

/ANTITUSSÍGENOS SÃO MAIS EFICAZES DO QUE PLACEBO?

Revisão sobre tosse e dicas para a prática clínica

Dr. RAUL EMERICH • CRM/SP 63.726

ESPECIALISTA PELA SOCIEDADE BRASILEIRA DE ALERGIA E IMUNOLOGIA, MESTRE, DOUTOR E PESQUISADOR ASSOCIADO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO (UNIFESP), AUTOR, ENTRE OUTROS, DO ROMANCE HISTÓRICO *CARDANO*

ANTITUSSÍGENOS SÃO MAIS EFICAZES DO QUE PLACEBO?

Revisão sobre tosse e dicas para a prática clínica

Antitussígenos: essa classe de medicamentos realmente funciona? A pergunta é válida. Muitos médicos são descrentes em relação à eficácia de medicamentos sintomáticos para uma das maiores causas de consulta médica: a tosse. Afinal, um grande centro de pesquisa acadêmica, a Fundação Cochrane, atestou solenemente, em documento de 2001: não há boa evidência a favor (ou contra) a eficiência dos fármacos antitussígenos de venda livre (em inglês, OTC, *over-the-counter*)¹.

Nossos avós, por exemplo, conheciam e abusavam da codeína e de seus derivados, inclusive em crianças. Esse opioide tem ação central. Uma metanálise de cinco estudos mostrou efeito um pouco melhor que o placebo, e a US Food and Drug Administration (FDA) (agência norte-americana para o controle de drogas e alimentos) recomendou evitar, antes dos 2 anos de idade, o uso de qualquer agente antitussígeno, principalmente a codeína, devido ao potencial risco de depressão respiratória, convulsões e morte².

Aqui no Brasil, com a atual regra de retenção da receita médica, os opioides foram retirados de xaropes tradicionais, deixando uma lacuna para o profissional que deseja lançar mão dessa opção de tratamento.

Mas o especialista não torce o nariz apenas para a hipotética “tosse alérgica” (entidade nosológica nebulosa que é usada como justificativa para muitas receitas), ou porque os antitussígenos têm resultados controversos. A questão que se coloca, nesse caso, é a seguinte: não se deve primeiro fazer o diagnóstico da doença que está causando a tosse? Ou seja, considerar um tratamento direcionado, e não apenas orientar um sintomático?

Por outro lado, é pertinente o argumento contrário: a busca pela causa significa deixar o paciente tossindo, sem amparo para seu sintoma? Apesar de raramente causar lesões sérias, o quadro pode ser desesperador, com intensa morbidade.

Inicialmente, considere que a tosse pode ser dividida conforme seu tempo de duração. A tosse aguda, que dura no máximo três semanas, é geralmente o resultado da ação viral, e, menos frequentemente, bacteriana. Lembre-se que a coqueluche tornou-se uma doença reemergente³. No caso da decisão por um antibiótico, o uso de um macrolídeo seria uma melhor opção, até porque faz a cobertura também para agentes causadores da pneumonia atípica.

O diagnóstico passa a ser de tosse crônica se os sintomas perdurarem por mais de oito semanas. Quando a duração está entre três e oito semanas, o quadro pode ser rotulado de subagudo, mas o raciocínio quanto à causa será o mesmo daquele utilizado para as tosses agudas, que pode incluir inalação de material particulado, fumaça de cigarro, disfunções da laringe e até o uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs).

Voltando aos quadros virais, o que se têm nessa situação são as bronquites, ou traqueobronquites agudas. Os vírus representam até

90% das tosses pós-infecciosas. Mesmo assim, pelo menos nos Estados Unidos, dois terços dos pacientes recebem antibióticos, muitas vezes associados a mucolíticos⁴. Dificilmente uma medicação sintomática fará diferença na fase inicial de infecção, mas pode-se argumentar que a ausência do controle dos sintomas nos dias que se seguem ao pico da infecção facilitaria o prolongamento da tosse⁵. Sim, um remédio para os sintomas teria um importante papel nesse caso.

