



Programa de Suporte ao Cuidado Farmacêutico na Atenção à Saúde

Guia de Prática Clínica: Sinais e Sintomas Respiratórios

Tosse

2018

Ficha catalográfica

Consulta pública nº 03/2018

Documento confidencial em revisão

Elaboração

Angelita Cristine de Melo
Universidade Federal de São João del-Rei

Antonio Matoso Mendes
Universidade Federal do Paraná

Cassyano Januário Correr
Universidade Federal do Paraná

Hellen Karoline Maniero
Conselho Federal de Farmácia

Juliana Miranda Ferreira
Universidade Federal de São João del-Rei

Josélia Cintya Quintão Pena Frade
Conselho Federal de Farmácia

Michel Fleith Otuki
Universidade Federal do Paraná

Natália Fracaro Lombardi
Universidade Federal do Paraná

Thais Teles de Souza
Universidade Federal do Paraná

Wáleri Christini Torelli Reis
Universidade Federal do Paraná

Revisão do Português

Tatiane Lopes Pereira
Conselho Federal de Farmácia

Luiz Carlos Costa Ferreira
Conselho Federal de Farmácia

Ilana Socolik
Conselho Federal de Farmácia

Revisão Técnica pré-consulta pública

André de Oliveira Baldoni
Universidade Federal de São João del-Rei

Eliane Aparecida Campesatto
Universidade Federal de Alagoas

Joaquim Maurício Duarte Almeida
Universidade Federal de São João del-Rei

José Ruben de Alcântara Bonfim
Instituto de Saúde da Secretaria de Estado
da Saúde de São Paulo
Secretaria Municipal da Saúde de São
Paulo

Julio Campos Florián
Universidad Nacional de Trujillo

Juvenia Bezerra Fontenele
Universidade Federal do Ceará

Maria das Graças Lins Brandão
Universidade Federal de Minas Gerais

Mariana Linhares Pereira
Universidade Federal de São João del-Rei

Rafael Stelmach
Instituto do Coração do HC-FMUSP

Preparação da Consulta Pública/CFF Nº 03/2018:

Daniel Correia Júnior
Conselho Federal de Farmácia

Maria Isabel Lopes
Conselho Federal de Farmácia

Josélia Cintya Quintão Pena Frade
Conselho Federal de Farmácia

Coordenação

Josélia Cintya Quintão Pena Frade
Conselho Federal de Farmácia

Agradecimentos

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA

PRESIDENTE

Walter da Silva Jorge João

VICE-PRESIDENTE

Lenira da Silva Costa

SECRETÁRIO-GERAL

Erlandson Uchôa Lacerda

TESOUREIRO

João Samuel de Moraes Meira

CONSELHEIROS FEDERAIS EFETIVOS

Romeu Cordeiro Barbosa Neto (AC)

José Gildo da Silva (AL)

Marcos Aurélio Ferreira da Silva (AM)

Carlos André Oeiras Sena (AP)

Altamiro José dos Santos (BA)

Luis Cláudio Mapurunga da Frota (CE)

Forland Oliveira Silva (DF)

Gedayas Medeiros Pedro (ES)

Sueza Abadia de Souza Oliveira (GO)

Luís Marcelo Vieira Rosa (MA)

Gerson Antônio Pianetti (MG)

Márcia Regina Cardeal Gutierrez
Saldanha (MS)

José Ricardo Arnaut Amadio (MT)

Walter da Silva Jorge João (PA)

João Samuel de Moraes Meira (PB)

Bráulio César de Sousa (PE)

Elena Lúcia Sales Souza (PI)

Valmir de Santi (PR)

Alex Sandro Rodrigues Baiense (RJ)

Lenira da Silva Costa (RN)

Lérida Maria dos Santos Vieira (RO)

Erlandson Uchôa Lacerda (RR)

Josué Schostack (RS)

Paulo Roberto Boff (SC)

Vanilda Oliveira Aguiar (SE)

Margarete Akemi Kishi (SP)

Amilson Álvares (TO)

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figuras

Figura 1. Etapas do raciocínio clínico	13
Figura 2. Algoritmo geral do raciocínio clínico para o manejo de tosse	62

Quadros

Quadro 1 Graus de recomendação e níveis de evidência de condutas.....	14
Quadro 2. Classificação, duração e principais causas da tosse	16
Quadro 3. Técnicas de uso do medidor de pico de fluxo expiratório	20
Quadro 4. Afecções clínicas que podem vir acompanhadas de tosse.....	23
Quadro 5. Medicamentos disponíveis no Brasil que podem causar tosse.....	27
Quadro 6. Situações que requerem encaminhamento para outro profissional ou serviço de saúde	29
Quadro 7. Medidas não farmacológicas para o manejo da tosse	32
Quadro 8. Informações sobre medicamentos/fármacos utilizados no tratamento da tosse	36
Quadro9 . Informações sobre alguns fármacos usados em combinação de dose fixa para o tratamento da tosse, constantes na base de dados Micromedex®	47
Quadro 10. Interações medicamentosas com os principais medicamentos utilizados para o tratamento da tosse	50
Quadro 11. Fitoterápicos e plantas medicinais utilizadas no tratamento da tosse.....	53
Quadro 12. Modo correto da administração de diferentes formas farmacêuticas para o tratamento da tosse	54
Quadro13 . Avaliação dos resultados	57
Quadro 14. Decisão terapêutica para o manejo de tosse	60

