tabagistas, utilizando, inicialmente, o teste de broncoprovocação (TBP) com metacolina e/ou com ar frio. Trinta e nove pacientes (39%) apresentavam hiperreatividade brônquica (HRB). Destes, 30 tinham asma isoladamente e 9 tinham asma associada a outras causas (bronquite crônica, GPN, exposição ocupacional e aspiração como seqüela de acidente vascular cerebral). Nos pacientes com TBP negativo (67%), as causas de tosse foram GPN (27 pacientes), tosse pós-infecciosa (13), bronquite crônica (5), DRGE (5) e outras causas. A causa da tosse não foi estabelecida em 12 pacientes.

Em 1990, Irwin e cols.[7] estudaram 102 pacientes com tosse crônica incluindo indivíduos tabagistas e expostos a irritantes ambientais. As principais causas foram GPN (41%), asma (24%), DRGE (21%), bronquite crônica (5%) e bronquiectasias (4%). Outro achado relevante foi a simultaneidade de causas em 26% dos pacientes. Deste grupo, em 86% dos casos estavam presentes associações variadas entre GPN, asma e DRGE.

Em 1991, Holinger e cols.[28] estudaram 72 crianças (abaixo de 16 anos) com tosse por mais de 4 semanas e Rx de tórax normal. As causas mais comuns da tosse – do nascimento até os 16 anos – foram, tosse variante de asma, sinusite e DRGE. A tosse foi devido a causas simultâneas em 18% dos casos.

Em 1993, Smyrnios e cols.[8] estudaram tosse crônica em 30 indivíduos idosos, com idade média de 70 anos. Gotejamento pós-nasal (63,3%), DRGE (26,6%), asma (23,3%), bronquiectasias (3,3%) e bronquite (3,3%) foram as causas mais comuns. Em 27% dos casos haviam causas simultâneas.

Em 1994, Hoffstein[13] utilizou o protocolo de Irwin e cols.[6] para avaliar 198 pacientes não tabagistas com tosse crônica e estabeleceu o diagnóstico em 91% dos casos.

As causas mais comuns foram (isoladamente ou em combinação) GPN (26%), asma (25%), DRGE (24%), tosse pós-infecciosa (21%) e tosse devido ao uso de IECA (6%).

Em 1995, Smyrnios e cols.[9] estudaram 71 indivíduos com tosse crônica. As causas de tosse foram GPN (40%), asma (24%), DRGE (15%), bronquite aguda e crônica (11%), bronquiectasias (4%) e insuficiência cardíaca esquerda (3%). A tosse foi devida a causas simultâneas em 62% dos casos.

Em 1996, Mello e cols.[12] estudaram 88 pacientes com tosse crônica produtiva e improdutiva e obtiveram resultados semelhantes aos já referidos na literatura. As causas mais comuns foram DRGE (40%), GPN (38%), asma (14%) e bronquiectasias (4%). Foram identificadas causas simultâneas em 59% dos casos. Dentre esses casos, 42% apresentavam 2 causas e 17% apresentavam 3 causas.

Em 1998, Marchesani e cols.[11] analisaram 92 pacientes com tosse crônica, incluindo tabagistas ativos e ex-tabagistas. A prevalência das causas foi: GPN em 56%, bronquite crônica em 18%, asma brônquica em 14% e DRGE em 6% dos casos. Dezessete por cento dos pacientes (17%) tinham causas simultâneas.

Em 1998, McGarvey e cols.[12] estudaram 43 pacientes com tosse crônica não produtiva, não tabagistas, com Rx de tórax e espirometria normais. As causas da tosse foram identificadas em 82,0% dos casos: tosse variante de asma (28,5%), GPN (25,7%) e DRGE (22,8%). Neste estudo, 18,0% dos casos permaneceram sem diagnóstico.

Em 1999, Palombini e cols.[5] estudaram 78 pacientes com tosse crônica e mostraram que em pacientes não tabagistas, com exame radiológico de tórax normal e sem história de uso de IECA, as causas de tosse foram hiperreatividade brônquica (HRB) (58,9%), GPN (57,6%), DRGE (41,1%), bronquiectasias (17,9%) e colapso traqueobrônquico (14,1%). Neste estudo, a tosse foi devida a causas múltiplas em 61,5% dos casos. Os autores criaram o termo "tríade patogênica da tosse crônica" (constituída por GPN, HRB e DRGE) devido a alta prevalência dessas patologias, isoladas ou combinadas.

No ANEXO II descrevem-se os exames complementares realizados, nas diversas séries, para investigação da tosse crônica; a TABELA 1 mostra a prevalência das causas de tosse crônica e a freqüência da simultaneidade entre as mesmas, nas séries descritas.

Segundo o Consenso Internacional sobre o Manejo da Tosse - *ACCP*[2] e o I Consenso Brasileiro sobre Tosse[24], aproximadamente 90% dos pacientes com tosse crônica têm como causa um ou mais componentes da tríade patogênica (GPN, HRB, DRGE) em indivíduos não-fumantes, sem uso de IECA e com Rx de tórax sem lesões ostensivas. Outras causas menos comuns são coqueluche, bronquite eosinofílica, bronquiectasias e tosse pós-infecciosa.

A tosse crônica foi relatada como tendo causas simultâneas em 14% a 61% dos casos. Como as principais causas (GPN, asma e DRGE) são, isoladamente, condições muito comuns, não está claro se sua associação ocorre ao acaso ou se é resultante de mecanismos etiopatogênicos interrelacionados.

Rotineiramente, em indivíduos imunocompetentes, o rendimento da fibrobroncoscopia no diagnóstico da tosse crônica é baixo, particularmente nas situações com Rx de tórax normal[29]. Nesses casos, sua realização deve ser considerada somente após a exclusão das causas mais comuns de tosse[2]. Dados da literatura mostram que a broncoscopia é útil em apenas 2% a 6% dos pacientes. Entretanto, em casos selecionados, a fibrobroncoscopia pode ser de grande valia, como por exemplo, na detecção e remoção de corpos estranhos na via aérea e no diagnóstico de traqueobroncopatia osteocondroplástica, cilindroma, ulceração de corda vocal, tuberculose endobrônquica isolada e carcinoma brônquico[30].

Tabela 1 – Prevalência das causas de tosse crônica e da simultaneidade entre elas, nas séries estudadas (%)[5,6-13,26,28].

REFERÊNCIA		**GPN**	**ASMA**	**DRGE**	**BC**	**BQT**	**CAUSA ÚNICA**	**CAUSAS MÚLTIPLAS**
Irwin	1981	29	25	10	12			18
Irwin	1990	41	24	21	5	4	73	26
Holinger	1991*	24	32	15				

Smyrnios	1993	63,3	23,3	26,6	3,3	3,3	73	27
Milgrom	1993	36	23	50,8				
Hoffstein	1994	26	25	24			86	14
Smyrnios	1995	40	24	15	11	4	38	62
Mello	1996	38	14	40		4	39	59
Marchesani	1998	56	14	11	18		93	17
McGarvey	1998	35	35	18,6			62,8	18,6
Palombini	1999	57,6	58,9	41,1		17,9	38,5	61,5

* crianças de 0 a 16 anos

GPN= gotejamento pós-nasal; **DRGE**= doença do refluxo gastro-esofágico; **BC**= bronquite crônica; **BQT**= bronquiectasias

PATOLOGIAS RINOSSINUSAIS

O gotejamento pós-nasal (GPN) – isolado ou associado a outras condições – é a causa mais comum de tosse crônica; sua prevalência varia entre 8% e 87%. O GPN é caracterizado pela presença de secreção proveniente do trato respiratório superior (TRS) progredindo através da faringe. O GPN causa tosse, provavelmente, através da estimulação química e/ou mecânica de receptores localizados na laringe e/ou faringe, pela drenagem de secreções das cavidades nasais e paranasais para a hipofaringe[1].

A principal condição que leva ao GPN crônico é a rinossinusite bacteriana. Outras causas incluem as rinites, os pólipos nasais e a concha bolhosa com retenção de secreções.

Usualmente, a rinossinusite é uma complicação de infecção viral aguda do TRS e/ou da rinite alérgica. Anormalidades do septo nasal, das conchas nasais e dos complexos óstio-meatais, o uso abusivo de descongestionantes tópicos, hipertrofia de adenóides, polipose nasal, concha bolhosa com retenção de secreções, tumores e presença de corpos estranhos podem acarretar obstrução mecânica dos óstios sinusais, predispondo à rinossinusite[15,31]. A retenção de secreções nos seios paranasais (SPN) pode resultar de: a) edema de mucosa, com redução do óstio paranasal; b) diminuição da atividade

mucociliar, favorecendo a penetração e a proliferação de microorganismos e; c) produção excessiva ou alteração das propriedades físico-químicas do muco. Este acúmulo de secreções facilita a multiplicação de bactérias aeróbicas e anaeróbicas. Quando a rinossinusite é crônica, pode ocorrer um espessamento duradouro da mucosa e formação de cistos e mucoceles[31].

A pneumatização do corneto médio (concha bolhosa) pode ser extensa ao ponto de ocluir todo o espaço compreendido entre o septo nasal e a parede nasal lateral. Sua incidência em pacientes com rinossinusite varia entre 24,0% a 53,6%[32]. Os pólipos rinossinusais são lesões inflamatórias e recidivantes, os quais podem estar associados a asma, intolerância a salicilatos, alergia, rinossinusites, rinossinusite fúngica alérgica, fibrose cística e rinite eosinofílica não-alérgica. Os pólipos podem levar a obstrução das aberturas dos seios etmoidais, dos complexos óstio-meatais e do ducto nasofrontal[33].

Estima-se que cerca de 30% da população assintomática apresente espessamento de mucosa dos SPN. A relevância clínica desse achado depende da presença de obstrução sinusal e da sintomatologia[31].

O diagnóstico das rinossinusopatias baseia-se na anamnese, no exame físico, nos exames de imagem (raio-X e tomografia computadorizada de SPN) e/ou na endoscopia nasal.

O estudo radiológico convencional dos SPN inclui as projeções de Waters ou mento-naso, de Calwell ou fronto-naso, de Hirtz ou submento-vértice e a projeção em perfil [31,34]. O Rx apresenta, isoladamente, baixa especificidade, a qual pode melhorar quando combinada à anamnese e ao exame otorrinolaringológico[23]. A rinossinusite bacteriana freqüentemente está associada a espessamento da mucosa acima de 6mm, a presença de nível hidro-aéreo e a opacificação dos SPN. Na rinossinsusite fúngica visualizam-se opacificação das cavidades, imagens metálicas, áreas de hiperdensidade, destruição das paredes ósseas e imagens em "casca de cebola". Devido a limitações técnicas e a localização dos seios etmoidais e esfenoidais, do recesso frontal, da concha bolhosa e do complexo óstio-meatal, as anormalidades comprometendo estas estruturas podem passar despercebidas à radiologia convencional, sendo melhor estudadas através da tomografia

computadorizada (TC), sendo esta realizada preferencialmente para a avaliação dos SPN, pois distingue melhor a relação entre tecidos moles e estruturas ósseas, possibilitando um diagnóstico mais específico. Exceto nos casos onde há suspeita de lesão vascular tumoral ou complicação intracraniana, ela é realizada sem uso de meio de contraste[31].

A nasofibrolaringoscopia tem utilidade particularmente em pacientes com sintomatologia crônica, na avaliação de alterações anatômicas que levam à obstrução nasal, presença de drenagem de secreções e de outros processos inflamatórios[34].

ASMA BRÔNQUICA E TOSSE VARIANTE DE ASMA

A Organização Mundial de Saúde estima que existam 100 a 150 milhões de asmáticos no mundo e diversos estudos indicam que a freqüência da doença tem aumentado vertiginosamente nas últimas décadas. No Brasil, a asma é responsável por 350.000 internações por ano, representando a quarta causa de hospitalização pelo SUS[35-37].

A asma é uma doença inflamatória crônica caracterizada por hiperresponsividade das vias aéreas inferiores e por limitação ao fluxo aéreo, reversível espontaneamente ou com tratamento. Clinicamente, manifesta-se com episódios recorrentes de sibilância, dispnéia, opressão torácica e tosse, particularmente noturna e pela manhã, ao despertar. A asma é resultante de uma combinação entre fatores genéticos e ambientais que levam ao desenvolvimento e manutenção dos sintomas[37]. A hiperreatividade brônquica é a base fisiopatológica da asma[38].

A atopia é o principal fator de risco identificado para a inflamação crônica das vias aéreas. Os atópicos têm um risco de desenvolver asma 10 a 20 vezes maior do que os não-atópicos. Cerca de 45% das crianças com dermatite atópica no início da vida desenvolverão asma e/ou rinite alérgica numa idade mais avançada[39].

A tosse pode estar associada a outros sintomas respiratórios em indivíduos asmáticos, comumente dispnéia e sibilos. Entretanto, pode apresentar-se cronicamente como único sintoma em até 57% dos pacientes, condição denominada **tosse variante de**

asma[4,6,15,23,40], a qual é caracterizada pela presença de tosse crônica, sem sibilância evidente, em indivíduos com hiperreatividade das vias aéreas e que apresentam melhora com tratamento específico para asma[23,25]. Johnson e cols.[40] revisaram 15 trabalhos da literatura, mostrando uma prevalência de tosse variante de asma em 57% dos adultos[6] e em 39% das crianças[28], embora as populações estudadas tenham sido selecionadas em centros terciários, e portanto, podendo não ser inteiramente representativas da realidade. Usualmente a tosse é por longo tempo (de semanas a até anos), improdutiva; predomina a noite, e pode ser induzida por exercícios, inalação de ar frio, e infecções de vias aéreas superiores. Os adultos e, principalmente, as crianças com tosse variante de asma podem apresentar sibilância em algum período da vida após o diagnóstico inicial, enquanto outros, podem apresentar regressão completa dos sintomas[40]. Todokoro e cols.[41] acompanharam 52 crianças com diagnóstico de tosse variante de asma por 3 anos e observaram evolução para asma clássica em 54% dos casos.

A asma é uma causa comum de tosse crônica em todas as faixas etárias (FIGURA 1). É a principal causa em crianças de todas as idades[28,40,42], a segunda maior causa em adultos[6,7,40] e a terceira em idosos[8].

Os achados histopatológicos da asma durante as crises e nos momentos de estabilização da doença são semelhantes, variando em sua intensidade. Observam-se alterações do epitélio brônquico, alterações na composição do muco e aumento do conteúdo de proteínas plasmáticas exsudadas durante as exacerbações, o que modifica a reologia do muco, formando tampões e levando à broncoestase.

Nos asmáticos, as alterações estruturais na parede brônquica levam ao remodelamento da mesma, constituído por alterações do depósito/degradação de componentes da matriz extracelular, aumento da membrana basal por deposição de imunoglobulinas, colágeno e fibronectina, neovascularização da submucosa, hipertrofia e hiperplasia do músculo liso, hiperplasia de glândulas mucosas e de células caliciformes, aumento no número de células musculares brônquicas, e outras alterações do epitélio brônquico, como produção de fatores do crescimento para fibroblastos, estimulação da fibrogênese por descamação e regeneração epitelial e, metaplasia mucóide. Adicionalmente,

a contração da musculatura lisa contribui para a magnitude da obstrução da luz brônquica. As células musculares lisas também participam do fenômeno inflamatório por secretarem citocinas e expressarem moléculas de adesão, facilitando o trânsito de células inflamatórias pelo brônquio[43,44].

Figura 1 - Gráfico representando a frequência relativa das três principais causas de tosse crônica em crianças, adultos e idosos[6,8,42].

GPN = gotejamento pós-nasal; DRGE = doença do refluxo gastro-esofágico

A repercussão clínica do remodelamento das vias aéreas é uma limitação irreversível ao fluxo aéreo, observada principalmente nos casos de asma grave ou de longa duração. A função pulmonar, representada principalmente pelo declínio do volume expiratório forçado do primeiro segundo (VEF1), vai decrescendo de forma mais acentuada do que a prevista fisiologicamente[44].

Na maioria dos pacientes com asma existem evidências pessoais e/ou familiares de atopia (dermatite, rinoconjuntivite e asma), as quais podem se alternar ou ocorrer simultaneamente, tendo como principal mecanismo fisiopatológico o aumento na produção

de IgE em resposta a antígenos comuns. Os mastócitos e eosinófilos contribuem decisivamente para a resposta alérgica por produzirem mediadores inflamatórios e citocinas, especialmente histamina, prostaglandinas e leucotrienos[39].

Na espirometria, os achados compatíveis com asma são: **a)** redução da capacidade vital forçada (CVF), numa proporção menor do que a redução do VEF1; **b)** redução do VEF1 abaixo de 80% do previsto; **c)** redução da relação VEF1/CVF abaixo de 75% em adultos e de 86% em crianças; **d)** aumento da capacidade pulmonar total (CPT) por hiperdistenção pulmonar; **e)** redução no (fluxo expiratório forçado) $FEF_{25-75\%}$, mesmo com CVF e VEF1 normais; **f)** oscilações do pico de fluxo expiratório durante o dia; **g)** resposta ao broncodilatador positiva: aumento no VEF1 em 200ml ou 7% em relação ao basal após administração de β2-adrenérgico de curta duração. A limitação ao fluxo aéreo sem resposta ao broncodilatador, em teste isolado, não deve ser interpretada como obstrução irreversível das vias aéreas[37,45].

O teste de broncoprovocação (TBP) é indispensável no diagnóstico de tosse variante de asma, pois confirma a presença de hiperreatividade brônquica (HRB) em pacientes com espirometria normal e que não apresentam dispnéia ou sibilância. Nessas condições, o TBP é positivo, o que é representado por uma queda no VEF1 igual ou superior a 20% do seu valor basal. A realização do TBP ao exercício é fundamental na suspeita de asma induzida por exercício, confirmada por uma queda do VEF1 acima de 10% a 15% em relação ao basal[37,45]. Embora a positividade no TBP indique o diagnóstico de HRB, pode também estar presente em outras situações, como DPOC e sarcoidose, além de ocorrer em 5% a 8% de indivíduos normais. O TBP tem um valor preditivo positivo de 60%, porém seu valor preditivo negativo é de 100% no diagnóstico de asma, portanto, deve ser interpretado conforme os dados clínicos[4,34,46].