Uma maneira de entender essa abordagem seria pensar a tosse como um processo de hipersensibilidade. Uma célula destruída por vírus, por exemplo, manda sinais para as terminações, de diferentes nervos aferentes, localizadas logo abaixo do epitélio. A ativação, mediada por canais iônicos, gera um potencial elétrico que é levado ao núcleo do trato solitário, uma região bulbar que tem relação íntima com o controle das funções cardiovasculares e respiratórias. Dali, saem sinais eferentes para o reflexo da tosse.

Há vários tipos de fibras vagais eferentes. Como se não bastasse, sabe-se que existem igualmente muitos receptores de tosse. Os recentemente descritos TRP (*transient receptor potential*)^{6,7}, diferentemente dos receptores de adaptação rápida e lenta, parecem ser os principais responsáveis por aquilo que poderia ser chamado de “hipersensibilidade tussígena”, um tipo de hiper-reatividade que pode ser resultante do estresse oxidativo⁸. Nesse caso, quando a infecção dá sinais de remissão, a tosse continua, ou recorre com muita facilidade, após variados estímulos (frio, ar seco, estresse).

É interessante observar que a hiper-reatividade brônquica ocorre de forma totalmente independente da hipersensibilidade à tosse⁹. Isso significa dizer que alguns pacientes podem ter um grave broncoespasmo com pouca tosse, e vice-versa.

Para ilustrar essas diferenças, imagine que um paciente que tem tosse não produtiva, apresenta piora dos sintomas quando corre e melhora marcante quando inala um beta-2-agonista. O teste terapêutico (na falta de uma prova de função pulmonar) denota a ocorrência de uma doença chamada tosse como variante de asma¹⁰. O processo fisiopatológico é o mesmo de um paciente asmático que se queixa de “chiado no peito”, falta de ar ou sibilos. Além disso, o tratamento será semelhante. O que engana o clínico é o fato de não haver os sintomas clássicos da asma.

Mas quando a queixa de tosse, como a apresentada pelo paciente citado, não tem resposta ao tratamento com broncodilatador, pode-se, como refere o pesquisador Woo-Jung Song, estar diante de uma bronquite eosinofílica, que se manifesta com sua hipersensibilidade de tosse⁷.

Portanto, em pacientes que têm radiografia de tórax normal e prolongamento da tosse, devem-se analisar três principais grupos de doenças, que apresentam diagnóstico fundamentalmente clínico:



Em contrapartida, a revista *Acta Pediátrica Espanhola*, de 2010, publicou artigo em que a levodropropizina recebeu destaque especial por suas tolerabilidade e eficácia



1. Síndrome da tosse da via aérea superior — Afecção que inclui a rinosinusite. Geralmente não bacteriana (entidade chamada anteriormente de “gotejamento pós-nasal”). Os exames podem ser normais. A prova terapêutica inclui anti-histamínico e corticoide tópico nasal¹¹.

2. Doença do refluxo gastroesofágico — Coloca um grande desafio ao clínico, pois pode se apresentar como uma versão silenciosa. Manifestações exclusivamente extraesofágicas (ou seja, apenas na via aérea) cursam sem sintomas de pirose, ou alteração em endoscopia digestiva. Além disso, o refluxo pode ser de material não ácido. Prova terapêutica mais indicada: inibidor da bomba de prótons (com ou sem um procinético gástrico, como a domperidona). Vários deles já podem ser usados em crianças pequenas, a partir de 1 ano de idade¹².