LISTA DE ABREVIATURAS

5-HIAA – Ácido 5-hidroxi-indol-acético
AAP – *American Academy of Pediatrics*
CFF – Conselho Federal de Farmácia
CIAP – Classificação Internacional de Atenção Primária
CVF – Capacidade Vital Forçada
DM – Diferença média
DPOC – Doença pulmonar obstrutiva crônica
DRGE – Doença do Refluxo Gastroesofágico
ECR – Ensaio Clínicos Controlados
FDA – *Food and Drug Administration*
GITE – Grupos e Indicações Terapêuticas Especificadas
IC – Intervalo de confiança
IECA – Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina
IMAO – Inibidores da Monoaminoxidase
LMIP – Lista de medicamentos isentos de prescrição
OMS – Organização Mundial da Saúde
PFE – Pico de Fluxo Expiratório
PM10 – Partículas com menos de 10 µm de diâmetro aerodinâmico
RDC – Resolução da Diretoria Colegiada
RR – Razão de Risco
SAMU – Serviço de Atendimento Móvel de Urgência
SBMFC – Sociedade Brasileira de Medicina de Família e Comunidade
SNC – Sistema Nervoso Central
TGO – Aspartato aminotransferase
VEF – Volume expiratório forçado no primeiro segundo
VMA – Ácido vanilmandélico
WONCA – *World Organization of National Colleges, Academies and Academic Associations of General Practitioners/Family Physicians*
ZSS - Zhi Sou San

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO	10
1 MÉTODO DE BUSCA DA EVIDÊNCIA.....	14
2 ACOLHIMENTO DA DEMANDA.....	15
3 ANAMNESE FARMACÊUTICA E VERIFICAÇÃO DE PARÂMETROS CLÍNICOS	16
3.1 IDENTIFICAÇÃO DA(S) NECESSIDADE(S) E DO(S) PROBLEMA(S) DE SAÚDE....	16
3.1.1 Início, frequência e duração dos sinais e sintomas	16
3.1.2 Características e gravidade de sinais e sintomas.....	17
3.1.2.1 Avaliação da função pulmonar.....	19
3.1.3 Fatores que agravam os sinais e sintomas.....	22
3.1.4 Possíveis sinais e sintomas associados	23
3.2 IDENTIFICAÇÃO DE SITUAÇÕES ESPECIAIS E PRECAUÇÕES	24
3.2.1 Populações especiais	24
3.2.2 Situações especiais que exigem restrições ao tratamento	27
3.2.3 Tratamentos prévios ou concomitantes ao episódio atual	27
3.2.3.1 Uso de medicamentos que podem causar tosse	27
3.2.3.2 Uso concomitante de medicamentos.....	28
3.2.3.3 Tratamento prévio para sinais e sintomas	28
3.2.4 Preferências e experiências do paciente	28
4 SITUAÇÕES DE ALERTA PARA ENCAMINHAMENTO	28
5 PLANO DE CUIDADO	30
5.1 TERAPIA NÃO FARMACOLÓGICA	31
5.2 TERAPIA FARMACOLÓGICA	34
5.2.1 Medicamentos, formas farmacêuticas, posologia e contraindicações	35
5.2.2 Associações em dose fixa para as quais não foram identificadas informações a respeito da combinação.....	47
5.2.3 Interações entre medicamentos.....	48
5.2.4 Medicamentos fitoterápicos, fitofármacos, drogas vegetais e outros produtos para a saúde.....	52
5.3 EDUCAÇÃO E ORIENTAÇÃO AO PACIENTE	54
6. AVALIAÇÃO DOS RESULTADOS	56
7 DECISÃO TERAPÊUTICA.....	60
7.1 Terapêutica no manejo da tosse.....	60
7.2 Algoritmo geral de decisão	61

GLOSSÁRIO.....	63
Apêndice A – Etapas do raciocínio clínico	71
Apêndice B – Busca, seleção e síntese das evidências	72
Apêndice C – Síntese de evidências para o tratamento não farmacológico da tosse	75
Apêndice D – Síntese de evidências para o tratamento farmacológico da tosse	81
Apêndice E – Síntese de evidências para o tratamento da tosse com fitoterápicos.....	84
Apêndice F – Grau de recomendação e nível de evidência das medidas não farmacológicas e farmacológicas.....	87
Apêndice G – Reações adversas a medicamentos	88
Apêndice H – Tabelas com valores de pico de fluxo normais, conforme idade e sexo do paciente	90
REFERÊNCIAS	91

APRESENTAÇÃO

A tosse é um mecanismo de defesa reflexa importante, cujas principais funções fisiológicas são: a eliminação de secreções das vias aéreas, a proteção contra a aspiração de corpos estranhos, secreções ou alimentos, a defesa contra disfunção ou lesões ciliares, e a proteção contra episódios de arritmia potencialmente fatais (ao gerar aumento de pressão intratorácica) (Munyard e Bush, 1996; Sociedade Brasileira De Pneumologia E Tisiologia, 2006; Blenkinsopp *et al.*, 2008).