O Rx de tórax é útil, principalmente, para excluir outras condições, como pneumotórax, atelectasia e pneumonia[45]. Os achados radiológicos que podem ser observados na asma são aumento da CPT, redução do volume residual durante expiração máxima, infiltração ao longo de feixes bronco-vasculares e espessamento de paredes brônquicas.

A DRGE e a rinossinusite crônica são os principais fatores intrínsecos que levam à asma de difícil controle. Entre os desencadeantes extrínsecos, destacam-se tabagismo, alérgenos ambientais, terapia sub-máxima e má adesão ao tratamento[46].

DOENÇA DO REFLUXO GASTRO-ESOFÁGICO

A anatomia e a fisiologia do trato aerodigestivo compõem um dos sistemas mais complexos e integrados do organismo. Com suas posições definidas, ainda na infância, os tratos respiratório e digestivo irão cruzar-se na faringe supra-laríngea, o que implica que a oclusão laríngea deverá ocorrer constantemente e de maneira coordenada durante a deglutição, a fim de evitar a entrada de material deglutido para a laringe. Entretanto, a interssecção dessas vias favorece tal aspiração e a presença de qualquer anormalidade anatômica ou de disfunção neurológica pode comprometer esse funcionamento inerentemente "de risco"[47].

O refluxo gastroesofágico (RGE), de conteúdo ácido ou alcalino, é um fenômeno fisiológico que ocorre em indivíduos sadios, particularmente no período pós-prandial. Quando excessivo, caracteriza uma condição patológica – a DRGE. A acidificação excessiva do esôfago distal é o achado clínico mais comum da DRGE[48].

O RGE pode alcançar a região supraesofágica, afetando a nasofaringe, a cavidade nasal, os seios paranasais, a cavidade oral, o vestíbulo laríngeo, as cordas vocais, a traquéia e os pulmões. O comprometimento dessas estruturas contíguas produz manifestações extra-esofágicas, através de dois mecanismos fisiopatológicos possíveis[47]: a) contato direto do conteúdo ácido na mucosa, levando a uma reação inflamatória ou; b) evento reflexo entre o esôfago e o pulmão mediado pelo nervo vago[49,50].

A DRGE pode ser sugerida pela presença de sintomas clássicos como dispepsia, pirose ou queimação em 50% a 75% dos casos[34]. Os sintomas atípicos potencialmente relacionados ao RGE são tosse crônica, engasgos, rouquidão, dores ou queimação na faringe, afonia, pigarro, dor torácica e abdominal, halitose, otalgia e o achado de erosões

dentárias[23]. A DRGE foi encontrada em 70% a 80% de pacientes que apresentavam faringite crônica inexplicável, tosse crônica e sensação de "globus". Em crianças, é apontado ainda como causa de otite média recorrente e de apnéia do recém-nascido[51]. As potenciais complicações extra-esofágicas da DRGE estão descritas no ANEXO III [50]. A prevalência de DRGE clinicamente "silenciosa", definida pelo seu achado na pHmetria esofágica, varia entre 29% e 62% [52].

O RGE tem sido implicado como causa de tosse. Os mecanismos considerados nessa associação são[23,49,53]:

- aspiração de conteúdo refluído volumoso, resultando em síndromes pulmonares aspirativas (pneumonias recorrentes, abscesso pulmonar, bronquiectasias, pneumonites); usualmente há hipotonicidade do esfíncter esofageano inferior (EEI) e comprometimento da motilidade e do clareamento do esôfago;

- microaspiração a partir do esôfago proximal resultando em tosse, inflamação da laringe, com ou sem inflamação brônquica; tosse e rouquidão são as manifestações predominantes;

- mecanismos reflexos esôfago-traqueo-brônquicos, desencadeados pela resposta do esôfago distal à presença de conteúdo gástrico – implicados em pacientes com asma e tosse persistente;

- ciclo auto-perpetuante entre tosse e RGE: a tosse de qualquer etiologia poderia precipitar o refluxo, através de mecanismos ainda não elucidados[2]. Acredita-se que a tosse crônica possa ocasionar um relaxamento transitório do EEI e/ou um relaxamento associado à deglutição, acompanhados de aumento na pressão transdiafragmática, favorecendo o RGE.

Entretanto, existem controvérsias sobre a associação de tosse crônica e DRGE, uma vez que ambas são condições muito prevalentes e poderiam ocorrer simultaneamente por uma casualidade. Uma revisão sistemática de oito estudos controlados e randomizados [54] em adultos com tosse crônica e DRGE, cuja intervenção foi o tratamento para DRGE, mostrou que as evidências são insuficientes para concluir, definitivamente, que o tratamento com inibidor da bomba de prótons resolva a tosse. Os efeitos benéficos foram

observados apenas em sub-análises, com pequeno impacto. Alguns estudos que utilizaram a tosse como medida de desfecho mostraram, ainda, uma grande influência da intervenção com placebo. Todavia, inúmeras revisões e consensos defendem a realização de prova terapêutica para DRGE, por 3 a 6 meses, em pacientes adultos e crianças com tosse crônica improdutiva não-específica[54].

O exame considerado padrão-ouro para o diagnóstico de DRGE é a pHmetria esofágica de 24 horas[55]. Os valores preditivos positivo e negativo da pHmetria para o diagnóstico de DRGE são, respectivamente, 89% e 100%[23]. Esse exame permite determinar a extensão da exposição do esôfago ao ácido, documentar a correlação temporal entre sintomas clínicos e eventos de refluxo e avaliar a eficácia do tratamento vigente[34]. Na pHmetria esofágica que utiliza dois eletrodos, o esôfago distal é avaliado por eletrodo colocado 5 cm acima da borda superior do EEI (definido pela manometria esofágica) e o eletrodo do esôfago proximal fica situado 15 cm acima do eletrodo distal.

Entretanto, a pHmetria esofágica não detecta episódios de refluxo não-ácido (1/3 dos episódios em pacientes com DRGE), o qual pode estar igualmente implicado na patogênese da tosse. Além disso, a prevalência de pacientes com refluxo misto (ácido e alcalino) é alta, o que dificulta a avaliação do impacto do refluxo alcalino isolado[25,48]. Quando a realização da pHmetria não for possível, as alternativas são, a realização de teste terapêutico empírico com terapia anti-refluxo[23,25] e/ou a realização de Rx contrastado de esôfago, estômago e duodeno (REED), o qual apresenta baixa sensibilidade e baixa especificidade na avaliação da tosse crônica[25].

A esofagoscopia e o exame anátomo-patológico podem ser úteis, especialmente na avaliação de complicações decorrentes do RGE, como esofagite, estenose péptica ou epitélio de Barret[48]. Entretanto, mesmo que seus resultados sejam normais, não se pode excluir a presença de DRGE[34].

A laringoscopia direta pode detectar achados indiretos sugestivos de DRGE como edema, enantema, hipertrofia, espessamento da mucosa e granulomas de contato em cordas vocais, aritenóides e em espaços interaritenóideo e retrocricoídeo[34].

OUTRAS CAUSAS

Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) - bronquite crônica e enfisema pulmonar

A DPOC é uma entidade clínica caracterizada pela obstrução crônica ao fluxo aéreo, de progressão lenta e irreversível. Os dois componentes principais dessa condição são a bronquite crônica e o enfisema pulmonar, quase sempre associados[56]. O diagnóstico da DPOC deve ser considerado em qualquer paciente com tosse, expectoração ou dispnéia e/ou história de exposição aos fatores de risco da doença[57]. De maneira geral, uma história de tabagismo de pelo menos 20 anos, com consumo mínimo de 20 cigarros/dia, é virtualmente essencial para o diagnóstico[58].

Atualmente, a DPOC é a quarta causa de morte no mundo[57]. No Brasil, não se conhece com exatidão a prevalência de DPOC, porém, a estimativa calculada a partir da população de tabagistas é de 5% [56].

A bronquite crônica é definida pela presença de tosse com expectoração na maioria dos dias, em um período de no mínimo três meses por ano, por pelo menos dois anos consecutivos, excluídas outras causas de expectoração crônica[56]. A inalação de agentes irritativos, especialmente a fumaça do tabaco, é o principal fator de risco para o seu desenvolvimento. Nas séries de Irwin e cols.[6,7] de pacientes com tosse crônica, os portadores de bronquite crônica, que procuraram atendimento médico devido à tosse, praticamente tiveram o sintoma resolvido com a suspensão do tabagismo. Wynder e cols.[59] mostraram resolução ou regressão significativa da tosse em 94% a 100% dos

pacientes após supressão do tabagismo; em 54% dos casos a melhora ocorreu dentro de 4 semanas.

O enfisema pulmonar é definido anatomicamente pelo alargamento anormal e permanente dos espaços aéreos distais ao bronquíolo terminal, acompanhado de destruição de suas paredes, sem evidências de fibrose. A obstrução ao fluxo aéreo é decorrente da perda de retração elástica do tecido pulmonar associada à perda dos pontos de fixação das vias aéreas terminais aos alvéolos, com conseqüente colapso expiratório dos mesmos(56).

Em sua patogênese, a DPOC é caracterizada por uma inflamação crônica das vias aéreas, do parênquima e da vasculatura pulmonar, decorrente da exposição a partículas e gases nocivos inalados. As células envolvidas são macrófagos, linfócitos-T e neutrófilos os quais, quando ativados, liberam inúmeros mediadores (leucotrieno B4, interleucina 8, fator de necrose tumoral e outros) que lesam as estruturas pulmonares e/ou sustentam uma inflamação neutrofílica. A inflamação crônica da via aérea leva ao espessamento da parede brônquica, a hiperssecreção de muco, ao comprometimento da depuração mucociliar e a alterações na pequena via aérea. A fumaça do cigarro, além de desencadear essa cascata inflamatória, pode lesar diretamente o pulmão. Nas vias aéreas de pequeno calibre (bronquíolos com diâmetro interno abaixo de 2 mm) a inflamação crônica leva a repetidos ciclos de lesão e recuperação da parede da via aérea, resultando no remodelamento estrutural da mesma, com um aumento do conteúdo de colágeno e formação de tecido cicatricial, promovendo estreitamento e obstrução fixa ao fluxo aéreo(56,57).

Nos pacientes com enfisema pulmonar, há destruição progressiva do parênquima pulmonar, através da dilatação e destruição dos bronquíolos respiratórios e, na doença avançada, com comprometimento simultâneo do leito capilar pulmonar. O mecanismo responsabilizado levando a esse processo é um desequilíbrio entre proteinases e anti-proteinases endógenas do pulmão, secundário à ação de células inflamatórias expostas a agente externo (cigarro) ou à alterações genéticas (deficiência de α1-antitripsina)(56).

Os fatores de risco para o desenvolvimento da DPOC são: a) do hospedeiro: genéticos (deficiência de α1-antitripsina), hiperresponsividade das vias aéreas, alterações no crescimento pulmonar durante a gestação e baixo peso ao nascimento; b) ambientais:

tabagismo, poeiras e produtos químicos ocupacionais, poluição do ar intra e extra-domiciliar (fumaça da combustão da lenha), exposições e infecções graves na infância. Os indivíduos tabagistas possuem maior prevalência de anormalidades da função pulmonar, maior prevalência de sintomas respiratórios, declínio anual mais acelerado do VEF1 e maior mortalidade por DPOC, quando comparados aos não fumantes. Entre os pacientes tabagistas, 15% irá desenvolver DPOC, o que sugere a participação de fatores genéticos[56,57]. A cessação do tabagismo é a única medida efetiva – e com melhor custo-efetividade – para reduzir o risco de desenvolvimento da DPOC e interromper sua progressão. A exposição passiva à fumaça do cigarro também pode levar à sintomas respiratórios e DPOC devido ao impacto acumulado de partículas e gases inalados[57].

A tosse crônica e a expectoração geralmente precedem o desenvolvimento da obstrução ao fluxo aéreo por muitos anos, embora nem todos os indivíduos com estes sintomas desenvolvam DPOC[24,57]. A tosse ocorre de modo intermitente nos estágios iniciais da doença. Com a progressão, passa a manifestar-se diariamente, predominando pela manhã[57,58]. Power e cols.[60] estudaram pacientes com DPOC estável e registraram que 85% da tosse ocorreu no período de vigília, sendo incomum sua ocorrência durante o sono. A correlação entre tosse crônica e tabagismo é dose-dependente[23]. Na DPOC, a presença de dispnéia está associada a prognóstico pior, a maior incapacidade laborativa e ao maior declínio progressivo da função pulmonar[56].

A alteração fisiológica típica da DPOC é a limitação ao fluxo aéreo expiratório, caracterizada funcionalmente por valores abaixo do previsto no VEF1 e da relação VEF1/CVF. A gravidade da obstrução é classificada conforme os valores da relação VEF1/CVF e do VEF1 pós-broncodilatador. Pelo I Consenso Brasileiro de DPOC[56], a percentagem normal da relação VEF1/CVF é ≥90% do previsto (TABELA 2). No Relatório dos Estudos para DPOC da OMS (*GOLD)*[57], a percentagem normal desta relação é ≥ 70% (TABELA 3).

Tabela 2 - Estadiamento da DPOC (I Consenso Brasileiro de DPOC, 2000)[56]

ESTÁGIO	VEF1	SaO2	HIPERCAPNIA	DISPNÉIA / INCAPACIDADE*
I: LEVE	>60% (VEF1/CVF < 90%)	> 88%	NÃO	**NÃO**
II: MODERADA	VEF1 entre 40-60%	>88%	NÃO	**NÃO**
III: GRAVE	< 40%	≤88% (ou >88% com VEF1< 40%)	NÃO	**NÃO**
IV: MUITO GRAVE	Qualquer valor, geralmente < 40%	≤88% (ou >88% com dispnéia incapacitante)	SIM / NÃO* *	SIM/ NÃO ***

* incapacidade de sustentação e higiene pessoais

** pode ser NÃO, se a dispnéia for incapacitante

*** pode ser NÃO, se houver hipercapnia

DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; SaO2= saturação de oxigênio; VEF1= volume expiratório forçado do primeiro segundo; CVF= capacidade vital forçada

Tabela 3 – Classificação da DPOC pela gravidade (*GOLD, 2001*)(57)

ESTÁGIO	CARACTERÍSTICAS
0: Em risco	- Espirometria normal - Sintomas crônicos: tosse, expectoração
I: DPOC leve	- VEF1/CVF < 70% - VEF1 ≥ 80% previsto - com ou sem sintomas crônicos (tosse, expectoração)
II: DPOC moderada	- VEF1/CVF < 70% - 30% ≤ VEF1 <80% previsto (IIA: 50% ≤ VEF1 < 80% previsto) (IIB: 30% ≤ VEF1 < 50% previsto) - com ou sem sintomas crônicos (tosse, expectoração); geralmente progressão dos sintomas e início da dispnéia aos esforços; ocorrência de exacerbações
III: DPOC grave	- VEF1/CVF < 70% - VEF1 < 30% previsto ou presença de insuficiência respiratória*, ou sinais clínicos de insuficiência cardíaca direita; qualidade de vida bastante comprometida; maior mortalidade durante exacerbações

* Insuficiência respiratória: PaO2 < 60 mmHg, com ou sem PaCO2 > 50 mmHg (ao nível do mar)

DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; VEF1= volume expiratório forçado do primeiro segundo; CVF= capacidade vital forçada

O Rx de tórax é fundamental para a exclusão de outras bronco-pneumopatias. As alterações radiológicas que podem estar presentes no enfisema pulmonar são aumento do diâmetro ântero-posterior, tórax "em tonel", aumento dos espaços intercostais, horizontalização das costelas, hipertransparência retroesternal, retificação das cúpulas diafragmáticas, ângulos costofrênicos obtusos, bolhas, diminuição das excursões diafragmáticas, atenuação da periferia vascular, dilatação da artéria pulmonar, diminuição abrupta dos vasos e coração "em gota". Na bronquite crônica, observam-se espessamento das paredes brônquicas e aumento da vasculatura pulmonar. Em pacientes com Rx de tórax normal, a TC de tórax de alta resolução pode detectar enfisema pulmonar, áreas de alçaponamento de ar na pequena via aérea e bolhas(56).

As exacerbações da DPOC são a maior causa de hospitalização e de morbidade nessa doença. Cursam com agravamento da dispnéia, aumento da tosse, aumento do volume e/ou da purulência da expectoração, e acentuação dos sibilos. Estudos indicam que as exacerbações provavelmente contribuem para a deterioração da função pulmonar a longo prazo. As infecções respiratórias, mais freqüentemente as bacterianas, são as principais causas de exacerbação(61).

Bronquiectasias

As bronquiectasias são caracterizadas pela dilatação permanente dos brônquios, o que, potencialmente, leva à complicações como infecções respiratórias recorrentes, tosse produtiva crônica, dispnéia e hemoptise(62). Freqüentemente ocupa entre o quarto e o quinto lugar entre as causas de tosse crônica(5,7,9,10,25).

A tosse é um sintoma cardinal de bronquiectasias, com expectoração purulenta e geralmente modificada por alterações posturais; usualmente, inicia-se na infância ou na juventude. A hemoptise pode ocorrer com maior freqüência durante um surto infeccioso, conseqüente à vascularização extensa das paredes dos brônquios dilatados. Dispnéia e sibilância podem ocorrer em 75% dos pacientes. No exame físico a ausculta mostra, quase

sempre, estertores crepitantes localizados ou difusos, mesmo na ausência de infecção respiratória ativa, e há hipocratismo digital em 25% a 30% dos casos [23,62,63].