3. Inflamação eosinofílica das vias aéreas (ou seja, as bronquites eosinofílicas, com ou sem broncoespasmo) — A espirometria mostrará limitação do fluxo aéreo e resposta ao broncodilatador nos casos de tosse como variante de asma. Ambos os casos responderão ao corticoide inalado. Para essa síndrome, é interessante se considerar o uso da associação inalada de beta-2-agonista + corticoide, que contemplaria os dois diagnósticos. A opção pela prova terapêutica com um corticoide inalado em uma tosse crônica não específica em crianças, segundo artigo recente da revista *Chest*, deveria ser principalmente considerada em pacientes sabidamente alérgicos¹³.

Curiosamente, um grupo japonês sugeriu o termo *tosse atópica* para os pacientes com fundo alérgico que apresentavam a característica facilidade para tossir, sem serem asmáticos. Vejam que o famigerado termo *tosse alérgica* acabou tendo, pelo menos entre os japoneses, sua entrada triunfal no meio acadêmico¹⁴. Não sem alguma contravérsia, é bem verdade¹⁵.

Outros diagnósticos diferenciais não podem ser esquecidos. Na tosse que se prolonga, deve-se sempre pensar em aspiração de corpo

estranho, insuficiência cardíaca congestiva subclínica ou sequestro pulmonar. Em adultos, o desafio é diagnosticar precocemente o câncer pulmonar e a tuberculose. A tosse psicogênica é um diagnóstico de exclusão¹⁶. Vale lembrar que, assim como outros “tiques”, a tosse de hábito, ou psicogênica, não acontece durante o sono.

Considerando a possibilidade de desenvolvimento de hipersensibilidade à tosse, como acontece em muitos pacientes que passam a tossir com grande facilidade, ou por tempo prolongado, a questão deixa de ser apenas diagnosticar a doença causadora e passa a ser como acrescentar, junto ao tratamento específico, também um remédio sintomático. Ora, quando se trata uma doença febril, receita-se um antipirético, ou não?

O problema está em que antitussígeno utilizar. Quando as opções são avaliadas isoladamente, e não apenas no *pool* de remédios para tosse, um fármaco de ação periférica se destaca: a levodropropizina. Tanto que nos *guidelines* de 2006 do American College of Chest Physicians há a recomendação de seu uso, como primeira escolha¹⁷.

De fato, os fármacos de ação central perderam espaço para a levodropropizina e a moguisteína (esta não disponível em nosso meio), com evidência baseada em estudos clínicos, como câncer pulmonar¹⁸ e doença intersticial¹⁹, além do consenso americano²⁰.

Estudos recentes continuam a explorar a codeína e seus derivados, mas os efeitos colaterais são pronunciados^{11,21}. Em contrapartida, a revista *Acta Pediátrica Espanhola*, de 2010, publicou artigo em que a levodropropizina recebeu destaque especial por suas tolerabilidade e eficácia²². Da mesma forma, a National Guideline Clearinghouse, base de dados oficial americana, recomenda: o uso da levodropropizina ou moguisteína para alívio da tosse a curto prazo²³.

Nem sempre se sabe a causa exata da tosse que afeta o paciente. Afastados os diagnósticos de doença grave, uma coisa é certa: para ele, a discussão acadêmica importa menos; o fundamental é parar de tossir.