De acordo com a segunda edição da Classificação Internacional de Atenção Primária (CIAP 2), no componente “queixas e sintomas”, a tosse é classificada no código “R05” (R: respiratório; R05: tosse). A classificação CIAP 2 foi elaborada pelo Comitê Internacional de Classificação da Organização Mundial de Médicos de Família (*World Organization of National Colleges, Academies and Academic Associations of General Practitioners/Family Physicians - WONCA*) e traduzida para o português pela Sociedade Brasileira de Medicina de Família e Comunidade (SBMFC) e pelo Ministério da Saúde (Comitê Internacional De Classificação Da Organização Mundial De Associações Nacionais e Academias E Associações Acadêmicas De Clínicos Gerais / Médicos De Família, 2009).

A tosse é uma das causas mais comuns de procura por atendimento médico e pode estar relacionada a uma grande variedade de doenças, pulmonares e extrapulmonares (Irwin, R. S., 2006; Sociedade Brasileira De Pneumologia E Tisiologia, 2006; Hospital Albert Einstein, 2014). Habitualmente, a queixa explanada neste guia pode ser considerada como problema de saúde agudo e autolimitado; no entanto, em uma proporção importante de pacientes, a tosse pode se apresentar como um sinal crônico isolado e é preciso cautela para identificar se não está relacionada a outra condição clínica prévia (Irwin e Madison, 2000).

As causas subjacentes que estimulam tosse podem variar: infecções (virais ou bacterianas, as quais tipicamente induzem a produção de muco), alergias (rinite alérgica, sazonal ou perene, asma alérgica), mudanças bruscas de temperatura, ambiências contaminadas, cigarro, poeira e certas classes de medicamentos, como inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e betabloqueadores (Cordero *et al.*, 2001; Nhs, 2017; Publishing, 2017; Clinic, 2018). A ocorrência de tosse com

IECA tem sido observada mais em mulheres do que em homens (Os *et al.*, 1994; Sato e Fukuda, 2015; Alharbi *et al.*, 2017). Pode também ser um sinal/sintoma de outro problema de saúde não autolimitado, como a asma, doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), bronquite, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), tuberculose, câncer de pulmão, insuficiência cardíaca descompensada, entre outros (Irwin *et al.*, 1981; Irwin *et al.*, 1990; Pratter *et al.*, 1993; Kastelik *et al.*, 2005; Wang *et al.*, 2005; Irwin, R., 2006; Iyer e Lim, 2013).

Para o alívio da tosse, muitas vezes, o paciente opta pelo autocuidado sem orientação, muitas vezes de modo inadequado (Kogan *et al.*, 1994; Smith *et al.*, 2014). A Resolução da Diretoria Colegiada (RDC)/Anvisa, nº 138, de 29 de maio de 2003, descreve algumas classes de medicamentos, cuja venda não exigia prescrição médica (Agência Nacional De Vigilância Sanitária, 2003). Esta RDC foi atualizada pela RDC/Anvisa, nº 98, de 1º de agosto de 2016, na qual a lista de Grupos e Indicações Terapêuticas Especificadas (GITE) foi substituída pela Lista de Medicamentos Isentos de Prescrição (LMIP) (Agência Nacional De Vigilância Sanitária, 2016). As classes de medicamentos para o alívio desse sinal/sintoma, cuja venda é isenta de prescrição médica, são:

- antitussígenos/ sedativos da tosse
- expectorantes
- mucolíticos

O acolhimento da demanda espontânea quanto à tosse, pelo farmacêutico, contribui para a atenção à saúde, uma vez que reduz o risco de autotratamento inadequado, promove o uso seguro de medicamentos e amplia o acesso do paciente aos cuidados de saúde (Krinsky *et al.*, 2014). Este guia, que tem o propósito de apoiar o farmacêutico no manejo da tosse, inclui os seguintes conteúdos:

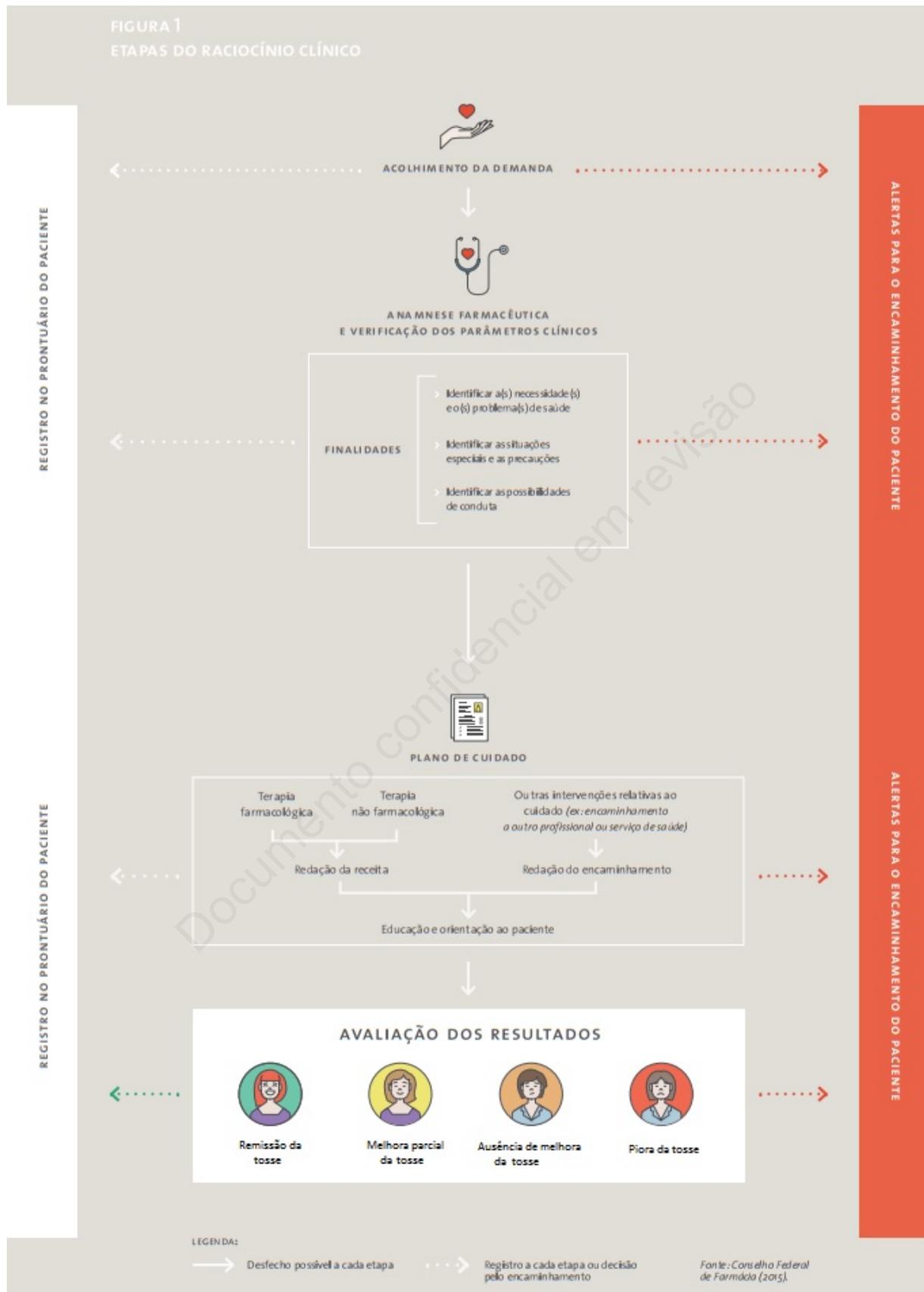
- acolhimento da demanda;
- anamnese farmacêutica e verificação de parâmetros clínicos (referências clínicas), identificação da necessidade e problema de saúde, situações especiais e precauções, e situações de alerta para encaminhamento;
- elaboração do plano de cuidado (terapia farmacológica com medicamentos isentos de prescrição médica, terapia não farmacológica e encaminhamento);

- avaliação de resultados.

As etapas apresentadas na Figura 1 se referem ao raciocínio clínico empregado na elaboração deste documento. Ainda constituem parte integrante deste guia os apêndices – com informações específicas a respeito de busca, seleção e síntese de evidências¹, reações adversas a medicamentos, precedidos de Glossário.

¹ Usa-se habitualmente medicina (ou saúde) com base em evidências como correspondente à expressão em inglês *evidence based medicine*. Não obstante, no Brasil, já ter-se firmado a expressão *medicina baseada em evidências*, a tradução não está correta; evidência é “qualidade daquilo que é evidente, que é incontestável, que todos veem ou podem ver e verificar” – Prado e Silva A et al (orgs). Grande Dicionário Brasileiro Melhoramentos. 8ª edição, revista e ampliada. 5 v. São Paulo: Melhoramentos; 1975. Também tem o significado de “certeza manifesta” (Anjos M, Ferreira MB. Novo Aurélio Século XXI. 3ª edição. Rio de Janeiro: Nova Fronteira; 1999). Ede “qualidade ou caráter de evidente, atributo do que não dá margem à dúvida” (Houaiss A, Villar MS. Dicionário Houaiss da Língua Portuguesa. Rio de Janeiro: Objetiva; 2011). Em realidade, é necessário com este enfoque da prática médica e de saúde em geral, que emprega métodos epidemiológicos, *provar*, por exemplo, que um tratamento farmacológico é melhor que outro.

Figura 1. Etapas do raciocínio clínico



Fonte: (Conselho Federal De Farmácia, 2015)

1 MÉTODO DE BUSCA DA EVIDÊNCIA

Para elaboração deste guia de prática clínica, consideraram-se os preceitos da saúde com base em evidências, por meio da inclusão, busca sistematizada, e análise de estudos de alta qualidade metodológica – primários (ensaios clínicos e controlados ao acaso) e secundários (revisões sistemáticas e metanálises). Na estratégia de busca foram utilizadas as bases de dados Medline (PubMed), UpToDate e Micromedex. Para tanto, foram usados descritores relacionados, apresentados a seguir:

Tratamento farmacológico

Termos MeSH: *cough, antitussive agents, expectorants*

Tratamento não farmacológico

Termos MeSH: *cough, common cold, honey, humidifiers, humidity, indoor air pollution, air pollution, drug-related side effects and adverse reactions, smoking, smoking cessation, air pollutants*

Termos livres: *acute respiratory infections, non pharmacological therapy, non pharmacological therapies, non pharmacological intervention, humidified air, steam inhalation, fluid intake, hot drink, lozenge, cough triggers*

Os detalhes da busca, o fluxograma contendo o processo de seleção dos estudos e a síntese de evidências quanto ao manejo da tosse estão descritos nos Apêndices B, C, D e E.