As bronquiectasias podem ser focais (acometimento de um lobo ou um segmento pulmonar) ou difusas, as quais envolvem grande parte de ambos os pulmões e freqüentemente são acompanhadas de outras doenças sinuso-pulmonares, como rinossinusite e asma. As causas de bronquiectasias são[62,63]:

a) Infecções: bactérias (pseudomonas, haemophilus), coqueluche, *Staphylococcus aureus, Mycobacterium avium*, *Mycobacterium tuberculosis*, aspergilose bronco-pulmonar alérgica, vírus (adenovírus, influenza, HIV). Condições congênitas como, discinesia ciliar primária, deficiência de α1-antitripsina, fibrose cística, sequestração pulmonar, síndrome de Marfan e traqueobroncomegalia, predispõem à infecções de repetição e à alterações morfológicas das vias aéreas, favorecendo o desenvolvimento de bronquiectasias.

c) Imunodeficiência: primária (hipogamaglobulinemia) ou secundária (neoplasias, quimioterapia, tratamento imunossupressor).

d) Seqüelas de inalação tóxica ou aspiração: inalação de cloro, *overdose* de heroína, aspiração de corpo estranho.

e) Doenças reumáticas: artrite reumatóide, lupus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjögren, policondrite recorrente.

f) Outras: doenças intestinais inflamatórias (retocolite ulcerativa ou doença de Crohn), síndrome de Young.

As causas predominantes de bronquiectasias são episódios de bronquiolite (ou bronquite) na infância, durante surto de infecção viral ou bacteriana, que precede a instalação das dilatações. Com a obliteração sustentada das pequenas vias aéreas laterais, a pressão inspiratória se redistribui, atuando principalmente sobre as paredes das vias aéreas maiores, não ocluídas, as quais se dilatam. A perpetuação do processo inflamatório, a reparação e a fibrose tornam as dilatações permanentes[63].

O diagnóstico das bronquiectasias é estabelecido pela história clínica, pelo Rx de tórax e pela tomografia computadorizada (TC) de tórax[24]. A TC de tórax de alta

resolução tem papel fundamental no diagnóstico em determinar a presença e a extensão das bronquiectasias, além de ser decisiva para a escolha terapêutica[62,63].

As bronquiectasias são classificadas conforme os achados radiológicos. Podem ser cilíndricas ou tubulares, quando há dilatação brônquica grosseiramente uniforme, terminando abruptamente junto à superfície pleural; varicosas, quando apresentam tamanho e forma irregulares, constrições focais ao longo da via aérea dilatada causadas por defeitos na parede brônquica e geralmente com dilatação terminal; e saculares ou císticas, quando há dilatação progressiva da via aérea, a qual termina em grandes cistos, sáculos ou em aspecto de "cacho de uva", sendo usualmente a forma mais severa de bronquiectasias[62].

Os objetivos do tratamento são controle dos sintomas, tratamento da condição subjacente, prevenção de complicações, redução da resposta inflamatória e melhora na qualidade de vida. A antibioticoterapia freqüente e a fisioterapia respiratória, especialmente drenagem postural, são essenciais para o manejo clínico. Nos casos de bronquiectasias localizadas e severas deve-se considerar a ressecção cirúrgica das mesmas. O transplante pulmonar pode estar indicado em pacientes com quadro grave de bronquiectasias bilaterais e extensas, e portadores de cor pulmonale[62,63].

Tosse induzida inibidores da enzima conversora da angiotensina (*IECA*)

Dos pacientes que usam IECA, 10,0% a 15,0% apresentam tosse seca[23,64]. A tosse não é dose-dependente[4] e ela usualmente inicia entre 1 semana e 6 meses de tratamento[65]. Todos os fármacos IECA de uso clínico podem provocar tosse[2,4].

O mecanismo preciso da tosse induzida por esse medicamento não está elucidado. Provavelmente, pela inibição da ECA, ocorre o acúmulo de mediadores inflamatórios ou pró-inflamatórios na via aérea (bradicininas, substância P e/ou prostaglandinas), os quais aumentam a sensibilidade do reflexo da tosse em indivíduos susceptíveis[2,22,64].

Usualmente a tosse desaparece nos primeiros 4 dias após suspensão do medicamento[65], embora possa levar meses para desaparecer, assim como, persistir em pequeno número de casos[23].

Coqueluche (Pertussis)

A coqueluche é uma doença aguda do trato respiratório causada pela *Bordetella pertussis*, caracterizada por tosse progressiva, recorrente e paroxística[66]. Dados publicados sugerem que a coqueluche é causa de tosse persistente em adultos em 21 % a 26% dos casos[24,67], podendo perdurar por vários meses[66]. Yaari e cols.[66] estudaram pacientes com coqueluche, previamente imunizados, e registraram a presença de tosse, com duração média de 4 semanas, em todos os casos. Apesar da imunização obrigatória contra pertussis na infância, a doença não foi erradicada e um aumento em sua incidência tem sido reportado nas últimas duas décadas. Nas populações vacinadas, os adultos são as principais fontes de transmissão da coqueluche, podendo apresentar-se oligossintomáticos[66,67].

Os métodos diagnósticos para coqueluche são: cultura de secreção em *swab* de nasofaringe, fluorescência direta da secreção de nasofaringe, exames sorológicos (ELISA) e reação em cadeia de polimerase (PCR) para *B. pertussis*. A antibioticoterapia em adultos é controversa, sendo a eritromicina a droga de escolha. O início do tratamento após 3 semanas não modifica o curso natural da doença, nem previne sua disseminação[66,67].

Bronquite eosinofílica

A bronquite eosinofílica é descrita como causa de tosse crônica em 10% a 15% dos casos. Caracteriza-se por inflamação das vias aéreas, semelhante à asma, porém sem a presença de obstrução reversível ao fluxo aéreo ou de hiperreatividade brônquica. Devido a similaridade do padrão inflamatório da via aérea[68] e pela semelhante resposta ao uso de corticóides inalatórios, tem-se sugerido que a bronquite eosinofílica possa ser uma forma

leve de asma[69]. A contagem de eosinófilos acima de 3% no exame de escarro, tem sido sugerida como um indicador de bronquite eosinofílica[23,25], embora esse achado seja observado também na asma e em alguns pacientes com DPOC [69].

O tratamento para bronquite eosinofílica é com corticóides inalatórios[23,24,34,68]. Park e cols.[69] mostraram melhora da tosse em 100% dos pacientes após 4 meses de uso inalatório de budesonida ou fluticasona.

A recente identificação da bronquite eosinofílica como causa de tosse crônica e a melhora na sua evolução com a instituição do tratamento específico, justificam, atualmente, a inclusão da pesquisa de eosinófilos no escarro na investigação de tosse crônica[68].

Tosse pós-infecciosa

A tosse crônica pós-infecciosa é um diagnóstico de exclusão, sendo reportada em 11% a 25% dos casos. É caracterizada por alguns autores como uma tosse que persiste por mais de 3 semanas após um processo infeccioso agudo do trato respiratório superior e/ou inferior, sem anormalidades detectadas no Rx de tórax. Usualmente, a tosse desaparece espontaneamente em 4 semanas, embora corticóides e medicamentos anti-tussígenos possam ser utilizados[4].

OUTRAS CAUSAS RARAS DE TOSSE CRÔNICA, COM RX DE TÓRAX NORMAL

- Singamose da via aérea: a singamose é uma doença rara, causada pelo *Syngamus laryngeus,* um verme nematódeo, que pode estar presente no trato respiratório de algumas aves e alguns mamíferos[70,71]. Há predominância em regiões tropicais e sub-tropicais e existe pouco mais de uma centena de casos descritos em humanos. O homem é um hospedeiro acidental desse parasita e sua contaminação ocorre, provavelmente, por ingestão de comida crua, principalmente vegetais, ou água contaminados. Os parasitas alcançam a

faringe e, por razões desconhecidas, migram para laringe, traquéia ou brônquios. A tosse é improdutiva, paroxística e pode ser severa. Hemoptise, disfonia discreta e asma também foram descritos. Os pacientes podem referir a sensação de que tem "algo se movendo na garganta". O diagnóstico é confirmado por fibrolaringoscopia ou fibrobroncoscopia, as quais evidenciam um casal de parasitas sobre a mucosa. Foram descritos achados de vermes e ovos no escarro, na secreção traqueal e nas fezes[70,71,72,73]. O tratamento efetivo é a remoção dos vermes com uma pinça, através da endoscopia respiratória. A expulsão dos parasitas também pode ocorrer espontaneamente durante um episódio de tosse severa, com resolução total dos sintomas[73].

- Cistos brônquicos mediastinais: os cistos mediastinais podem localizar-se em qualquer porção do mediastino, porém são mais freqüentes junto à carina traqueal ou aos brônquios de grande calibre. Costumam ser solitários, e podem tornar-se volumosos provocando sintomas como dispnéia aos esforços, estridor e tosse persistente. Particularmente em crianças e lactentes, a obstrução da via aérea superior pode simular diversas condições, como asma, anel vascular, estenose brônquica ou traqueal, aspiração de corpo estranho ou bronquiolite[74].

- Tosse psicogênica: mais comum em crianças, com um som característico que se assemelha à "latido ou grasnido", geralmente atribuído ao "hábito de tossir" [4]. Em adultos, esse tipo de tosse deve ser considerada após a exclusão de outras causas orgânicas. O tratamento é baseado na psicoterapia[25].

- Patologias do ouvido: a irritação do ramo auricular do nervo vagal (nervo de Arnold) estimula a tosse. Esse reflexo pode estar presente em 2/3 dos pacientes e pode ser desencadeado pela palpação da parede póstero-inferior do meato acústico externo, por impactação de cerúmen, pela presença de corpo estranho no conduto auditivo, por instilação de líquido no ouvido e pela presença de pêlo sobre a membrana timpânica[23,75].

- Há relatos de casos isolados de tosse crônica em adultos por: síndrome do nevo bolhoso azul (*Blue rubber bleb nevus*) com envolvimento endobrônquico, pleural e do parênquima pulmonar[76]; tiroidite[77]; histiocitose das células de Langerhans em paciente tabagista[78]; e distrofia muscular óculo-faríngea[79].

ASSOCIAÇÕES ENTRE PRINCIPAIS CAUSAS DE TOSSE CRÔNICA

Doenças rinossinusais e asma

A associação entre as rinossinusites e outras afecções do trato respiratório superior (TRS) com a asma é bastante conhecida, embora não esteja determinado o mecanismo exato da mesma. Se há entre elas uma relação de causa e efeito ou, se são resultado de um evento patogênico que compromete toda a via aérea, é ainda controverso[80]. É possível que rinite e asma co-existam em um indivíduo atópico, geneticamente predisposto[81]. Irvin[38], em experimentos com animais, mostrou que a hiperreatividade brônquica (HRB) inespecífica foi desencadeada pela ativação de um reflexo faringobrônquico. Bucca e cols.[80] demonstraram melhora na hiperreatividade extra-torácica e brônquica após tratamento da exacerbação de sinusite crônica.

A rinite ocorre em mais de 75% dos pacientes com asma[81]. Trinta e um por cento dos asmáticos apresentam alguma anormalidade ao Rx de SPN[46]. Em portadores de rinossinusite e pólipos nasais, os estudos mostraram infiltrado inflamatório eosinofílico de características semelhantes às descritas na asma brônquica, sugerindo patogênese semelhante. A provocação nasal ou brônquica com alérgenos gera uma cascata de eventos similares, principalmente ativação de mastócitos com conseqüente liberação de mediadores inflamatórios, respostas alérgicas imediata e tardia, e recrutamento de células inflamatórias para o sítio da provocação, com predomínio de eosinófilos[82].

Corren e cols.[83], estudando portadores de asma e rinite, documentaram que o tratamento da rinite alérgica com corticóide tópico nasal reduziu as exacerbações sazonais

da asma. Em outro estudo, Corren e cols.[84] detectaram aumento da reatividade brônquica em asmáticos após provocação nasal, sem a ocorrência de obstrução ao fluxo aéreo. Noureddine e cols.[85] demonstraram que após provocação nasal com antígeno, em pacientes com asma, a administração de anti-histamínico impediu a redução da função pulmonar. Tsao e cols.[86] demonstraram melhora significativa na HRB de crianças com asma leve após tratamento da sinusite crônica.

Inúmeros mecanismos têm sido postulados para explicar essa associação (18,55,81,82,86-88):

1) A reabsorção no trato respiratório inferior de muco e mediadores quimiotáticos, provenientes do TRS, levaria à hiperreatividade, inflamação das vias aéreas e aumento da resistência ao fluxo aéreo. Entretanto, ainda não foi comprovado que a quantidade de secreção que chega aos brônquios, proveniente das vias aéreas superiores, é suficiente para gerar exacerbações da asma. Huxley e cols.[89] instilaram material radioativo na nasofaringe de voluntários sadios, à noite, e constataram, na manhã seguinte, aspiração do material para os pulmões em 45% desses indivíduos. No entanto, Bardin e cols.[90], ao injetar material radioativo em seios maxilares de indivíduos com rinossinusite crônica, não detectaram a aspiração do mesmo para os pulmões num período de 24 horas. Em estudo com animais portadores de sinusite induzida, mostrou-se que ao impedir a passagem de secreção pós-nasal, preveniu-se o desenvolvimento de HRB[38].

2) Nas rinossinusopatias, o edema e a retenção de secreções levam à obstrução nasal, e a consequente inalação de ar frio, seco e não filtrado pela boca, provoca agressões na mucosa brônquica[88]. A respiração somente será eficiente se a função nasal estiver íntegra, pois o nariz exerce papel crucial no fluxo, na resistência, no aquecimento e na umidificação do ar inspirado[91].

3) Os estímulos inflamatórios na mucosa nasal, sinusal ou faríngea ativariam "reflexos rinossinusobrônquicos", via aferente pelo nervo trigêmeo e via eferente pelo sistema nervoso parassimpático, com consequente broncoespasmo(90).

4) A absorção sanguínea de mediadores inflamatórios da mucosa nasal propagaria a inflamação via hematogênica, com repercussões na mucosa sinusal, na mucosa das vias aéreas inferiores e na musculatura lisa brônquica. Além disso, a liberação de citocinas resultaria em recrutamento de células inflamatórias no local e também à distância, em outros locais, com processo semelhante. Há indícios de que a inflamação alérgica da mucosa respiratória pode acarretar eventos inflamatórios sistêmicos(82).

Doença do refluxo gastroesofágico e asma

A prevalência de doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) na população em geral é aproximadamente 5% a 10%, tanto em crianças como em adultos. Entretanto, em indivíduos asmáticos, essa prevalência aumenta para 34% a 89% (55). A variabilidade dessa prevalência é, provavelmente, devido ao uso de diferentes critérios para os diagnósticos de asma e DRGE.

É proposto que a DRGE está particularmente relacionada à asma de difícil controle(52). Entretanto, ainda não foi estabelecido se há uma relação de dependência entre essas condições. Tanto o refluxo como a aspiração de conteúdo gástrico podem, por si só, produzir sintomas respiratórios que mimetizem asma, superdimensionando o diagnóstico da mesma com base em sintomas inespecíficos, os quais podem ser secundários apenas ao RGE(55).

Em um estudo randomizado e controlado em asmáticos, Larrain e cols.(92) compararam tratamento cirúrgico e medicamentoso (com cimetidina) para DRGE *versus* placebo e mostraram, ao final de 6 anos, que 50% dos pacientes tratados cirurgicamente melhoraram dos sintomas de asma, comparado a 5% do grupo que recebeu placebo.

Em uma revisão de 12 estudos não controlados[93], envolvendo indivíduos asmáticos (302 adultos e, 75 crianças e adolescentes) submetidos à cirurgia anti-refluxo, a média de pacientes que tiveram melhora ou completa remissão dos sintomas respiratórios foi de 81% (66%-100%). Embora esses estudos não tenham registrado dados objetivos da função pulmonar antes e após a cirurgia, o impacto na melhora dos sintomas não pode ser ignorado, sugerindo uma forte participação da DRGE na asma.

Harding e cols.[94] mostraram correlação entre sintomas respiratórios e episódios de refluxo (79%), sugerindo que estes podem ser potenciais desencadeantes de exacerbações respiratórias nos indivíduos com asma. Ribeiro[49] avaliou a prevalência de DRGE por pHmetria esofágica de 24 horas em pacientes asmáticos, encontrando maior severidade na DRGE nesse grupo, em relação aos pacientes sem asma, portadores de tosse crônica.

Entretanto, Leggett e cols.[52] realizaram pHmetria esofágica de 24 horas em pacientes com asma de difícil controle e não encontraram diferenças na prevalência de DRGE entre os grupos de asmáticos responsivos ao tratamento e os resistentes ao tratamento (os quais persistiam dependentes de altas doses de corticóide inalatório associado a β2 de longa duração, requerendo uso regular de corticóide sistêmico ou, no mínimo, 2 cursos no último ano, a despeito da prescrição de anti-leucotrienos ou teofilina). Nesse estudo, a identificação e o tratamento clínico para DRGE não contribuíram para a melhora da asma.

Algumas hipóteses têm sido consideradas para explicar a falência da terapia medicamentosa de supressão ácida em pacientes com complicações respiratórias potencialmente relacionadas a DRGE: a) Os mecanismos de secreção ácida não são totalmente suprimidos com as doses terapêuticas usuais; b) Há registros de pacientes não-responsivos à terapia de supressão ácida com inibidor da bomba de prótons; c) O dano tecidual se perpetua após o insulto inicial e; d) Há participação de conteúdo bilioso no material refluído, não controlado com o tratamento de supressão ácida[50].

Inúmeras teorias são postuladas na tentativa de explicar uma relação de dependência entre asma e DRGE. Primeiramente, serão mencionadas as teorias que justificariam a DRGE desencadeando e/ou exacerbando a asma:

1) "Teoria do refluxo" – a microaspiração de material refluído para a via aérea, através da epiglote, levaria à inflamação da via aérea e sintomas respiratórios. A aspiração é uma causa estabelecida de pneumonias recorrentes em humanos[51].