Referências bibliográficas

- SCHROEDER, K.; FAHEY, T. Over-the-counter medications for acute cough in children and adults in ambulatory settings. *Cochrane Database Syst Rev*. n. 3, CD001831, 2001.
- FDA Releases Recommendations Regarding Use of Over-the-Counter Cough and Cold Products. Disponível em: www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2008/NEW01778.html.
- KLJNE, J. M. et al. Pertussis: a reemerging infection. *American family physician*, Kansas City, v. 88, n. 8, p. 507-514, 2013.
- LINDER, J. A.; SIM, I. Antibiotic treatment of acute bronchitis in smokers: a systematic review. *Journal of general internal medicine*. Philadelphia, v. 17, n. 3, p. 230-234, 2002.
- DE BLASIO F. et al. Cough management: a practical approach. *Cough [electronic resource]*, London, v. 7, n. 1, p. 7, 2011.
- BIRRELL, M. A. et al. TRPA1 agonists evoke coughing in guinea pig and human volunteers. *American journal of respiratory and critical care medicine*, New York, v. 180, n. 11, p. 1042-1047, 2009.
- SONG, W. J.; CHANG, Y. S.; MORICE, A. H. Changing the paradigm for cough: does 'cough hypersensitivity' aid our understanding? *Asia Pacific allergy*, Seoul, v. 4, n. 1, p. 3-13, 2014.
- KOSKELA, H. O.; PUROKIVI, M. K. Airway oxidative stress in chronic cough. *Cough [electronic resource]*, London, v. 9, n. 1, p. 26, 2013.
- KELKAR, P.; GOLDSOBER, A.; POLOSA, R. "Cough, comorbid, coexisting and differential diagnosis". In: LOCKEY, R. F.; LEDFORD, D. K. *Asthma*. Oxford: Oxford University Press; 2014.
- CORRAO, W. M.; BRAMAN, S. S.; IRWIN, R. S. Chronic cough as the sole presenting manifestation of bronchial asthma. *The New England journal of medicine*, Boston, v. 300, n. 12, p. 633-637, 1979.
- PADMA, L. Current drugs for the treatment of dry cough. *The Journal of the Association of Physicians of India*, Bombay, v. 61, Suppl. 5, p. 9-13, 2013.
- GUIMARÃES, E. V.; MARGUET, C.; CAMARGOS, P. A. M. Tratamento da doença do refluxo gastroesofágico. Artigo de Revisão. *J Pediatr*, v. 82, suppl. 5, 2006.
- YILMAZ, O. et al. Children with chronic non-specific isolated cough. *Chest*, Chicago, 2014 [Epub ahead of print].
- FUJIMURA, M. et al. Eosinophilic tracheobronchitis and airway cough hypersensitivity in chronic non-productive cough. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, Oxford, v. 30, n. 1, p. 41-47, 2000.
- MCGARVEY, L.; MORICE, A. H. Atopic cough: little evidence to support a new clinical entity. *Thorax*, London, v. 58, n. 8, p. 736-737, 2003.
- VELASCO-ZÚÑIGA, R. et al. Psychogenic cough: a diagnosis of exclusion. *Pediatric emergency care*, Baltimore, v. 28, n. 11, p. 1218-1219, 2012.
- IRWIN, R. S. et al. American College of Chest Physicians (ACCP): Diagnosis and management of cough executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, Chicago, v. 129, p. 15-23S, 2006.
- LUPORINI, G. et al. Efficacy and safety of levodropropizine and dihydrocodeine on nonproductive cough in primary and metastatic lung cancer. *The European respiratory journal*, Copenhagen, v. 12, n. 1, p. 97-101, 1998.
- GUNELLA, G.; ZANASI, A.; MASSIMO VANASIA, C. B. Efficacy and safety of the use of levodropropizine in patients with chronic interstitial lung diseases. *La Clinica terapeutica*, Roma, v. 136, n. 4, p. 261-266, 1991.
- BOLSER, D. C. Cough Suppressant and Pharmacologic Proctive Therapy ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, Chicago, v. 129, Suppl 1, p. 238S-249S, 2006.
- OTERO RIVAS, M. M. et al. Acute generalized exanthematous pustulosis due to dextromethorphan. *Dermatology online journal [electronic resource]*, California, v. 19, n. 10, p. 20030, 2013.
- VILLAR DEL FRESNO, Á. M. Eficacia y tolerabilidad de la levodropropizina en el tratamiento de la tos no productiva. *Acta Pediátrica Española*, v. 68, n. 9, p. 20, 2010.
- National Guideline Clearinghouse. A public resource for evidence-based clinical practice guidelines. Disponível em: www.guideline.gov.

As opiniões emitidas nesta publicação são de inteira responsabilidade do autor e não refletem, necessariamente, a opinião da Conectfarma Publicações Científicas Ltda.