As intervenções descritas neste guia foram avaliadas conforme o nível de evidência científica e o grau de recomendação, seguindo o modelo de 2009 do Centro de Medicina Baseada em Evidências da Universidade de Oxford, Inglaterra (Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2009) (Quadro 1).

Quadro 1 Graus de recomendação e níveis de evidência de condutas

Grau de recomendação	Nível de evidência	Características do estudo
A	1A	Revisão sistemática com metanálise de estudos clínicos (com homogeneidade), controlados e controlado ao acaso
	1B	Ensaio clínico controlado e controlado ao acaso

B	1C	Resultados terapêuticos do tipo “tudo ou nada”
	2A	Revisão sistemática (com homogeneidade), ou extrapolações de estudos de nível 1
	2B	Estudo de coorte (incluindo ensaio clínico controlado ao acaso de menor qualidade), ou extrapolações de estudos de nível 1
	2C	Observação de resultados terapêuticos, estudos ecológicos, ou extrapolações de estudos de nível 1
	3A	Revisão sistemática de estudos casos-controle, ou extrapolações de estudos de nível 1
C	3B	Estudo caso-controle, ou extrapolações de estudos de nível 1
	4	Descrição de casos (estudos não controlados), estudos pré-clínicos, farmacológicos e toxicológicos, ou extrapolações de estudos de nível 2 ou 3
D	5	Opinião desprovida de avaliação crítica, com base em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais, ou estudos inconsistentes/inconclusivos em qualquer nível

Fonte: (Adaptado de Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2009)

2 ACOLHIMENTO DA DEMANDA

Todo paciente que busca atendimento com o farmacêutico espera ser acolhido e ter o seu problema resolvido. Acolher significa receber bem, dar conforto, escutar e se tornar responsável pelo atendimento da queixa apresentada pelo paciente ou, no mínimo, auxiliá-lo na escolha do melhor itinerário terapêutico (Brasil, 2013). Nos casos em que o farmacêutico decida intervir nas necessidades e problemas de saúde identificados, ele assume responsabilidade formal e se compromete em selecionar terapias adequadas, no seu âmbito de atuação, fundamentado em princípios éticos e na legislação vigente.

Existem situações em que a melhor decisão do farmacêutico será o encaminhamento do paciente a outro profissional ou serviço de saúde. Nesse caso, poderá ser indicado o serviço de saúde mais próximo e acessível, ou o contato direto com o Serviço de Atendimento Móvel de Urgência (SAMU), segundo a gravidade da situação. Cabe ao farmacêutico interpretar caso a caso e decidir pela pertinência ou não do seu atendimento ou encaminhamento. Para a tomada de decisão, servem como referência as situações que caracterizem alertas para o encaminhamento do paciente, descritas no capítulo 4 deste guia (alertas para encaminhamento).

A finalidade do acolhimento é identificar situações que requerem intervenção do farmacêutico ou indicam necessidade de atendimento rápido do paciente por outro profissional ou serviço de saúde.

3 ANAMNESE FARMACÊUTICA E VERIFICAÇÃO DE PARÂMETROS CLÍNICOS

No processo da anamnese, o farmacêutico deve procurar informações que permitam estabelecer se o sinal/sintoma está relacionado a problemas de saúde autolimitados ou a outras condições clínicas, com maior gravidade, que necessitarão de encaminhamento a outro profissional ou serviço de saúde. A anamnese também deve orientar quanto à seleção da intervenção mais adequada, se não for necessário o encaminhamento. De forma geral, todos os pacientes com tosse devem ser questionados quanto ao tabagismo, utilização de IECA e possível infecção do trato respiratório superior concomitante ao início da tosse (Morice *et al.*, 2004; Sociedade Brasileira De Pneumologia E Tisiologia, 2006).

3.1 IDENTIFICAÇÃO DA(S) NECESSIDADE(S) E DO(S) PROBLEMA(S) DE SAÚDE

3.1.1 Início, frequência e duração dos sinais e sintomas

A tosse pode ser classificada com base em sua duração como aguda, subaguda ou crônica (Quadro 2), e para cada uma dessas categorias há diferentes doenças de base potencialmente relacionadas.

Quadro 2. Classificação, duração e principais causas da tosse

Classificação da tosse	Duração	Principais causas
Tosse aguda	Até três semanas	Resfriado comum Rinite alérgica Bronquite aguda Pneumonia adquirida na comunidade
Tosse subaguda	Entre três e oito semanas	Coqueluche
Tosse crônica	Mais de oito semanas	Síndrome da tosse de vias aéreas superiores Asma Bronquite eosinofílica não-asmática Doença do refluxo gastroesofágico Bronquite crônica Doença pulmonar obstrutiva crônica Bronquiectasia Aspiração de corpo estranho Problemas cardíacos

Fontes: (Irwin *et al.*, 2006; Boujaoude e Pratter, 2010; Ebell *et al.*, 2013; Holzinger *et al.*, 2014; Irwin *et al.*, 2014).