Mays e cols.[95] realizaram REED em pacientes com asma severa e mostraram a presença de hérnia de hiato em 64% e de RGE em 46% nesses pacientes, comparados à 19% e 5%, respectivamente, no grupo controle.

Jack e cols.[96] monitorizaram o pH esofágico e o pH traqueal em asmáticos graves e observaram que quando o episódio de RGE associou-se a uma queda no pH traqueal, houve uma redução de 84 L/min no pico expiratório. Nos episódios de RGE sem alteração no pH traqueal, o decréscimo funcional foi menor, de 8 L/min, sugerindo que a obstrução ao fluxo aéreo é maior quando há aspiração de conteúdo digestivo. Tuchman e cols.[97] reforçaram essa teoria ao avaliar o impacto da infusão de ácido na traquéia e no esôfago de gatos. Os autores mostraram que a acidificação traqueal induziu maior aumento nas pressões inspiratória e expiratória, e na resistência pulmonar total, em comparação com as alterações induzidas pela acidificação do esôfago. Além disso, mostraram que o aumento na resistência pulmonar total secundário à infusão traqueal foi abolido após vagotomia cervical bilateral, sugerindo que essa resposta é mediada pelo nervo vago.

2) "Teoria do reflexo" - broncoconstrição reflexa vagal[46,55,93]

A acidificação do esôfago desencadearia broncoconstrição e/ou aumentaria a reatividade brônquica, através de um reflexo mediado pelo nervo vago. Postula-se que esse reflexo "esôfago-brônquico" está presente em todos os indivíduos e pode ser um mecanismo protetor no qual a broncoconstrição diminui a exposição do pulmão ao conteúdo gástrico. Os asmáticos com refluxo podem apresentar uma exacerbação desse reflexo vagal[51] devido à uma anormalidade no tônus parassimpático da via aérea. Outra hipótese é que a acidificação intraesofágica induz uma resposta pulmonar vagal resultando em broncoconstrição permanente, além de desencadear uma cascata inflamatória na via aérea, contribuindo para a broncoconstrição[98]. A resposta broncoconstritora à

acidificação esofágica foi abolida através de pré-tratamento com anestésico tópico (inibiria a via aferente do reflexo) e após o uso de anti-ácido no esôfago, dados que argumentam a favor da teoria "reflexa"[51].

Gastal e cols.[99] mostraram que a exposição do esôfago distal ao conteúdo ácido foi mais prevalente em pacientes com tosse crônica (50%) e asma (44%). Por outro lado, a exposição do esôfago proximal ao conteúdo ácido foi significativamente mais alta em pacientes com dor torácica (44%) do que em pacientes com asma (24%) ou com tosse crônica (11%). Em outro trabalho, Ing e cols.[100] mostraram que 82% dos pacientes asmáticos com pHmetria demonstrando refluxo distal, obtiveram boa ou excelente melhora dos sintomas respiratórios após tratamento anti-refluxo.

Schan e cols.[98] tentaram reforçar a teoria reflexa mediada pelo nervo vago mostrando queda no pico de fluxo expiratório após infusão ácida no esôfago de pacientes portadores de asma, asma e DRGE, DRGE isolada e indivíduos normais.

A seguir, serão abordados os possíveis mecanismos pelos quais a asma desencadearia e/ou agravaria o RGE:

1) Usualmente, o gradiente de pressão entre o estômago e a porção distal do esôfago é de 4 a 5 mmHg, e as pressões do EEI (10 a 35 mmHg) habitualmente são suficientes para contrabalançar essa diferença. No entanto, em asmáticos os pulmões estão hiperinsuflados com rebaixamento do diafragma e conseqüente aumento na exposição do esôfago inferior às pressões intratorácicas negativas, que podem ser muito significativas, especialmente durante as crises de asma com aumento do esforço respiratório. A pressão positiva intra-abdominal e a pressão negativa intra-torácica induzem a uma elevação da pressão intra-abdominal, o que predispõe o RGE[46,49].

2) A depressão diafragmática, secundária à broncoconstrição e à hiperinsuflação, pode comprometer significativamente as pressões ao nível do EEI, pois o diafragma crural contribui para a tonicidade desse esfíncter[46,49].

3) Algumas drogas anti-asmáticas, como a teofilina, agentes anti-colinérgicos e β2-agonistas relaxam o tônus do EEI, através de sua ação sobre a musculatura lisa[46,49,55,101]. Entretanto, Harding e cols.[94] não encontraram diferenças na exposição ácida ou no número de episódios de RGE entre pacientes que recebiam teofilina via oral e os que recebiam placebo. Os corticóides sistêmicos também têm sido postulados como precipitadores de RGE[53].

4) A tosse, muito comum em asmáticos, pode provocar RGE por um mecanismo ainda não elucidado, possivelmente pelo relaxamento do EEI e aumento da pressão transdiafragmática[46].

5) A broncoconstrição pode desencadear um reflexo vagal resultando em hipotensão do EEI. Embriologicamente, o esôfago e a árvore brônquica têm origens endodérmicas comuns, portanto, devem partilhar a inervação autonômica vagal[46].

Ruigómez e cols.[101] investigaram a relação temporal entre asma e DRGE em uma mesma população. Mostraram que, num período de três anos, pacientes com um primeiro diagnóstico de asma apresentaram maior risco de ter diagnóstico subseqüente de DRGE, quando comparados àqueles sem asma. Inversamente, os pacientes com diagnóstico inicial de DRGE não apresentaram risco significativo de um posterior diagnóstico de asma, quando comparados com não-portadores de DRGE. Esses resultados sugerem que, a alteração na fisiologia respiratória de pacientes com asma pode promover RGE. Por outro lado, não reforçam a hipótese da DRGE predispor à asma; possivelmente, a DRGE pode desencadear crises de asma em pacientes já doentes. Nesse estudo, um dado passível de questionamento foi o fato de que os diagnósticos de DRGE e de asma foram realizados conforme o julgamento clínico de médicos generalistas, sem uma padronização.

Estudos mais recentes têm demonstrado associação entre DRGE e rejeição (aguda e crônica) após transplante de pulmão, através de múltiplos mecanismos [102,103]. O refluxo ácido desencadeia broncoespasmo, aumento da reatividade brônquica e edema na via aérea. Adicionalmente à a microaspiração, o comprometimento da tosse e da depuração mucociliar após o transplante exacerbam a disfunção pulmonar. Portanto, a DRGE levaria a uma inflamação de brônquios e bronquíolos, aguda e cronicamente, o que resultaria em declínio progressivo da função pulmonar [102].

Inúmeros fatores podem explicar a ocorrência de DRGE em pacientes transplantados de pulmão, como: dados sugerem alta prevalência de DRGE antes do transplante em pacientes com determinadas pneumopatias intersticiais em estágios avançados, como fibrose cística; pode ocorrer lesão do nervo vagal durante o transplante, o que acarretaria dismotilidade esofageana e maior lentidão no esvaziamento gástrico; tem sido descrita ocorrência de paraefeitos gastro-intestinais pelo uso de agentes imunossupressores pós-transplante, como, ciclosporina ou prednisona [102,104].

Justificativa

A ocorrência de tosse crônica na população é maior do que qualquer outro sintoma respiratório[3]. Não obstante o fato de ser um alerta para uma doença subjacente, a tosse crônica tem também implicações sociais e econômicas. Suas consequências podem comprometer a qualidade de vida por conflitos nas relações familiares (cônjuge não consegue dormir, familiares não conseguem assistir televisão), interferência em compromissos sociais, dificuldade de concentração e precipitação de estresse, além das repercussões orgânicas, como incontinência urinária (e eventualmente, fecal), sensação de exaustão, dores músculo-esqueléticas, sudorese, irritação da laringe, formação de hérnias incisionais pós-operatórias, distúrbios do sono, precipitação de refluxo gastro-esofágico, vômitos, síncope, diaforese, fratura de costelas, pneumotórax, pneumomediastino e ruptura dos músculos reto-abdominais[8,42] – TABELA 4.

Em um estudo que comparou graus de pontuação na qualidade de vida de indivíduos com tosse crônica e indivíduos sadios, French e cols.[105] demonstraram que a tosse crônica acarretou disfunções psíquicas e físicas, comprometendo atividades habituais diárias como deambulação, interação social, ato de dormir e trabalhar, interferindo na administração doméstica da casa, recreação e outras atividades de lazer. Mostraram, ainda, que após o tratamento bem sucedido da tosse, os indivíduos apresentavam melhora em sua qualidade de vida, retornando praticamente às pontuações normais. Em outro estudo, mostrou-se que as mulheres procuram atendimento médico devido a tosse com maior freqüência e têm maior comprometimento de sua qualidade de vida do que os homens[106].

As principais causas de tosse crônica, asma, DRGE e rinossinusite, são afecções muito prevalentes; portanto, a relação entre as mesmas pode representar apenas associações ao acaso, entre entidades comuns. Entretanto, vários mecanismos têm sido sugeridos na tentativa de entender essa associação como uma relação de dependência, ainda que não estabelecida concretamente[107]. Os estudos já publicados não analisaram a magnitude da associação entre as 3 causas. O presente trabalho propõe um maior entendimento dessa simultaneidade e pode indicar, na prática clínica, a necessidade de seguir a investigação diagnóstica em um paciente com tosse crônica, mesmo após a identificação de uma causa.

Tabela 4 – Complicações da tosse[2]

Cardiovasculares	Hipotensão arterial
	Perda de consciência
	Ruptura de veias subconjuntivais, nasais e anais
	Mal funcionamento de cateteres intravasculares
	Bradiarritmias, taquiarritmias
Neurológicas	Síncope da tosse
	Cefaléia
	Embolia cerebral gasosa
	Rinorréia liquórica
	Radiculopatia cervical aguda
	Disfunção de shunts átrio-ventriculares
	Convulsões
	Choque devido a dissecção de artéria vertebral

Gastrointestinais	Eventos de RGE
	Hidrotórax na diálise peritoneal
	Mal funcionamento de gastrostomia
	Ruptura esplênica
	Hérnia inguinal
Genitourinárias	Inversão da bexiga através da uretra
	Incontinência urinária
Músculo-esqueléticas	De elevações assintomáticas da CPK à ruptura de músculos retoabdominais
	Fratura de costelas
Respiratórias	Risco potencial de pneumatose intestinal, pneumomediastino, pneumoperitôneo, pneumotórax, enfisema subcutâneo
	Trauma laríngeo
	Trauma taqueobrônquico (ex., bronquite, ruptura brônquica)
	Exacerbações de asma
	Herniação pulmonar pelo espaço intercostal
Miscelânea	Petéquia e púrpura
	Deiscência de feridas operatórias
	Sintomas constitucionais
	Alterações no estilo de vida
	Rouquidão, tonturas
	Temor de doença grave
	Comprometimento da qualidade de vida

RGE = refluxo gastro-esofágico; CPK = creatinofosfoquinase

2- OBJETIVOS

1) Analisar as causas de tosse crônica em pacientes adultos imunocompetentes tabagistas, ex-tabagistas e não tabagistas, excluindo aqueles com lesão ostensiva ao Rx de tórax;

2) Quantificar a ocorrência da tríade patogênica da tosse crônica: gotejamento pós-nasal (GPN), asma e doença do refluxo gastro-esofágico (DRGE) nesses pacientes;

3) Avaliar a relação de dependência entre os elementos da tríade patogênica como causa de tosse crônica nesses pacientes.

3 - PACIENTES E MÉTODOS

DELINEAMENTO DO ESTUDO

Estudo de corte transversal.

AMOSTRA

De janeiro de 1994 a setembro de 1999 foram estudados retrospectivamente 114 pacientes adultos com tosse crônica atendidos no Centro de Estudos da Tosse do Pavilhão Pereira Filho (Santa Casa de Porto Alegre), com detalhada análise de seus prontuários.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Indivíduos adultos imunocompetentes com tosse há pelo menos três (3) semanas, com evolução conhecida após o tratamento, e que tivessem realizado os seguintes exames:

a) Raio-X convencional de tórax: sem evidência de lesões pleuro-pulmonares ostensivas;
b) Raio-X convencional e/ou tomografia computadorizada (TC) de seios paranasais e/ou rinoscopia;
c) Espirometria simples e/ou teste de broncoprovocação com carbacol;
d) pHmetria esofágica de 24 horas e/ou Rx constrastado de esôfago, estômago, duodeno (REED);
e) Fibrobroncoscopia;
f) TC de tórax.

A TABELA 5 descreve a frequência absoluta dos exames realizados na série.

Tabela 5 –Descrição do exames realizados em freqüência absoluta (n=114)

EXAME	FREQUÊNCIA

Rx de tórax	114
TC de tórax	33
Rx de SPN	39
TC de SPN	100
Rinoscopia	41
Espirometria	59
TBP com carbacol	89
pHmetria esofágica*	101
REED	2
Fibrobroncoscopia	49

Rx= raio X; TC= tomografia computadorizada; SPN= seios paranasais; TBP= teste de broncoprovocação; REED= Rx contrastado de esôfago, estômago e duodeno.

*pHmetria esofágica de 24 hs

Dos 114 pacientes adultos com tosse crônica (ANEXO I), 33 eram homens (28,9%) e 81 eram mulheres (71,1%). A média de idade foi de 55 anos (DP ± 13,6). No grupo, 78,1% eram não fumantes, 15,8% eram ex-fumantes e 6,1% eram fumantes ativos. Entre fumantes e ex-fumantes (25 pacientes), a média (±DP) do tempo de tabagismo foi de 30±13 anos e, da quantidade de cigarros, foi de 20±11 cigarros/dia. As características dos 114 pacientes estudados estão descritas na TABELA 6. A duração da tosse teve a mediana de 5,5 anos e a amplitude inter-quartil de 1,3 a 11,7 anos.

Tabela 6 – Características dos pacientes com tosse crônica* (n=114)

		N	%	MÉDIA ±DP	MEDIANA (AIQ)
Sexo	Feminino**	81	71,1		
	Masculino	33	28,9		
Idade (anos)				55 (13,6)	
Hábito tabágico	Não fumantes	89	78,1		
	Ex-fumantes	18	15,8		
	Fumantes ativo	7	6,1		

Duração da tosse (anos)					5,5 (1,3-11,7)

DP= desvio padrão; AIQ= amplitude interquartil

*Variáveis qualitativas apresentadas em freqüência absoluta e frequência relativa percentual. Variáveis quantitativas simétricas apresentadas com média ±DP e assimétricas com mediana e amplitude interquartil (P_{25} a P_{75});

** Houve diferença significativamente estatística entre o número de pacientes do sexo feminino e masculino.

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

Os critérios de diagnóstico para as causas da tosse crônica basearam-se no protocolo sistemático de investigação em adultos proposto por Irwin[6], fundamentando-se nos resultados dos exames complementares efetuados. O protocolo é, atualmente, recomendado por consensos nacionais e internacionais[2,24] – ANEXO IV.

O Rx convencional de tórax foi realizado nas incidências póstero-anterior e perfil, com o paciente em posição ortostática, em capacidade pulmonar total, e distância foco-filme de 1,70 m. Os casos com sinais evidentes de lesão pulmonar, pleural ou mediastinal ao exame radiográfico simples foram excluídos do estudo.

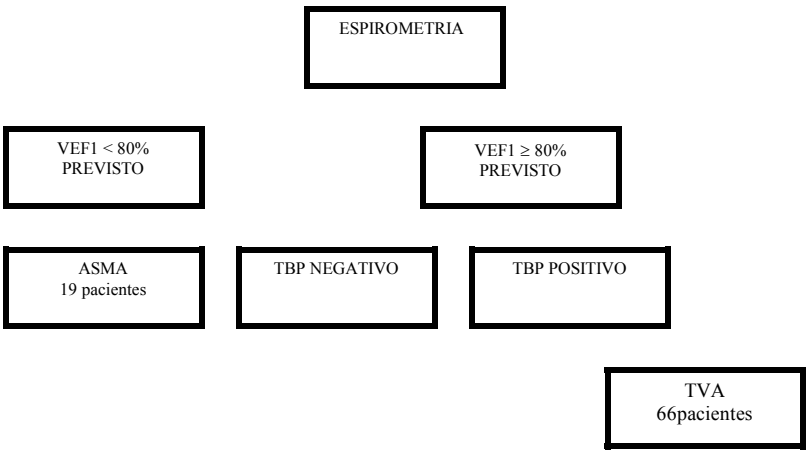
Na avaliação das cavidades sinusais, foram registrados os resultados dos radiogramas convencionais - nas incidências mento-naso-placa (Waters), fronto-naso-placa (Caldwell), vista de base (Hirtz) e perfil do rinofaringe em decúbito dorsal – e da tomografia computadorizada, nos planos coronal e axial. Da série, 39 pacientes fizeram Rx de SPN, e 100 fizeram TC de SPN. Os achados compatíveis com rinossinusopatias, nos exames de imagem, foram: opacificação total ou parcial de uma ou mais cavidades paranasais, com ou sem nível hidro-aéreo; espessamento mucoso isolado em cavidades paranasais; presença de cisto e/ou pólipos em qualquer localização da via aérea superior; obliteração dos complexos óstio-meatais; presença de concha bolhosa com retenção de secreções e; hipertrofia ou atrofia das conchas nasais.

A rinoscopia foi realizada em 41 pacientes. Foram registrados o aspecto da mucosa nasal, das conchas nasais, do septo nasal e das adenóides, além da presença de pólipos nasais e, de secreção nasal e/ou pós-nasal.

A espirometria foi realizada em 59 pacientes. A média do VEF1 foi de 2,49 litros (DP ± 0,9) e 93,0% do previsto (DP±27). A média da CVF foi de 3,06 litros (DP±1,09) e

95% do previsto (DP±24). A média do ìndice de Tiffenau (VEF1/CVF) foi de 99,5%. O grupo de pacientes com asma foi constituído pelos portadores de asma e de tosse variante de asma. Os pacientes com asma foram identificados pelo VEF1 < 80% do previsto (19 pacientes). A média do VEF1 e do índice de Tiffenau entre os pacientes com asma foi, respectivamente, 1,53 litros (60% previsto) e 91%. O teste de broncoprovocação com carbacol foi realizado em 89 pacientes, os quais apresentavam VEF1 basal ≥ 80% do previsto. O resultado foi positivo naqueles que apresentaram queda no VEF1 ≥ 20% em relação ao basal, após sucessivas nebulizações com carbacol, os quais foram identificados como portadores de tosse variante de asma (66 pacientes) – FIGURA 2.

Figura 2 – Fluxograma na realização da espirometria e do TBP nos pacientes com tosse crônica



TBP= teste de broncoprovocação com carbacol; VEF1= volume expiratório do primeiro segundo; TVA= tosse variante de asma

A pHmetria esofágica de 24 horas foi realizada em 101 pacientes, sendo normal em 41 (36,0%) e anormal em 60 pacientes (52,6%). As informações foram obtidas através de um cateter com sensor distal, localizado 5 cm acima do esfíncter esofageano inferior (EEI). Os dados coletados foram: a) percentagem do tempo de pH intraesofágico < 4, nas posições ortostática, supina e tempo total; b) número de episódios de refluxo gastro-esofágico nas posições ortostática, supina e número total de episódios. O

resultado foi considerado positivo para presença de DRGE quando a pontuação do *score de De Meester* foi superior a 14,95 pontos.

Os achados ao Rx contrastado do trato gastro-intestinal superior (REED) considerados positivos para doença do refluxo gastro-esofágico foram presença de RGE e/ou de hérnia de hiato. Esse exame foi realizado em apenas 2 pacientes.

A fibrobroncoscopia foi realizada em 49 casos. Os resultados registrados foram: árvore brônquica normal em 34 pacientes, achados sugestivos de colapso traqueobrônquico em 26 pacientes, hiperemia de mucosa em 18 pacientes, secreção em árvore brônquica em 2 pacientes e irregularidade da mucosa traqueal em 1 paciente – TABELA 7.

Tabela 7 – Resultados anormais da fibrobroncoscopia (n=49)

ACHADO FIBROBRONCOSCÓPICO	FREQÜÊNCIA (%)
Colapso traqueobrônquico	53
Hiperemia de mucosa	36,7
Secreção em árvore brônquica	4
Irregularidade da mucosa	2

Dos 6 pacientes com DPOC, 3 eram tabagistas ativos e 2 eram ex-tabagistas, com tempo de tabagismo mínimo de 22 anos e máximo de 61 anos e, com média de 20 cigarros/dia. O VEF1 variou entre 28% e 70% do previsto. Esse grupo apresentava alterações tomográficas e/ou funcionais compatíveis com DPOC.

A tomografia de tórax foi realizada em 33 casos, nos quais foi possível a detecção de broncopatia ou infiltração intersticial não detectadas ao Rx de tórax.

- Evolução:

Em consultas ambulatoriais subseqüentes, cuja periodicidade variava conforme o tratamento instituído, usualmente a cada 3 ou 4 semanas, a evolução da tosse era avaliada da seguinte forma:

- Melhora - Considerou-se desde melhora parcial da tosse, com necessidade de tratamento permanente, até ausência total do sintoma após tratamento.
- Imutabilidade ou piora - Sem qualquer melhora da tosse ou até piora da mesma, após início do tratamento.

O tratamento específico, orientado para as afecções diagnosticadas segundo os critérios adotados, foi baseado nos consensos internacionais e nacionais que vigoravam durante o estudo [2,24,33,108,109].

ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise descritiva das variáveis categóricas foi realizada através das freqüências relativas percentuais. As variáveis quantitativas simétricas foram descritas por média e desvio-padrão, e as assimétricas, por mediana e amplitude interquartil.

Para comparar as freqüências (percentuais) foram utilizados o teste de qui-quadrado e o teste de qui-quadrado com correção de Yates. A análise da simultaneidade entre as causas foi realizada através da razão de prevalência. As variáveis quantitativas simétricas e assimétricas foram comparadas, respectivamente, pelo teste *t* de Student e pelo teste de *Mann-Whitney*. O nível de significância (*p*) adotado foi 0,05.

ASPECTOS ÉTICOS

Este trabalho foi realizado através de revisão de prontuários médicos entre janeiro de 1994 e setembro de 1999. Os cuidados quanto à preservação do sigilo dos dados foram tomados.

4 - RESULTADOS

Na presente série de 114 pacientes, seguindo a metodologia descrita, as prevalências das causas de tosse crônica foram: gotejamento pós-nasal (GPN) em 92 pacientes (80,7%), asma em 85 (74,6%) e doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) em 60 pacientes (52,6%). As demais causas, por ordem de frequência, foram: bronquiectasias, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), infiltração intersticial pulmonar, pneumonia e cisto mediastinal benigno (FIGURA 3).

Dos 114 pacientes, 113 (99,0%) apresentavam pelo menos um dos componentes da tríade (GPN, asma, DRGE). Foram encontradas causas simultâneas em 93 pacientes e causa única em 20 pacientes – FIGURA 4. Os pacientes com causa única apresentavam: GPN (10 pacientes), asma (8 pacientes) e DRGE (2 pacientes) – FIGURA 5. Os pacientes com causas simultâneas apresentavam: asma e GPN (33 pacientes); asma, DRGE e GPN (30 pacientes); GPN e DRGE (16 pacientes) e; asma e DRGE (12 pacientes) – FIGURA 6.

Figura 3 – Outras causas de tosse crônica* (n=114)

* excluindo-se gotejamento pós-nasal, asma e doença do refluxo gastro-esofágico

inf.pulmonar= infiltração pulmonar intersticial; IECA= uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina;

DPOC= doença pulmonar obstrutiva crônica; BQT= bronquiectasias.

As causas de GPN estão descritas na TABELA 8. Rinossinusite foi a causa mais prevalente, seguida de concha bolhosa com retenção de secreções, hipertrofia de cornetos, pseudocistos de retenção em cavidades sinusais e pólipos nasossinusais.

Dos 41 pacientes que realizaram a rinoscopia, 11 apresentaram resultado normal (26,8%). Os achados da rinoscopia estão descritos na TABELA 9. Nove (9) pacientes com rinoscopia anormal não apresentaram alterações ao Rx e/ou TC de SPN. Entre eles, 5 apresentavam secreção pós-nasal, 2 apresentavam cornetos hipertrofiados, 1 apresentava secreção pós-nasal e mucosa hiperemiada e, 1 apresentava degeneração polipóide.

Dos 6 pacientes com DPOC, 3 eram fumantes ativos, 2 eram ex-fumantes e 1 nunca havia fumado. O paciente sem história de tabagismo apresentava sinais tomográficos e endoscópicos compatíveis com broncopatia. Dos pacientes com DPOC, 4 tinham GPN concomitante, 2 tinham bronquiectasias, 2 tinham colapso traqueobrônquico, 1 tinha asma e 1 tinha DRGE.

Figura 4 – Prevalência do número de causas de tosse crônica nos pacientes com GPN, asma e DRGE (n=113)

GPN= gotejamento pós-nasal; DRGE= doença do refluxo gastro-esofágico

Figura 5 – Prevalência de GPN, asma e DRGE isolados, como causa de tosse crônica (n=113)

GPN= gotejamento pós-nasal; DRGE= doença do refluxo gastro-esofágico

Figura 6 – Prevalência da simultaneidade de causas de tosse crônica entre os portadores de GPN, asma e DRGE (n=113)

GPN= gotejamento pós-nasal; DRGE= doença do refluxo gastro-esofágico

Tabela 8 - Causas de GPN nos pacientes com tosse crônica (n=92)

	N	**%**
RINOSSINUSITE	53	46,5
CONCHA BOLHOSA*	27	23,9
HIPERTROFIA DE CORNETOS	13	11,5
PSEUDOCISTOS DE RETENÇÃO	9	8,3
PÓLIPOS NASOSSINUSAIS	5	4,4

GPN= gotejamento pós-nasal

* concha bolhosa com retenção de secreções

Tabela 9 – Freqüência relativa dos achados da rinoscopia (n=41)

CARACTERÍSTICA	FREQÜÊNCIA
Normal	26,8%
Mucosa hiperemiada	14,6 %
Mucosa edemaciada	4,9 %
Mucosa pálida	4,9 %
Cornetos pálidos	7,3 %

Cornetos hiperemiados	12,2 %
Cornetos hipertrofiados	29,3%
Degeneração polipóide	9,8 %
Secreção pós-nasal	53,7%

A TABELA 10 descreve os tratamentos realizados nos 114 pacientes.

Tabela 10 – Tratamento dos 114 pacientes

		n	**%**
MEDICAMENTOSO	ANTIBIÓTICO	75	65,8
	CT ORAL	86	75,4
	CT NASAL	88	77,2
	CT INALATÓRIO	91	79,8
	BD LONGA	52	45,6
	BLOQ H2	59	51,8
	INIBIDOR BOMBA	36	31,6
	PRÓ-CINÉTICO	29	25,4
CIRÚRGICO	ORL	15	13,6
	TRAQUEOPLASTIA	1	
	RESSECÇÃO MED	1	

CT ORAL= corticóide sistêmico oral; CT = corticóide; BD LONGA= broncodilatador de longa duração; BLOQ H2= bloqueador dos receptores histamínicos H2; INIBIDOR BOMBA= inibidor da bomba de prótons; ORL= cirurgia otorrinolaringológica; RESSECÇÃO MED= ressecção de lesão mediastinal

As análises da simultaneidade de causas de tosse crônica nos pacientes com a tríade (GPN, asma e DRGE) estão descritas nas TABELAS 11, 12 e 13.

Tabela 11 – Prevalência de GPN e DRGE em pacientes com e sem asma

	Pacientes c/asma	Pacientes s/asma	P	Razão de prevalência
GPN	77,6%	89,7%	0,2	0,4 (IC 0,1-1,4)
DRGE	49,4%	62,1%	0,3	0,7 (IC 0,5-1,1)

GPN= gotejamento pós-nasal; DRGE= doença do refluxo gastro-esofágico

Tabela 12 – Prevalência de asma e DRGE em pacientes com e sem GPN

	Pacientes c/GPN	Pacientes s/GPN	P	Razão de prevalência
ASMA	71,7%	86,4%	0,2	0,8 (IC 0,6-1,0)
DRGE	51,1%	59,1%	0,6	0,8 (IC 0,5-1,2)

GPN= gotejamento pós-nasal; DRGE= doença do refluxo gastro-esofágico

Tabela 13 – Prevalência de asma e GPN em pacientes com e sem DRGE

	Pacientes c/DRGE	Pacientes s/DRGE	P	Razão de prevalência
ASMA	70%	79,6%	0,3	0,8 (IC 0,7-1,0)
GPN	78,3%	83,3%	0,6	0,9 (IC 0,7-1,1)

GPN= gotejamento pós-nasal; DRGE= doença do refluxo gastro-esofágico

Estatisticamente, não foi demonstrada associação de dependência entre os elementos da tríade, em qualquer uma das combinações (P>0,05). A razão de prevalência mostrou que não existe maior prevalência de um dos elementos da tríade nos pacientes que apresentem os outros dois.

O achado broncoscópico de colapso traqueal foi verificado em 22% dos pacientes com GPN, em 12 % dos com DRGE e em 7,7% dos pacientes com DBPOC. A relevância clínica desse achado é indefinida, considerando-se o colapso como secundário às doenças concomitantes. Somente um paciente foi submetido à traqueoplastia, o qual apresentava também, GPN e tosse variante de asma, condições que também foram tratadas.

A paciente com cisto mediastinal benigno tinha 62 anos de idade e apresentava, simultaneamente, tosse variante de asma e GPN por concha bolhosa, tendo recebido tratamento para todas essas patologias.

A resposta da tosse ao tratamento foi positiva, ou seja, houve melhora ou desaparecimento do sintoma, em 99 pacientes (86,8%). Quinze pacientes (13,2%) não apresentaram melhora clínica após o tratamento. As características dos 2 grupos estão descritas no ANEXO V.

5 – DISCUSSÃO

No presente trabalho, as principais causas encontradas de tosse crônica em adultos, imunocompetentes, incluindo tabagistas e ex-tabagistas, com Rx de tórax sem lesões que evidenciem a causa, foram GPN, asma e DRGE. Essas três condições ocorreram de forma combinada (2 ou 3 causas) em 81,5% dos pacientes. O achado dessas três principais causas é similar ao que é referido na literatura, que registra GPN em 29,0%-63,3% dos casos, asma brônquica em 14,0%-58,9% e DRGE em 10,0%-50,8% (5-10,12,13).

Na presente casuística de 114 pacientes com tosse crônica, 81,0% apresentavam, simultaneamente, mais de uma causa e, 17,5% tinham uma causa única. Nas diversas séries publicadas, a ocorrência da multicausalidade variou entre 14,0% a 61,5%, e a unicausalidade foi verificada em 38,0% a 73,0% dos pacientes. Segundo o Consenso sobre Tosse da *ACCP*(2), a tosse pode ser decorrente de três causas concomitantes em mais de 42,0% dos casos. As diferenças entre os resultados presentes e os previamente publicados podem ser explicadas, pelo menos em parte, pelo fato de os pacientes do presente estudo terem sido submetidos a todos os exames específicos para a identificação da tríade (GPN, asma e DRGE). Nas outras séries, de um modo geral, a investigação foi efetuada por etapas, sem a realização de todos os exames em todos os pacientes. A série de Palombini e cols.(5), a qual também avaliou os pacientes com todos os exames, encontrou a multicausalidade em 61,5%, sendo essa a maior prevalência entre as séries já publicadas (TABELA 14).

Dentre os trabalhos que referiram causas simultâneas, a associação - asma e GPN - é a mais prevalente (18,0% a 48,0%). Esses resultados estão de acordo com o presente trabalho, que mostrou 30,0% de casos com esta combinação. A ocorrência simultânea de todos os componentes da tríade foi relatada em apenas duas séries(5,7) com prevalências de 31,5% e 7,0%. Na presente casuística, essa combinação foi responsável por 27,0% dos casos. A combinação - asma e DRGE - apresenta uma prevalência entre 11,6% e 22,2% nas séries publicadas. Esses resultados estão de acordo com o do presente trabalho, que encontrou 9,6% de casos com esta combinação. A combinação - GPN e DRGE - ocorreu em 10,5% a 83% em resultados prévios. Deve-se destacar que em três estudos a prevalência

desta associação ficou entre 10,5% a 21,0%[5,7,9]. No trabalho que mostrou 83,0% de - GPN e DRGE[11] - isto correspondeu a 5 pacientes em um grupo de 6. Portanto, é possível que tenha havido uma super estimação da frequência, devido ao pequeno número de pacientes.

Embora a prevalência de causas simultâneas seja elevada no presente estudo, não se demonstrou associação – relação de dependência - entre as mesmas, indicando que a concomitância, em qualquer uma das combinações, se deu ao acaso. Tal resultado é semelhante ao que foi relatado no estudo de Ruigómez e cols.[101], o qual não mostrou associação entre o diagnóstico inicial de DRGE e um diagnóstico posterior de asma. Por outro lado, esses autores encontraram maior risco da ocorrência de DRGE nos pacientes com diagnóstico inicial de asma, em relação aos indivíduos sem asma.

Existem teorias que tentam explicar a ocorrência simultânea das causas não ao acaso, mas sim através de mecanismos fisiopatológicos interrelacionados [38,49,55,80-82,86,92-100]. Entretanto, outros estudos não encontraram relação de causa e efeito entre asma, DRGE e GPN[52,90,94,101].

Embora, conceitualmente, a tosse seja essencial para o diagnóstico de bronquite crônica, a prevalência no presente trabalho de pacientes com DPOC foi de 5,2%. Essa prevalência mostra-se similar às que têm sido publicadas em séries que incluíram pacientes tabagistas, com variação entre 5,0% e 18,0%. As possíveis explicações para a baixa prevalência de uma doença que se manifesta fundamentalmente por tosse, são a presença de pequeno número de indivíduos tabagistas ativos em nosso estudo (6,1%); também, pode-se especular que a maioria dos pacientes tabagistas ativos que procuraram o serviço por tosse, tiveram um diagnóstico presumido de DPOC, não tendo sido submetidos ao protocolo completo de investigação. A combinação de elementos da tríade com DPOC foi de 3,5% com GPN, 0,9% com asma e 0,9% com DRGE. Na literatura, existem relatos de simultaneidade de - asma e bronquite crônica - em 37,5% [14] e 11,6% [9] dos casos. GPN e bronquite crônica - ocorreram em 11,6% em uma série[9].

Tabela 14 – Prevalência de causas simultâneas de tosse crônica em adultos

Autor	n	2 causas	3 causas	Combinações	Frequência relativa
Irwin[6] 1981	49	NR	NR	Asma+GPN	18,0%
Poe[14] 1989	139	6,8%	NR	Asma+BC	37,5%
				Asma+ocupacional[1]	25,0%
				Asma+GPN	25,0%
				Asma+DRGE	12,5%
Irwin[7] 1990	102	23%	3%	Asma+GPN	48,0%
				Asma+DRGE	22,2%
				G P N + D R G E	11,0%
				Asma+GPN+DRGE	7,0%
				DRGE+BQT	3,7%
				DRGE+ocupacional[1]	3,7%
Hoffstein[13] 1994	198	13%	1%	NR	
Smyrnios[9] 1995	71	36%	26%	Asma+GPN	48,0%
				GPN+DRGE	21,0%
				Asma+DRGE	11,6%
				Asma+BC	11,6%
				GPN+BC	11,6%
Mello[10] 1996	88	42%	17%	NR	
Marchesani[11] 1998	92	17%	Ø	GPN+DRGE	83,0%
				Asma+DRGE	16,6%
McGarvey[12] 1998	43	18,6%	Ø	NR	
Palombini[5] 1999	78	35,9%	16,7%	Asma+GPN	42,0%
				Asma+GPN+DRGE	31,5%
				Asma+DRGE	15,7%
				GPN+DRGE	10,5%
Presente estudo 2005	114	54%	27%	Asma+GPN	30,0%
				Asma+GPN+DRGE	27,0%
				GPN+DRGE	14,0%
				Asma+DRGE	9,6%

GPN=gotejamento pós-nasal; DRGE= doença do refluxo gastroesofágico; BC= bronquite crônica; NR= não registrado

[1] exposição ocupacional; Ø = zero

No presente estudo, a presença de elementos da tríade ocorreu em 99,0% dos casos. Segundo o Consenso da ACCP[2] e o Consenso Brasileiro sobre tosse[24], aproximadamente 100% dos pacientes com tosse crônica - não fumantes, com Rx de tórax normal e que não usam IECA - apresentam um ou mais fatores da tríade. A recomendação é que em pacientes com essas características, que apresentem tosse crônica, proceda-se a investigação dessas três causas, isoladamente ou em combinação[2].