A tosse aguda, que frequentemente decorre de uma infecção do trato respiratório superior ou exacerbações agudas de doenças subjacentes, tem duração menor que três semanas. A causa mais comum desse tipo de tosse é o resfriado, e pode surgir até três dias após a exposição a diferentes tipos de vírus. Apesar de incômoda, essa tosse geralmente é autolimitada (Irwin *et al.*, 2006). A tosse aguda também pode ser um sinal/sintoma de rinite alérgica (Irwin *et al.*, 1998), e de outras causas apresentadas no Quadro 2. Tosse proveniente da bronquite crônica ou eosinofílica pode persistir por várias semanas e necessita de encaminhamento médico (Ebell *et al.*, 2013).

Pacientes com tosse persistente há mais de 3 semanas precisam ser encaminhados para avaliação médica.

3.1.2 Características e gravidade de sinais e sintomas

Sob o aspecto clínico, a tosse pode ser classificada em dois tipos: produtiva ou não produtiva (Cordero *et al.*, 2001; Hospital Albert Einstein, 2014; Dicpinigaitis, 2015).

Tosse produtiva

A tosse é referida como "produtiva" quando acompanhada por expectoração (expulsão de secreção), podendo ser considerada "eficaz" (secreções facilmente expelidas) ou "ineficaz" (secreções presentes, mas difíceis de expulsar). A tosse produtiva é basicamente benéfica, uma vez que ao eliminar secreções, impede a obstrução do trato respiratório. Como regra geral, não deve ser feita nenhuma tentativa de suprimi-la. Cabe ressaltar que o estímulo do reflexo de vômito também pode ser provocado pela expectoração (Bassons *et al.*, 1993; Belon, 1995; Cordero *et al.*, 2001).

A tosse produtiva aguda é geralmente autolimitada, de origem viral ou bacteriana e tipicamente associada à febre. Por outro lado, a tosse produtiva crônica geralmente está relacionada a doenças mais graves, como a bronquite crônica ou enfisema pulmonar (Cordero *et al.*, 2001; Blenkinsopp *et al.*, 2008).

Embora a aparência das secreções não possa ser considerada um indicador confiável de avaliação, observa-se que patologias agudas e com menor gravidade, como bronquite, geralmente produzem secreção clara. Infecções bacterianas tendem a produzir secreções de aspecto purulento ou com mau cheiro. Pneumonia, edema pulmonar, associado ou não a insuficiência cardíaca, tuberculose e outras infecções pulmonares crônicas podem causar tosse produtiva com expectoração de sangue (Belon, 1995; Cordero *et al.*, 2001).

Tosse seca ou não produtiva

A tosse seca, ou não produtiva, é desencadeada por estímulos irritantes e não é acompanhada de secreção (Bassons *et al.*, 1993; Belon, 1995; Cordero *et al.*, 2001; Dicipinigitis, 2015). Causas possíveis das crises de tosse seca incluem asma, insuficiência cardíaca, broncoespasmo, enfisema pulmonar, edema pulmonar em fase inicial, câncer de pulmão, bem como adenopatias (Lozano, 1994; Belon, 1995; Cordero *et al.*, 2001).

As crises de tosse não produtiva podem estar associadas com tosse cíclica (várias tosses em sucessão), laringite (tosse rouca), faringite, bronquite aguda, pneumonia ou coqueluche. A coqueluche é caracterizada por uma tosse espasmódica, com inspiração inicial com a glote semifechada, dando origem a uma característica "cantante" de som (Cordero *et al.*, 2001).

A tosse seca noturna normalmente prejudica a qualidade do sono. Quando relacionada à hiperacidez gástrica e dor esofágica, pode indicar refluxo gastroesofágico moderado a grave. Se estiverem presentes apenas sinais/sintomas leves e não persistentes de tosse noturna, o paciente deve ser aconselhado a dormir com a cabeça e o peito ligeiramente elevados (Bassons *et al.*, 1993; Hikal, 1997; Cordero *et al.*, 2001). Um estudo transversal realizado em 16 países mostrou que as mulheres são mais propensas a relatar tosse seca noturna (Janson *et al.*, 2001). Outras causas da tosse não produtiva incluem: tabagismo, causas psíquicas e/ou nervosas, alguns medicamentos (ex. IECA), procedimentos diagnósticos (ex. broncoscopia, raio X do tórax, testes de função pulmonar), aspiração de comida ou de corpo estranho (Cordero *et al.*, 2001).

Complicações da tosse

Durante tosse intensa, as pressões intratorácicas podem chegar a 300 mmHg e a velocidade expiratória se aproxima de 804,67 km/hora (Comroe, 1974). Ainda que essa pressão e velocidade expliquem os efeitos benéficos da tosse na limpeza do muco, elas também induzem muitas das complicações, incluindo exaustão, insônia, dor de cabeça, tontura, dor musculoesquelética, rouquidão, transpiração excessiva, incontinência urinária, lesão e sangramento no trato gastrointestinal superior, pneumomediastino, síncope (Smyrniotis *et al.*, 1998; Irwin *et al.*, 2006). Fratura de costelas é outra potencial complicação dolorosa e grave de tosse crônica. As mulheres com densidade mineral óssea diminuída têm maior risco desta complicação, mas as fraturas também podem ocorrer em pacientes com densidade mineral óssea normal (Hanak *et al.*, 2005).