Na literatura, as outras causas de tosse crônica relatadas são bronquite crônica em tabagistas (5,0%-18%), bronquiectasias (4,0%-17,9%), tosse pós-infecciosa, tosse psicogênica, disfunção de corda vocal, uso de IECA, insuficiência cardíaca esquerda, sarcoidose, fibrose pulmonar, pneumonia crônica e carcinoma brônquico[5,6-13,26,28]. Na presente série, as prevalências de DPOC, bronquiectasias e tosse induzida por IECA são, respectivamente, 5,2%, 9,6% e 2,6%.

Na literatura, a prevalência de GPN em adultos varia entre 26,0% a 63,3%. A menor prevalência (26,0%) foi encontrada no estudo de Hoffstein[13], o qual avaliou 228 pacientes com tosse crônica, dos quais apenas 24 realizaram Rx de SPN. O pequeno número de pacientes e a possibilidade de resultados falso-negativos poderiam justificar a baixa incidência de GPN. No presente estudo, a prevalência de GPN (80,7%) foi maior do que tem sido publicado, o que pode ser explicado pela realização de TC de SPN na quase totalidade dos pacientes (apenas 4 não tendo feito), permitindo o diagnóstico de rinossinusopatia em indivíduos sem queixas específicas e/ou com resultado normal do Rx convencional. Em outras séries, apenas duas utilizaram TC de SPN[5,12]. Dessas, somente uma[5] empregou a TC sistematicamente em todos os pacientes, e nela se encontra a segunda maior prevalência publicada (57,6%).

A causa mais comum de GPN e tosse crônica é a rinossinusite bacteriana[33]. No estudo presente, as causas de GPN mais freqüentes foram rinossinusite (46,5%) e concha bolhosa com retenção de secreções (23,9%).

A prevalência de asma na população varia entre 14,0% e 58,9%, de acordo com a literatura. A tosse ocorre em todos os indivíduos asmáticos, podendo ser o único sintoma em até 57,0% dos casos[2]. Na presente série, a asma foi responsável pela tosse em 74,6% dos casos. Diferentemente, Mello e cols.[10] diagnosticaram asma como causa de tosse crônica em 14,0% dos casos; entretanto, eles consideraram este diagnóstico baseando-se em critérios clínicos ou funcionais, ou seja, nem todos os pacientes foram submetidos à espirometria ou teste de broncoprovocação (TBP), o que pode ter sub-diagnosticado os pacientes com tosse variante de asma. Irwin e cols.[6] mostraram uma prevalência de asma em 25,0% dos casos de pacientes com tosse crônica, baseando-se também em critérios clínicos ou funcionais. Esses autores não consideraram o diagnóstico de asma em pacientes que haviam apresentado um surto de infecção respiratória evidente no período de 2 meses antes do estudo, para excluir a possibilidade de hiperreatividade brônquica (HRB) pós-infecciosa. A hiperreatividade da via aérea pode desenvolver-se após uma infecção respiratória viral e persistir por meses[25]. No presente trabalho, não se obtiveram dados que pudessem excluir esse suposto grupo de pacientes, o que poderia justificar a maior freqüência de casos com TBP positivo, considerados como portadores de tosse variante de asma.

Os resultados previamente publicados mostram prevalência da DRGE em 10,0% a 50,8% dos pacientes com tosse crônica. Na presente série, essa prevalência foi de 52,6%, estando de acordo com dados previamente referidos. Esses resultados foram obtidos através da realização da pHmetria esofágica de 24 horas, que é o método considerado padrão-ouro para o diagnóstico dessa condição[2]. A prevalência de pacientes com DRGE clinicamente "silenciosa" (tosse como única manifestação) é referida como sendo de 30,0% a 60% [52], situação na qual a pHmetria é fundamental para sua identificação.

Apesar de o presente estudo não ter mostrado relação de dependência entre as três principais causas de tosse crônica (GPN, asma, DRGE), o tema ainda estimula a realização

de pesquisas, uma vez que há alta prevalência de combinações entre essas causas. Inúmeros estudos já tentaram provar a existência de associação de causa e efeito entre elas, porém, sem resultados definitivos. Ainda que o tema seja controverso, os Consensos Nacional[24] e Internacional[2] sobre tosse sugerem que sejam investigadas as presenças de GPN, asma e DRGE em todos os indivíduos com tosse crônica.

A análise da evolução da tosse após o tratamento da causa evidenciada nos exames complementares mostrou que em 86,8% dos casos houve sucesso no tratamento, com melhora do sintoma. Nos demais, apesar da identificação da causa, houve falência terapêutica. A comparação entre as características dos dois grupos não mostrou diferenças significativas (ANEXO V). Essa estatística é comparável à que se observa na literatura, com índice de sucesso terapêutico em 82,0% a 100,0% dos casos[5,6-14]. Entretanto, nas séries publicadas, a melhora do sintoma após o tratamento foi um critério fundamental no diagnóstico da causa da tosse. No presente trabalho, o critério para o diagnóstico foi o resultado dos exames realizados pré-tratamento, não se considerando a melhora da tosse como decisiva para confirmação diagnóstica. Isso porque na prática diária, a falência terapêutica pode ocorrer, mesmo em doenças diagnosticadas corretamente. Os diagnósticos de sinusite, demonstrada tomograficamente, ou tosse variante de asma, demonstrada pelo TBP, ou DRGE, demonstrada por pHmetria esofágica, não podem ser desconsiderados, ainda que não tenha havido melhora da tosse após o tratamento. Na literatura, os índices de melhora da DRGE e do GPN são, respectivamente, 70,0% a 100,0% [2] e 87,0% a 98,0%[6,7,14]. Poe e cols.[14] mostraram persistência da tosse após o tratamento em 20,0% dos pacientes com tosse crônica. Dentre eles, 8,5% eram tabagistas ativos, com bronquite crônica, 4,8% não tiveram diagnóstico da causa da tosse, 3,6% tinham GPN, 1,2% tinham tosse pós-infecciosa, 1,2% tinham doença intersticial e 1,2% tinham miscelânea. O'Connell e cols.[22] mostraram falência terapêutica no tratamento da tosse em 31,0% dos pacientes não tabagistas. McGarvey e cols.[12] mostraram que a melhora da tosse após o tratamento ocorreu em 88% dos pacientes com TBP positivo, em 68,0% dos pacientes com pHmetria esofágica compatível com DRGE e, em 66,0% dos pacientes com TC de SPN mostrando rinossinusopatia. Essas prevalências estão comparáveis às do presente estudo que mostrou

índice de melhora de 73,7% nos pacientes com asma, 53,5% nos pacientes com DRGE e 79,8% nos pacientes com rinossinusopatias.

Algumas possíveis explicações para a falência terapêutica são:

a) No presente trabalho, no grupo dos pacientes sem melhora, a prevalência do uso de bloqueadores dos receptores histamínicos H2 (53,3%) foi maior do que o uso de bloqueadores da bomba de prótons (33,3%), para o tratamento da DRGE. Jaspersen e cols.[110], compararam os bloqueadores dos receptores H2 e os bloqueadores da bomba de prótons, em pacientes com DRGE, e encontraram melhora da tosse em 70% dos pacientes que usaram bloqueadores da bomba de prótons e, em 30,0% dos pacientes que usaram bloqueadores H2. Os bloqueadores da bomba de prótons são significativamente mais eficazes do que os bloqueadores H2 no tratamento da DRGE e na prevenção de recorrência[22,111,112]. Entretanto, a terapia de supressão ácida não é curativa. Alguns pacientes com doença severa não apresentam regressão da doença, mesmo com doses elevadas de inibidores da bomba de prótons. A ausência de melhora pode ser, ainda, decorrente de supressão ácida insuficiente durante a noite ou de refluxo biliar excessivo[112].

b) A resposta ao tratamento da DRGE pode ocorrer em 1 a 3 meses após instituição do tratamento[2]. No presente estudo, não há dados precisos sobre o tempo das consultas de seguimento dos pacientes, havendo a possibilidade, portanto, de não ter transcorrido tempo suficiente para uma resposta clínica adequada nos pacientes com DRGE isolada ou associada à outras causas.

c) Nos casos de rinossinusite crônica entre os pacientes que não melhoraram (40%), não foi realizado exame bacteriológico da secreção das cavidades sinusais, para avaliação de resistência bacteriana. Os pacientes com rinossinusite crônica recebem vários cursos de antibioticoterapia de longa duração, o que favorece o desenvolvimento de resistência bacteriana. Araújo[113] estudou a microbiologia do meato médio em pacientes com rinossinusite crônica e mostrou que, entre os microorganismos gram-positivos, o *Staphylococcus aureus* foi o mais prevalente (30%), seguido dos *Staphylococcus* coagulase-negativos (17%) e do *Streptococcus pneumoniae* (14%). Entre os

microorganismos gram-negativos, as Enterobactérias foram as mais frequentes (10%), seguidas da *Pseudomonas aeruginosa* (5%) e da *Moraxella catarrhalis* (3%). O padrão de resistência dessas bactérias está descrito na TABELA 15.

As TABELAS 16 e 17 mostram a acurácia de exames do protocolo de investigação da tosse crônica, segundo o relato de três séries, as quais utilizaram a melhora da tosse após o tratamento como critério fundamental para o diagnóstico da tosse[5,7,9]. Na TABELA 19, os trabalhos não incluíram a TC de seios paranasais, a qual é superior ao Rx convencional na avaliação das rinossinusopatias[2].

Tabela 15 – Freqüência (%) da resistência dos microorganismos mais prevalentes nos pacientes com rinossinusite crônica[113]

	S.aureus	*S.coagul(-)*	*S.pneumoniae*	Enterobactérias	*P.auruginosa*
Penicilina	78	90	11	25	
Eritromicina	44	75	5		
Clindamicina	24	66			
Gentamicina	17	43		25	72
Tobramicina					75
Oxacilina	16	53			
Levofloxacina	0				
Ciprofloxacina				19	29
Cotrimoxazol			5		
Cefoxitina				19	
Ceftazidima					89
Imipenem				19	78

S.aureus= Staphylococcus aureus; S.coagul(-)= Staphylococcus-coagulase negativos; S.pneumoniae= Streptococcus pneumoniae; P.aeruginosa= Pseudomonas aeruginosa.

Tabela 16 – Acurácia dos exames realizados para investigação de tosse crônica nas séries de Irwin[7] e Smyrnios[9]

EXAME	SENSIBILIDADE (%)	ESPECIFICIDADE (%)	VPP (%)	VPN (%)
Rx de SPN	97-100	75-79	57-81	95-100
TBP	100	67-71	60-82	100
pHmetria esofágica	100	66-100	89-100	100

VPP= valor preditivo positivo; VPN= valor preditivo negativo; SPN= seios paranasais.

Tabela 17 – Acurácia dos exames realizados para investigação de tosse crônica na série de Palombini[5]

EXAME	SENSIBILIDADE (%)	ESPECIFICIDADE (%)	VPP (%)	VPN (%)
TC de SPN	100	67	80	100
Espirometria	26	81	66	43
TBP	100	78	87	100
pHmetria esofágica	100	84	84	100

VPP= valor preditivo positivo; VPN= valor preditivo negativo; TC= tomografia computadorizada; SPN= seios paranasais; TBP= teste de broncoprovocação com carbacol.

O presente estudo tem algumas limitações, com suas conseqüentes interferências, fazendo-se sentir nos resultados e na análise dos dados.

1) O grupo estudado, por ser selecionado de um centro terciário, especializado no estudo da tosse, não é representativo da população em geral.

2) O número de pacientes da amostra é reduzido, o que pode ter influenciado nos resultados encontrados.

3) O estudo foi realizado de maneira retrospectiva, com coleta de dados a partir de registros em prontuários, ainda que feito com redobrado cuidado. O atendimento ao paciente não fazia parte de um protocolo, portanto, os exames não foram realizados em uma ordem sistemática, além de terem sido feitos em locais diferentes, embora com uso de técnicas semelhantes. Outra dificuldade inerente a esse tipo de trabalho é a perda de dados, registrados de maneira incompleta em prontuário. Para tentar minimizar essas limitações, a coleta dos dados foi baseada no protocolo diagnóstico de Irwin e cols.[6], cujo uso é sugerido pelo Consenso Brasileiro de tosse[24].

3) Pelo fato de o estudo excluir pacientes com lesão ostensiva ao Rx de tórax, não foi possível a análise da prevalência de outras doenças que, usualmente, causam tosse crônica, como tuberculose pulmonar, carcinoma brônquico e fibrose pulmonar em estágios mais avançados. Nesses casos, a causa da tosse está fortemente sugerida pelo Rx de tórax, direcionando a investigação. As séries publicadas previamente também seguiram esse critério.

4) No presente estudo, não se considerou a melhora da tosse após o tratamento como critério de confirmação da causa, o que pode, eventualmente, ter superestimado o diagnóstico das doenças. Entretanto, a ocorrência de falência terapêutica é um fenômeno inerente a tratamentos clínicos, especialmente aqueles que visam o controle de uma patologia crônica, sem oferecer a cura definitiva.

5) A análise do escarro não foi incluída no trabalho pela ausência desse dado em um número apreciável de casos. Devido a isso, o diagnóstico de condições, como bronquite eosinofílica, pode ter sido prejudicado. Entretanto, a inclusão dessa patologia como causa de tosse crônica ocorreu após a época do registro dos dados[25].

6 - CONCLUSÕES

1) As principais causas de tosse crônica em indivíduos adultos imunocompetentes, encontradas no presente estudo, foram gotejamento pós-nasal (GPN), asma e doença do refluxo gastro-esofágico (DRGE). As causas menos prevalentes foram bronquiectasias, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), tosse induzida pelo uso de IECA, infiltração pulmonar intersticial, pneumonia e cisto mediastinal benigno.

2) A presença de no mínimo um dos elementos da tríade patogênica da tosse (GPN, asma e DRGE) ocorreu em 99% dos casos, sendo que a combinação de dois ou três

elementos deu-se em 81% dos casos. As combinações mais freqüentes foram asma-GPN, e GPN-asma-DRGE.

3) A combinação de dois ou mais elementos da tríade – (GPN, e/ou asma, e/ou DRGE) – como causa de tosse crônica, se deu ao acaso, não havendo associação significativa entre as mesmas.

7 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

(1) PALOMBINI BC, ARAÚJO E. Cough in postnasal drip, rhinitis and rhinosinusitis. In: Chung F, Widdicombe J, Boushey H. Cough: Causes, Mechanisms and Therapy. London: Blackwell Publishing, 2003: 107-114.

(2) IRWIN RS, BOULET LP, CLOUTIER MM, et al. Managing Cough as a Defense Mechanism and as a Symptom – A Consensus Panel Report of the American College of Chest Physicians. Chest 1998;114(2):133S-181S.

(3) MORICE AH. The epidemiology of chronic cough. Eur Respir Rev 2002; 12(85): 222-225.

(4) IRWIN RS. Cough. In: Irwin RS, Curley FJ, Grossman RF. Diagnosis and Treatment of Symtoms of the Respiratory Tract. New York: Futura Publishing Company, 1997: 1-54.

(5) PALOMBINI BC, VILLANOVA, ARAÚJO E, et al. A Pathogenic Triad in Chronic Cough – Asthma, Postnasal Drip Syndrome, and Gastroesophageal Reflux Disease. Chest 1999; 116(2):279-284.

(6) IRWIN RS, CORRAO WM, PRATTER MR. Chronic persistent cough in the adult: the spectrum and frequency of causes and successful outcome of specific therapy. Am Rev Respir Dis 1981;123:413-417.

(7) IRWIN RS, CURLEY FJ, FRENCH CL. Chronic Cough: The Spectrum and Frequency of Causes, Key Components of the Diagnostic Evaluation, and Outcome of Specific Therapy. Am Rev Respir Dis 1990;141:640-47.

(8) SMYRNIOS FJ, CURLEY CL, IRWIN RS. Chronic cough in elderly: causes and outcome of diagnostic evaluation and specific therapy. Am Rev Respir Dis 1993; 147(Part2):A381 (abstracts).

(9) SMYRNIOS NA, IRWIN RS, CURLEY FJ. Chronic Cough With a History of Excessive Sputum Production – The Spectrum and Frequency of Causes, Key Components of the Diagnostic Evaluations, and Outcome of Specific Therapy.
Chest 1995;108(4):991-997.

(10) MELLO CJ, IRWIN RS, CURLEY FJ. Predictive Values of the Character, Timing and Complications of Chronic Cough in Diagnosing Its Cause. Arch Intern Med 1996; 156:997-1003.

(11) MARCHESANI F, CECARINI L, PELA R, SANGUINETTI CM. Causes of chronic persistent cough in adults patients: the results of a systematic management protocol. Monaldi Arch Chest Dis 1998;53(5):510-514.

(12) MCGARVEY LPA, HEANEY LG, LAWSON JT, et al. Evaluation and outcome of patients with chronic non-productive cough using a comprehensive diagnostic protocol. Thorax 1998;53:738-743.

(13) HOFFSTEIN V. Persistent cough in nonsmokers. Can Respir J 1994;1(1):40-47.

(14) POE RH, HARDER RV, ISRAEL RH, et al. Chronic Persistent Cough – Experience in Diagnosis and Outcome Using an Anatomic Diagnostic Protocol. Chest 1989;95(4):723-728.

(15) ARAÚJO E, PALOMBINI BC, MIORIM MCG, et al. Chronic Cough in Children. In: Sih T, Clement PAR. Pediatric Nasal and Sinus Disorders. London: Taylor & Francis, 2005:349-61.

(16) MAZZONE SB, CANNING BJ. Plasticity of the cough reflex. Eur Respir Rev 2002:85:236-242.

(17) PALOMBINI BC, MIORIM MCG, VILLANOVA CAC. Tosse crônica: abordagem clínica. Pesqui Med (Porto Alegre) 2001:35(2): 114-121.

(18) MIORIM MCG, PALOMBINI BC, ALT DC. Reflexos das Vias Aéreas. In: Palombini BC, Porto NS, Araújo E, Godoy DV. Doenças das Vias Aéreas – Uma Visão Clínica Integradora (Viaerologia*).* Rio de Janeiro: Revinter, 2001:61-63.

(19) LEE SY, CHO JY, SHIM JJ, et al. Evaluación de la inflamación de las vías respiratorias en la tos no produtiva crónica. Chest 2001;120:1114-1120.

(20) BIRRING SS, PARKER D, BRIGHTLING CE, et al. Induced sputum inflammatory concentrations in chronic cough. Am J Respir Crit Care Med 2004;169:15-19.

(21) PRUDON B, BIRRING SS, VARA DD, et al. Cough and Glottic-Stop Reflex Sensitivity in Health and Disease. Chest 2005;127:550-7.

(22) O'CONNELL F, THOMAS VE, PRIDE NB, FULLER RW. Capsaicin Cough Sensitivity Decreases with Successful Treatment of Chronic Cough. Am J Respir Crit Care Med 1994;150:374-80.

(23) MORICE AH and committee members. The diagnosis and management of chronic cough. Eur Respir J 2004;24:481-92.

(24) SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA.
I Consenso Brasileiro sobre Tosse. J Pneumol 1998; 24 (supl 1): S1-S10.

(25) McGARVEY LPA. Which investigations are most useful in the diagnosis of chronic cough? Thorax 2004;59:342-46.

(26) MILGROM H, WOOD R, CORSELLO P et al. Factors associated with chronic cough. Am Rev Respir Dis 1993; 147(Part2):A381 (abstracts).

(27) ANDRÉ-ALVES MR. Estudo de 110 casos de tosse persistente crônica produtiva, vistos em ambulatório de Pneumologia, com diagnóstico final insuspeitado de sinusite [Dissertação]. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 1987.

(28) HOLINGER LD. Chronic cough in infants and children. Laryngoscope 1986;
96: 316-322.

(29) BARNES TW, AFESSA B, SWANSON KL, LIM KG. The Clinical Utility of Flexible Bronchoscopy in the Evaluation of Chronic Cough. Chest 2004;126:268-72.

(30) MARKOWITZ DH, IRWIN RS. Is Bronchoscopy Overused in the Evaluation of Chronic Cough? Journal of Bronchology 1997;4(4):332-6.

(31) ARAÚJO E. Rinossinusites. Rev Bras Med 1999; 56(5):318-339.

(32) ÜNLÜ HH, AKYAR S, ÇAILAN R, NALÇA Y. Concha bullosa. J Otolaryngol 1994;23(1):23-27.

(33) SOCIEDADE BRASILEIRA DE OTORRINOLARINGOLOGIA. I Consenso Brasileiro sobre Rinossinusite. Rev Bras Otorrinol 1999;65(3):5-30.

(34) JACOMELLI M, SOUZA R, PEDREIRA J° WL. Abordagem diagnóstica da tosse crônica em pacientes não-tabagistas. J Pneumol 2003;29(6):413-20.

(35) CRUZ AA. Asma – Um grande desafio. São Paulo: Atheneu, 2004.

(36) MINISTÉRIO DA SAÚDE / CENEPI / Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM). Disponível na Internet: http://www.datasus.gov.br (2 jun.2003).

(37) SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA. III Consenso Brasileiro no Manejo da Asma. J Pneumol 2002;28(Supl 1).

(38) IRVIN CG. Sinusitis and asthma: an animal model. J Allergy Clin Immunol 1992;90:521-33.

(39) RIOS JLM, SEBA JB, FRANÇA AT. Diagnóstico de Atopia – Testes Cutâneos e IgE Específica. In: Cruz AA. Asma – Um grande desafio. São Paulo: Atheneu, 2004:49-59.

(40) JOHNSON D, OSBORN LM. Cough Variant Asthma: A Review of the Clinical Literature. J Asthma 1991;28(2):85-90.

(41) TODOKORO M, MOCHIZUKI H, TOKUYAMA K, MORIKAWA A. Chilhood cough variant asthma and its relashionship to classic asthma. Ann Allergy Asthma Immunol 2003;90(6):652-9.

(42) HOLINGER LD, SANDERS AD. Chronic cough in infants and children: an update. Laryngoscope 1991;101:596-605.

(43) SILVA JRL, VARGAFTIG BB. Imunopatologia da Asma e da Rinossinusite. In: Cruz AA. Asma – Um grande desafio. São Paulo: Atheneu, 2004:37-47.

(44) PIZZICHINI MMM, PIZZICHINI E. Inflamação das Vias Aéreas na Asma. In: Silva LCC. Condutas em Pneumologia – Vol.I. Rio de Janeiro: Revinter, 2001:265-70.

(45) SILVA LCC, HETZEL JL, IRION K. Diagnóstico da Asma. In: Silva LCC. Condutas em Pneumologia – Vol.I. Rio de Janeiro: Revinter, 2001:278-88.

(46) MARKOWITZ DH, IRWIN RS. Asma de difícil controle: Considerações fisiopatogênicas como base do diagnóstico e do tratamento. In: Palombini BC, Porto NS,

Araújo E, Godoy DV. Doenças das Vias Aéreas – Uma Visão Clínica Integradora (Viaerologia*)*. Rio de Janeiro: Revinter, 2001:288-300.

(47) LAITMAN JT, REIDENBERG JS. The Human Aerodigestive Tract and Gastroesophageal Reflux: An Evolutionary Perspective. Am J Med 1997;103(5A):2S-8S.

(48) AMERICAN GASTROENTEROLOGICAL ASSOCIATION. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: Guidelines on the use of Esophageal pH Recording. Gastroenterology 1996:110:1981-96.

(49) RIBEIRO IOS. Avaliação da Função Esofageana e de Refluxo Gastroesofágico com Esofagomanometria e pHmetria Esofágica de 24 horas, em Pacientes Portadores de Manifestações Respiratórias (asma brônquica, tosse crônica e rinossinusite crônica) [mestrado]. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2002.

(50) HOGAN WJ. Spectrum of Supraesophageal Complications of Gastroesophageal Reflux Disease. Am J Med 1997;103(5A):77S-83S.

(51) MANSFIELD LE. Gastroesophageal reflux and respiratory disorders: a review. Ann Allergy 1989;62:158-63.

(52) LEGGETT JJ, JOHNSTON BT, MILLS M, et al. Prevalence of Gastroesophageal Reflux in Difficult Asthma – Relationship to Asthma Outcome. Chest 2005;127:1227-31.

(53) ING AJ. Cough and Gastroesophageal Reflux. A J Med 1997;103(5A):91S-96S.

(54) CHANG AB, LASSERSON TJ, GAFFNEY J, et al. Gastro-oesophageal reflux treatment for prolonged non-especific cough in children and adults (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2005. Oxford:Update Software.

(55) FISH JE, PETERS SP. Gastroesophageal reflux and upper airways diseases in severe asthma. In: Holgate ST, Boushey HA, Fabbri LM. Difficult Asthma. London: Martin Dunitz 1999: 77-91.

(56) I CONSENSO BRASILEIRO DE DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA (DPOC). J Pneumol 2000;26 (Supl 1).

(57) PAUWELS RA, BUIST SA, CALVERLEY PMA, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Disease – NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop Summary. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:1256-76.

(58) GEORGOPOULOS D, ANTHONISEN NR. Symptoms and Signs of COPD. In: Cherniack NS. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Philadelphia: W.B.Saunders, 1991:357-63.

(59) WYNDER EL, KAUFMAN PK, LERRER RL. A short term follow up study on ex-cigarette smokers: with special emphasis on persistent cough and weight gain. Am Rev Respir Dis 1967;96:645-655.

(60) POWER JT, STEWART IC, CONNAUGHTON JJ, et al. Nocturnal Cough in Patients with Chronic Bronchitis and Emphysema. Am Rev Respir Dis 1984;130:999-1001.

(61) ANTHONISEN NR. Bacteria and Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. N Engl J Med 2002;347(7):526-7.

(62) BARKER AF. Bronchiectasis. N Engl J Med 2002; 346 (18):1383-93.

(63) MOREIRA JS, CAMARGO JJP, PORTO NS, MOREIRA ALS. Bronquiectasias. In: Doenças das Vias Aéreas – Uma Visão Clínica Integradora (Viaerologia*)*. Rio de Janeiro: Revinter, 2001:355-57.

(64) McGARVEY LPA, SAVAGE DA, PHIL D, et al. Is There an Association Between Angiotensin-Converting Enzyme Gene Variants and Chronic Nonproductive Cough? Chest 2000;118:1091-94.

(65) JACKSON EK. Renin and Angiotensin. In: Hardman JG, Limbird LE, Gilman AGG. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th ed, New York: McGarw Hill, 2001:809-41.

(66) YAARI E, ZIMERMAN YY, SCHWARTZ SB, et al. Clinical Manifestations of *Bordetella pertussis* Infection in Immunized Children and Young Adults. Chest 1999;115:1254-58.

(67) WRIGHT SW, EDWARDS KM, DECKER MD, ZELDIN MH. Pertussis Infection in Adults With Persistent Cough. JAMA 1995;273(13):1044-46.

(68) DICPINIGAITIS PV. Cough in asthma and eosinophilic bronchitis. Thorax 2004;59(1).

(69) PARK SW, LEE YM, JANG AS, et al. Development of Chronic Airway Obstruction in Patients With Eosinophilic Bronchitis. Chest 2004;125:1998-2004.

(70) STEFFEN N. Singamose Laríngea. In: Palombini BC, Porto NS, Araújo E, Godoy DV. In: Doenças das Vias Aéreas – Uma Visão Clínica Integradora (Viaerologia*)*. Rio de Janeiro: Revinter, 2001:245-49.

(71) FRASER RS, MÜLLER NL, CALMAN N, PARÉ PD. Pulmonary Infection – Syngamosis. In: Fraser RS, Müller NL, Calman N, Paré PD. Diagnosis of Diseases of the Chest – Vol II. 4th ed, Philadelphia: W.B.Saunders; 1999:1046.

(72) KIM HY, LEE SM, JOO JE, et al. Human syngamosis: the first case in Korea. Thorax 1998;53:717-18.

(73) WEINSTEIN L, MOLAVI A. *Syngamus laryngeus* Infection (Syngamosis) with Chronic Cough. Ann Inter Med 1971;74:577-80.

(74) FRASER RS, PARÉ JAP, FRASER RG, PARÉ PD. Diseases of the Mediastinum. In: Fraser RS, Paré JAP, Fraser RG, Paré PD. Diseases of the Chest, 2° ed, Philadelphia: WB Saunders Company, 1994: 896-942.

(75) JEGOUX F, LEGENT F, MONTREUIL CB. Chronic cough and ear wax. Lancet 2002;360:618.

(76) GILBEY LK, GIROD CE. Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome – Endobronchial Involvement Presenting as Chronic Cough. Chest 2003;124:760-63.

(77) IRWIN RS, PRATTER MR, HAMOLSKY MW. Chronic Persistent Cough – An Uncommon Presenting Complaint of Thyroiditis. Chest 1982;81(3):386-88.

(78) ALCALAI RA, SPECTRE G, BURSZTYN M, JERUSALEM I. Smoking, Cough, and Polyuria. Arch Intern Med 2002;162:223-24.

(79) BUCKLER RA, PRATTER MR, CHAD DA, SMITH TW. Chronic Cough as the Presenting Symptom of Oculopharyngeal Muscular Dystrofy. Chest 1989;95(4):921-22.

(80) BUCCA C, ROLLA G, SCAPPATICCI E, et al. Extrathoracic and intrathoracic airway responsiveness in sinusitis. J Allergy Clin Immunol 1995;95:52-9.

(81) BOUSQUET AND ARIA WORKSHOP GROUP. Allergic Rhinitis and its impact on asthma. J Alergy Clin Immunol 2001;108(5).

(82) CRUZ AA, ROSÁRIO NA, TOGIAS AG. Rinite, Sinusite e Asma – Uma só doença. In: Cruz AA. Asma – Um grande desafio. São Paulo: Atheneu, 2004: 1-15..

(83) CORREN J, ADINOFF AD, BUCHMEIER AD, IRVING CG. Nasal beclomethasone prevents the seasonal increase in bronchial responsiveness in patients with allergic rhinitis and asthma. J Allergy Clin Immunol 1992;90:6250-6.

(84) CORREN J, ADINOFF AD, IRVIN CG. Changes in bronchial responsiveness following nasal provocation with allergen. J Allergy Clin Immunol 1992;89:611-8.

(85) NOUREDDINE G, THOMPSON M, BRENNAM F, et al. Nasal antigen challenge in asthmatics: effects of cetirizine (CET) on nasal and pulmonary responses. J Allergy Clin Immunol 1994;93:177-83.

(86) TSAO CH, CHEN LC, YEH KW, HUANG JL. Concomitant Chronic Sinusitis Treatment in Children With Mild Asthma. Chest 2003;123:757-764.

(87) ADINOFF I. Upper respiratory tract disease and asthma. Seminars in Respiratory Medicine 1987;8:308.

(88) CRUZ AA. Rinites crônicas: patogênese, classificação e tratamento. J Pneumol 1994;20(2):79-92.

(89) HUXLEY EJ, VIROSLAV J, GRAY WR, PIERCE AK. Pharyngeal aspiration in normal adults and patients with depressed consciousness. A J Med 1978;64:564-568.

(90) BARDIN PG, VAN HEERDEN BB, JOUBERT JR. Absence of pulmonary aspiration of sinus contents in patients with asthma and sinusitis. J Allergy Clin Immunol 1990; 86:82-8.

(91) PHILLIPS PP, McCAFFREY TV, KERN EB. Physiology of the human nose. In: Blitzer A, Lawson W, Friedman WH. Surgery of the Paranasal Sinuses. 2a ed, Philadelphia: W.B.Saunders Company, 1991:25-40.

(92) LARRAIN A, CARRASCO E, GALLEGUILLES F, et al. Medical and Surgical Treatment of Nonallergic Asthma Associated with Gastroesophageal Reflux. Chest 1991;99:1330-35.

(93) SONTAG SJ. Gastroesophageal Reflux and Asthma. Am J Med 1997;103(5A):84S-90S.

(94) HARDING SM, GUZZO MR, RICHTER JE. 24-h Esophageal pH Testing in Asthmatics. Chest 1999;115:654-59.

(95) MAYS EE. Intrinsic Asthma in Adults – Association With Gastroesophageal Reflux. JAMA 1976;236(23):2626-8.

(96) JACK C, CALVERLEY P, DONNELY R, et al. Simultaneous tracheal and oesophageal pH measurements in asthmatics patients with gastro-oesophageal reflux. Thorax 1995;50:201-4.

(97) TUCHMAN DN, BOYLE JT, PACK AI, et al. Comparison of Airway Responses Following Tracheal or Esophageal Acidification in the Cat. Gastroenterology 1984;87:872-81.

(98) SCHAN CA, HARDING SM, HAILE JM, et al. Gastroesophageal Reflux-induced Bronchoconstriction – An Intraesophageal Acid Infusion Study Using State-of-the-Art Technology. Chest 1994;106:731-37.

(99) GASTAL OL, CASTELL JA, CASTELL DO. Frequency and site of gastroesophageal reflux in patients with chest symptoms. Chest 1994;106:1793-96.

(100) ING AJ, NGU MC, BRESLIN AB. Chronic persistent cough and clearance of esophageal acid. Chest 1992;102:1668-71.

(101) RUIGÓMEZ A, RODRÍGUEZ LAG, WALLANDER MA, et al. Gastroesophageal Reflux Disease and Asthma – A Longitudinal Study in UK General Practice. Chest 2005;128:85-93.

(102) PALMER SM, MIRALLES AP, HOWELL DN, et al. Gastroesophageal Reflux as a Reversible Cause of Allograft Dysfunction After Lung Transplantation. Chest 2000; 118:1214-1217.

(103) HARTWIG MG, APPEL JZ, DAVIS D. Antireflux Surgery in the Setting of Lung Transplantation: Strategies for treating Gastroesophageal Reflux Disease in a High-Risk Population. Thorac Surg Clin 2005; 15:417-427.

(104) YOUNG LR, HADJILIADIS D, DAVIS D, et at. Lung Transplantation Exacerbates Gastroesophageal Reflux Disease. Chest 2003;124:1689-1693.

(105) FRENCH CL, IRWIN RS, CURLEY FJ, KRIKORIAN CJ. Impact of Chronic Cough on Quality of Life. Arch Intern Med 1998;158:1657-1661.

(106) FRENCH CT, KENNETH EF, IRWIN RS. Gender Differences in Helath-Related Quality of Life in Patients Complaining of Chronic Cough. Chest 2004;125:482-88.

(107) PALOMBINI BC, MIORIM MCG. Viaerologia. In: Cruz AA. Asma – Um grande desafio. São Paulo: Atheneu, 2004; 17-26.