3.1.2.1 Avaliação da função pulmonar

Algumas condições clínicas podem afetar o tecido pulmonar ou restringir a capacidade dos pulmões para expandir e manter o volume normal de ar, como por exemplo, a asma. Durante a anamnese, o farmacêutico poderá realizar o teste do pico de fluxo expiratório (PFE) ou “*peak flow*”, em pacientes que apresentam sinais/sintomas respiratórios e/ou que já foram diagnosticados e apresentam exacerbação de condições clínicas tais como, asma e DPOC. O resultado da espirometria é útil para tomada de decisão quanto ao encaminhamento (Brasil, 2010a).

O PFE é afetado pelo grau de insuflação pulmonar, pela elasticidade torácica, pela musculatura abdominal e pela força muscular do paciente. Ele pode ser considerado indicador indireto da força expiratória. O valor do PFE pode ser medido por meio de espirômetros, ou por medidores portáteis, de baixo custo e fácil manuseio. O Quadro 3 apresenta a técnica de uso de espirômetros portáteis (Brasil, 2010a; Gerald e Carr, 2017).

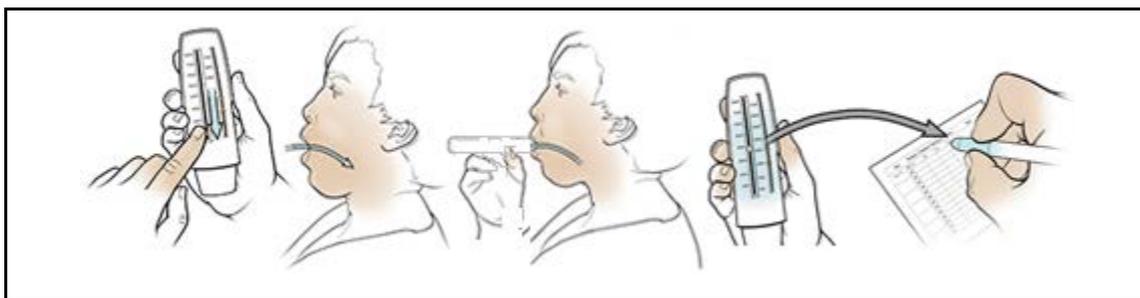
Os valores previstos para capacidade pulmonar dependem da idade, sexo e altura do paciente (Apêndice H). Por isso, esses fatores devem ser considerados antes de avaliar a força expiratória (Gerald e Carr, 2017).

Pacientes que apresentarem volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) / capacidade vital forçada (CVF) < 0,7 do previsto para adultos e < 0,9 para crianças, na ausência de outras doenças respiratórias tais como DPOC em adultos ou bronquiolite em crianças, devem ser encaminhados ao médico, uma vez que esses valores podem ser indicativos de asma.

Quadro 3. Técnicas de uso do medidor de pico de fluxo expiratório

Técnica de uso do medidor de pico de fluxo

1. Colocar o bocal descartável no medidor;
2. Assegurar que a agulha indicadora está no ponto zero da escala (posição L/min);
3. Segurar o medidor por baixo, com uma das mãos, na horizontal, de maneira que os dedos não cubram a escala medidora ou impeçam o movimento da agulha;
4. O paciente deve estar sentado, com o tronco ereto, de forma a manter um ângulo reto entre o queixo e o pescoço, olhando para frente;
5. Oriente-o a inspirar profundamente pela boca, enchendo bastante o peito de ar;
6. Colocar o medidor na boca, entre os dentes, com a língua debaixo do bocal;
7. Pedir para que ele feche os lábios firmemente em torno do bocal;
 - > Em caso de pacientes com paralisia facial, se necessário, utilizar o polegar e o indicador das mãos para evitar a saída de ar pelas laterais;
 - > Amassar o bocal descartável caso este não se adapte à boca do paciente;
8. Informar que o paciente deve assoprar RÁPIDO E FORTE, olhando para frente;
9. Fazer a leitura indicada na escala do medidor e anotá-la;
10. Recolocar a agulha indicadora no ponto zero;
11. Repetir o processo o número de vezes necessárias para se conseguir 3 leituras que não sofram variação maior que 20 L/min;
12. Considerar o valor mais alto das três leituras que o paciente alcançou. Esse é o resultado do pico de fluxo expiratório;
13. Calcular a porcentagem referente à capacidade pulmonar, levando em conta a tabela "IDADE X ALTURA" para mulheres e homens, e a tabela de altura para crianças (Apêndice H).