(108) AMERICAN THORACIC SOCIETY. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1995;152:77-120S.

(109) SOCIEDADES BRASILEIRAS DE ALERGIA E IMUNOPATOLOGIA, PEDIATRIA e PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA. II Consenso Brasileiro no Manejo da Asma. J Pneumol 1998;24:173-276.

(110) JASPERSEN D, DIEHL KL, GEYER P, MARTENS E. Omeprazole in reflux-associated chronic persistent cough. Endoskopic Heute 1999;12(2):12-14.

(111) RUDOLPH CD, MAZUR LJ, LIPTAK GS, et al. Guidelines for evaluation and treatment of gastroesophageal reflux in infants and children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2001;32 (Suppl 2):S1-S31.

(112) TYTGAT GNJ. Long-term Therapy for Reflux Esophagitis. N Engl J Med 1995; 333(17): 1148-50.

(113) ARAÚJO E. Microbiologia do Meato Médio em Pacientes com Rinossinusite Crônica [Doutorado]. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2001.

8 - ANEXOS

ANEXO I – CASUÍSTICA

PAC	ID	SEX	DUR	RXS	VEF1	VEF1 %	TIFF	TCS	TBP	pH	RINOS	TCT	FIBR	REED	EVOL	GPN	TVA	ASMA	DRGE	BQT	DPOC	IECA	OUTROS
1	62	2	20.00		2.20	93.00	98.00	N	A	A					R	1	1	0	1	0	0	0	
84	48	2	12.00			121.00	112.00	N	N				A	N	B	1	0	0	1	0	0	0	
85	37	2	1.00		2.63	84.00	80.00	N		N			A	N	B	1	1	0	0	0	0	0	
86	37	1	10.00					N	A	A				N	B	1	1	0	1	0	0	0	
87	73	2	30.00					N	A	A					B	1	1	0	1	0	0	0	
88	58	2	11.00			96.00	91.00	N	N	A					B	1	0	0	1	0	0	0	
89	54	1	10.00		2.58	71.00	87.00	N		N					B	1	0	1	0	0	0	0	
90	49	1	10.00		0.82	28.00	121.00	N		A		N			B	1	0	1	1	0	1	0	
91	68	2	1.33					N	A	A					B	1	1	0	1	0	0	0	
92	39	2	11.00		2.64	97.00	97.00	N	A				A	N	B	1	1	0	0	0	0	0	
93	65	2	4.00					N		N					B	1	0	0	0	0	0	0	
94	69	2	30.00		0.64	33.00	89.00	N		N					B	1	0	1	0	0	0	0	
95	68	2			2.04	99.00	99.00	N	A	A		A			B	1	1	0	1	0	0	0	
96	52	1						N	N	A					B	1	0	0	1	0	0	0	
97	37	2	7.00					N	N	N			A	N	B	1	0	0	0	0	1	0	
98	44	2	6.00		2.91	130.00	103.00	N	A				A	N	B	1	1	0	0	0	0	0	
99	54	2	15.00			84.00	101.00	N	A	N					B	1	1	0	0	0	0	0	
100	42	2	15.00					N					N	N	B	1	0	0	1	0	0	0	
101	21	2	0.08					N	A	A					B	1	1	0	1	0	0	0	
102	59	2	30.00		2.18	104.00	100.00	N	A	N			A	N	B	1	1	0	0	0	0	0	
103	73	1	5.00		1.43	57.00	89.00	N		A		N	N	N	B	1	0	0	1	1	1	0	
104	60	1	0.58					N	A	A					B	1	1	0	1	0	0	0	
105	43	2		N	2.40	104.00	110.00		A	A					B	1	1	0	1	0	0	0	
106	42	2	2.00					A	N	A		A	N	N	B	0	0	0	1	0	0	0	
107	43	1	0.08	A									A	N	B	0	0	0	0	0	1	0	
108	29	1	4.00		3.61	92.00	104.00	A	A	A		A	N	N	B	0	1	0	1	0	0	0	
109	66	2	10.00		1.47	77.00	114.00	A	A				A	N	B	0	0	1	0	0	0	0	
110	60	2	7.00			102.00	109.00	A	A	A		A	A	A	B	0	1	0	1	0	0	0	
111	66	1	17.00					A	A	A					B	0	1	0	1	0	0	0	
112	74	2	25.00		2.04	138.00	113.00	A	A	A		A	A	N	B	0	1	0	1	0	0	0	
113	55	1	2.00							A	N				B	0	0	1	1	0	0	0	
114	44	2	5.00					A	A	A					B	0	1	0	1	0	0	0	Inf.interst.
38	55	1	10.00	N				N	N	A					B	1	0	0	1	0	0	0	
39	37	2		N	3.18	127.00	102.00	N	N	A			A	N	B	1	0	0	1	0	0	0	
40	49	2	0.58					N	A		N		A	N	B	1	1	0	0	0	0	0	
41	34	1	4.00	A	3.77	114.00	118.00	N	A	A			A	N	B	1	1	0	1	0	0	0	
42	39	2	8.00					N	N	N	N				B	1	0	0	1	0	0	0	
43	34	2	0.25	A		180.00	111.00	N	A	A					B	1	1	0	1	0	0	0	
44	61	2	25.00		2.08	79.00	91.00	A	A	N	A		A	N	B	1	1	0	0	0	0	0	
45	71	1	0.25	N	1.60	63.00	79.00	A					A	N	B	1	0	0	0	0	1	0	
46	64	2	6.00	A	2.00	83.00	83.00	N	A	A		A			B	1	1	0	0	0	0	0	
47	52	1	17.00		3.08	81.00	120.00	N	A	A	A		N	N	B	1	1	0	1	0	0	0	
48	59	1	2.00	A	3.38	96.00	110.00	N	N	A					B	1	0	0	1	0	0	0	
49	42	2	4.00	A		70.00	134.00	N		N		N			B	1	0	1	0	1	1	0	
50	60	2	4.00	A				N	A	A		A	A	N	B	1	1	0	1	0	0	0	
51	35	1	3.00		4.44	113.00	101.00	N	A	A	A		N	N	B	1	1	0	1	0	0	0	
52	78	2	10.00					A	A	A	N				B	0	1	0	1	0	0	0	
53	52	2	20.00	A	2.55	110.00	103.00	A	A	N			N	N	B	0	1	0	0	0	0	0	
54	71	2	1.00					A	A	A	A				B	1	1	0	1	0	0	0	
55	59	2						A	N	A	A				B	1	0	0	1	0	0	0	
56	59	2	12.00	A	1.65	61.00	70.00	A		N					B	0	0	1	0	0	0	0	
57	62	2	6.00					A	A	A	N		N	N	B	0	1	0	1	0	0	0	
58	60	2	10.00					A	N	A	A		N	N	B	1	0	0	1	0	0	1	
59	62	2	20.00					A	A	N	N		A	N	B	0	1	0	0	0	0	0	
60	80	1	3.00					A	A	A	N				B	0	1	0	1	0	0	0	
61	36	2	2.00					A	N	N	A				B	1	0	0	0	0	0	0	
62	58	2	0.17					A	A	N	N				B	0	0	1	0	0	0	1	
63	61	1	10.00					A	A	N	A				B	1	1	0	0	0	0	1	
64	49	2	3.00	A	2.69	128.00	110.00	A	A	N			N	N	B	0	1	0	0	0	0	0	
65	60	2		A				A	A	A					B	0	1	0	0	0	0	0	
66	37	1	10.00					A	N	N	A				B	1	0	0	0	0	0	0	
67	19	2		A	3.12	100.00	105.00	A	A	A		N			B	0	1	0	1	1	0	0	
68	52	2	0.08					N	A				N	N	B	1	1	0	0	0	0	0	
69	61	2	0.75					N	A	N		N			B	1	1	0	0	1	0	0	
70	57	2	0.75					N	A	N					B	1	1	0	0	0	0	0	
71	73	1	50.00					N	A	A					B	1	1	0	1	0	0	0	
72	80	1	1.50		2.32	83.00	109.00	N		A		N			B	1	0	0	1	0	0	0	
73	64	2	30.00					N		A					B	1	0	1	1	0	0	0	
74	57	2	7.00		1.39	69.00	83.00	N		A		N			B	1	0	1	1	1	0	0	
75	69	2	5.00					N	A	A					B	1	1	0	1	0	0	0	
76	41	2	0.08		2.64	94.00	110.00	N	A	N					B	1	1	0	1	0	0	0	
77	63	2	20.00					N	A	N		N	A	N	B	1	1	0	0	0	0	0	
78	61	1			2.28	78.00		N		A		A			B	1	0	1	1	0	0	0	
79	52	2	12.00					N	N	N			N	N	B	1	0	0	0	0	0	0	
80	47	2	15.00		1.84			N					N	N	B	1	0	1	0	0	0	0	
81	59	2	18.00		1.20	66.00	68.00	N	A	N					B	1	0	1	0	0	0	0	Inf.interst.

N = normal; **A**= alterado; **0**= ausente; **1** = presente
PAC= paciente; **ID**= idade; **SEX**= sexo (**1**= masculino, **2**= feminino); **DUR**= duração da tosse em anos; **RXS**= Rx de seios paranasais; **VEF1**= volume expiratório forçado do primeiro segundo; **TIFF**= índice de Tiffenau (VEF1/CVF); **TCS**= tomografia computadorizada de seios paranasais; **TBP**= teste de broncoprovocação com carbacol; **pH**= pHmetria esofágica de 24 hs; **RINOS**= rinoscopia; **TCT**= tomografia computadorizada de tórax; **FIBR**= fibrobroncoscopia; **REED**= Rx contrastado de esôfago, estômago e duodeno; **EVOL**= evolução da tosse após o tratamento (**R**= ruim, **B**= boa); **GPN**= gotejamento pós-nasal; **TVA**= tosse variante de asma; **DRGE**= doença do refluxo gastro-esofágico; **BQT**= bronquiectasias; **DPOC**= doença pulmonar obstrutiva crônica; **IECA**= tosse induzida por inibidores da enzima conversora da angiotensina; **c.mediast**.= cisto mediastinal benigno; **Inf.interst**.= infiltração pulmonar intersticial.

ANEXO II

Exames realizados para investigação de tosse crônica em diversas séries (5,6-14,26,28)

BIBLIOGRAFIA		n	ESC	Tt	RxT	PFP	RxS	TC SPN	REED	TCT	pH	FIB	RI
Irwin	1981	49	x		x	x	x		x		x	x	
Poe	1989	139			x	x	x		x			x	
Irwin	1990	102	x	x	x	x	x		x		x	x	
Holinger	1991	72	x	x	x	x	x	x	x		x	x	**x***
Smyrnios	1993	30	x		x	x	x		x		x	x	
Milgrom	1993	61		x	x	x	x				x		**x**
Hoffstein	1994	198	x		x	x	x		x			x	
Smyrnios	1995	71	x	x	x	x	x		x		x	x	
Mello	1996	88	x		x	x	x		x	x	x	x	
Marchesani	1998	92		x	x	x	x				x	x	
McGarvey	1998	43			x	x		x			x		
Palombini	1999	78	x	x	x	x		x		x	x	x	x

* laringoscopia direta

N= número de pacientes da série; **ESC**= exame de escarro; **Tt**= testes cutâneos; **RxT**= Rx de tórax; **PFP**= provas de função pulmonar (espirometria com resposta ao broncodilatador ou teste de broncoprovocação);

RxS= Rx de seios paranasais; **TC SPN** = tomografia computadorizada de seios paranasais; **REED=** Rx contrastado de esôfago, estômago, duodeno; **TCT**= tomografia computadorizada de tórax; **pH**= pHmetria esofágica de 24 horas; **FIB**= fibrobroncoscopia; **RI**= rinoscopia

ANEXO III

Complicações extra-esofágicas da DRGE

Tosse	Rouquidão	Otalgia
Pneumonia	Laringite	Estenose sub-glótica
Sinusite	Síncope por-	Artrite da cricoaritenóide
Apnéia	tosse	Faringite
Sialorréia	Broncoconstrição	Morte súbita do RN
Disfonia	Câncer	*Globus*
Erosões dentárias	Granuloma de CV	Disfagia cervical
Úlcera de CV		

DRGE= doença do refluxo gastroesofágico; CV = corda vocal; RN: recém-nascido.

ANEXO IV

PROTOCOLO DE INVESTIGAÇÃO DA TOSSE CRÔNICA [2,6,24]

A) Pacientes com tosse crônica por pelo menos 3 semanas

B) Todos os pacientes:

1. História
2. Exame físico
3. Rx de tórax

C) Pacientes selecionados conforme dados clínicos:

4. Contagem de leucócitos e eosinófilos

5. Rx de SPN
6. Exame citológico e microbiológico de escarro
7. Fibrobroncoscopia
8. Estudos do trato digestivo superior: endoscopia, gastroscopia, REED, esofagomanometria e pHmetria esofágica de 24 hs
9. Cateterização cardíaca
10. Estudos da função pulmonar: espirometria, resposta ao broncodilatador (isoproterenol) e teste de broncoprovocação com metacolina.

ANEXO V - Características dos indivíduos que apresentaram melhora e os que não apresentaram melhora da tosse, após o tratamento.

CARACTERÍSTICAS		**MELHORA (n=99)**	**SEM MELHORA (n=15)**	**P**
Sexo (%)	Masculino	29,0	26,7	1,00
Idade em anos (média±DP)		55±14	56±10	0,6
Tabagismo	Não tabagista	76,8	86,7	0,5
	Ex-tabagista	16,2	13,3	
	Ativo	7,1	0	
Tempo de tabagismo em anos (média±DP)*	Ex-tabagistas + ativos	30±14	36±11	0,5
Carga tabágica (cigarros/dia)	Ex-tabagistas + ativos	19±12	25±7	0,5
Duração da tosse em anos (mediana + AIQ)		5 (1,2-11)	10 (1,0-17)	0,4

Espirometria (média±DP)	VEF1 litros	2,56±1,0	2,15±0,6	0,2
	VEF1 %	94±28	89±18	0,6
	Tiffenau (%)	100±14,0	95±9,7	0,3
Causas de tosse (%)	GPN	79,8	86,7	0,7
	Asma	73,7	80,0	0,8
	DRGE	53,5	46,7	0,8
	BQT	10,0	6,7	1,0
	DPOC	6,1	0	0,7
	IECA	3,0	0	1,0
	Inf.intersticial	2,0	0	1,0
	Pneumonia	1,0	0	1,0
	Cisto mediast.	1,0	0	1,0
Causas de GPN	Sinusite	47,5	40,0	0,7
	C.bolhosa	20,4	46,7	0,058
	H.cornetos	11,2	13,3	1,0
	Pseudocistos	9,4	0	0,5
	Pólipos	5,1	0	0,8
Tratamento	Antibióticos	65,7	66,7	1,0
	CT sistêmico	73,7	86,7	0,4
	CT nasal	77,8	73,3	0,9
	CT inalatório	79,8	80,0	1,0
	Bloq.H2	51,5	53,3	1,0
	Bloq.bomba	31,3	33,3	1,0
	Pró-cinéticos	26,3	20,0	0,8
	BD longa	46,5	40,0	0,8
	Cir.ORL	14,4	7,7	0,8

*Apesar de não ter sido mostrado diferença no tempo de tabagismo entre o grupo de tabagistas ativos e ex-tabagistas que apresentou melhora e o que não apresentou melhora (p=0,5), deve-se registrar que o número de indivíduos de cada grupo era, respectivamente, 23 e 2 pacientes.

DP= desvio padrão; AIQ= amplitude interquartil; VEF1= volume expiratório forçado no primeiro segundo; Tiffenau= VEF1/CVF; GPN= gotejamento pós-nasal; DRGE= doença do refluxo gastro-esofágico; BQT= bronquiectasias; DPOC= doença pulmonar obstrutiva crônica; IECA= tosse induzida por inibidores da enzima conversora da angiotensina; Inf.intersticial= infiltração intersticial pulmonar; Cisto mediast.= cisto mediastinal benigno; C.bolhosa= concha bolhosa com retenção de secreções; H.cornetos= hipertrofia de cornetos; CT= corticóide; Bloq.H2= bloqueadores H2; Bloq.bomba= bloqueadores da bomba de prótons; BD= broncodilatador; Cir.ORL= cirurgia otorrinolaringológica.

Livros Grátis

(http://www.livrosgratis.com.br)

Milhares de Livros para Download:

Baixar livros de Administração
Baixar livros de Agronomia
Baixar livros de Arquitetura
Baixar livros de Artes
Baixar livros de Astronomia
Baixar livros de Biologia Geral
Baixar livros de Ciência da Computação
Baixar livros de Ciência da Informação
Baixar livros de Ciência Política
Baixar livros de Ciências da Saúde
Baixar livros de Comunicação
Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE
Baixar livros de Defesa civil
Baixar livros de Direito
Baixar livros de Direitos humanos
Baixar livros de Economia
Baixar livros de Economia Doméstica
Baixar livros de Educação
Baixar livros de Educação - Trânsito
Baixar livros de Educação Física
Baixar livros de Engenharia Aeroespacial
Baixar livros de Farmácia
Baixar livros de Filosofia
Baixar livros de Física
Baixar livros de Geociências
Baixar livros de Geografia
Baixar livros de História
Baixar livros de Línguas

Baixar livros de Literatura
Baixar livros de Literatura de Cordel
Baixar livros de Literatura Infantil
Baixar livros de Matemática
Baixar livros de Medicina
Baixar livros de Medicina Veterinária
Baixar livros de Meio Ambiente
Baixar livros de Meteorologia
Baixar Monografias e TCC
Baixar livros Multidisciplinar
Baixar livros de Música
Baixar livros de Psicologia
Baixar livros de Química
Baixar livros de Saúde Coletiva
Baixar livros de Serviço Social
Baixar livros de Sociologia
Baixar livros de Teologia
Baixar livros de Trabalho
Baixar livros de Turismo