Fonte: (Brasil, 2010a)

Antes do teste do PFE, algumas orientações devem ser seguidas (Brasil, 2010a; Gerald e Carr, 2017):

- O espirômetro pode apresentar modelos para uso pediátrico ou adulto. Assim é importante atentar-se para as recomendações do fabricante quanto à característica do paciente, antes da escolha do modelo mais adequado;
- Deve-se medir a altura do paciente corretamente. A medição poderá ser feita afixando uma fita métrica a exatos 50 cm do chão, em uma parede sem rodapé. Isso permite medir a altura de pacientes que tenham até 2 metros. Caso o paciente esteja impossibilitado de realizar a medida, utiliza-se a envergadura com o objetivo de se obter a estimativa da altura. Para a realização dessa técnica o indivíduo deverá suspender o braço esquerdo lateralmente e com uma fita métrica, medir a distância entre a fúrcula (meio do pescoço) e a ponta do dedo médio. O resultado da altura será obtido, multiplicando-se o valor encontrado por dois e posteriormente dividindo-o por um fator de correção, que é de 1,06 (homens) ou por 1,03 (mulheres). Para criança não é necessário dividir pelo fator de correção.
- Orientar o paciente a relatar a ocorrência de qualquer infecção respiratória nas últimas três semanas, pois isso pode alterar a função pulmonar ou levar à hiperresponsividade brônquica;
- Verificar se o paciente fez uso de broncodilatadores antes do teste e analisar criticamente se não houve interferência no resultado do PFE;
- Não é necessário jejum antes do teste;
- Orientar o paciente a não ingerir café e chá nas últimas 6 horas antes do teste, ou álcool nas últimas 4 horas;
- Informar que refeições volumosas devem ser evitadas 1 hora antes do teste;

- Proibir o uso de cigarro pelo menos 2 horas antes do exame, pois ele aumenta a resistência ao fluxo aéreo;
- O paciente deverá repousar 5 a 10 minutos antes do teste;
- Orientar o indivíduo a não tossir durante a realização do teste, o que pode acarretar valores falsamente elevados.

3.1.3 Fatores que agravam os sinais e sintomas

A maioria dos casos de tosse complicada reflete a presença de um agravante em um indivíduo suscetível ou ainda a presença de patologia subjacente (ver também seção 3.1.4).

3.1.3.1 *Tabagismo*

O tabaco é um agente irritante do trato respiratório e pode ser tanto a causa como o fator agravante da tosse (Sitkauskiene e Dicpinigaitis, 2010). Além disso, esse fator parece ser dose-dependente. É importante que o farmacêutico encoraje a cessação tabágica, uma vez que essa conduta é acompanhada por remissão significativa nos sinais/sintomas da tosse (Cordero *et al.*, 2001; Morice *et al.*, 2006).

3.1.3.2 *Fatores ambientais e alimentares*

A tosse pode ser agravada por compostos contendo capsaicina (componente ativo das pimentas), por substâncias presentes no ar poluído, frio ou calor excessivo, e outros compostos irritantes químicos. Isso ocorre pois estes promovem ativação de receptores relacionados ao reflexo da tosse (Groneberg *et al.*, 2004; Morice e Geppetti, 2004; Trevisani *et al.*, 2004; Birrell *et al.*, 2009; Belvisi *et al.*, 2011; Khalid *et al.*, 2014). Há evidência de que a sensibilidade da tosse à capsaicina é aumentada em mulheres com ciclo menstrual normal, na fase lútea. Tal característica parece estar relacionada a fatores hormonais (Dicpinigaitis e Rauf, 1998; Kavalcikova-Bogdanova *et al.*, 2018).

3.1.3.3 Atividade física

A tosse é um sinal/sintoma frequentemente relatado por atletas, principalmente naqueles envolvidos em esportes de resistência. Nesta população, esse sinal/sintoma pode estar associado às características inerentes aos esportes específicos e seus ambientes de treinamento. Além disso, os grandes volumes ventilatórios requeridos pelo exercício intenso podem aumentar a penetração de alérgenos ou poluentes no pulmão e causar desidratação das vias aéreas. Os atletas devem ser melhor avaliados, pois a asma, broncoconstrição e a exposição ambiental são as condições mais comuns associadas à tosse induzida pelo exercício (Boulet *et al.*, 2017).

3.1.4 Possíveis sinais e sintomas associados

A presença de outros sinais/sintomas associados à tosse pode sugerir doença subjacente. Assim, o farmacêutico deverá investigar devido à possibilidade de manejo ou necessidade de encaminhamento para outro profissional ou serviço de saúde (Quadro 4). Não é objeto desse guia tratar do manejo específico dos sinais e sintomas associados. Contudo, é imperativa sua identificação para a definição da conduta.

Quadro 4. Afecções clínicas que podem vir acompanhadas de tosse.

AFECÇÃO CLÍNICA	SINAIS E SINTOMAS ASSOCIADOS
Asma	Dispneia, sensação de aperto ou dor no peito ou sibilância. Em alguns pacientes a tosse pode ser o único sintoma da doença.
Bronquite	Pode haver produção de secreção, fadiga, falta de ar, sibilância, febre leve e calafrios.
Câncer de pulmão	Sibilância, falta de ar, hemoptise, dor no tórax, rouquidão, perda de peso involuntária, dor de cabeça. Geralmente, os sinais e sintomas ocorrem somente quando a doença está avançada.
Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)	Falta de ar e cansaço, especialmente durante esforço físico, sibilância, sensação de aperto no peito, produção regular de secreção mucoide, infecções respiratórias frequentes, perda de peso involuntária (em estágios mais avançados).
Doença do refluxo gastroesofágico	Dor epigástrica, pirose, disfagia, regurgitação, laringite persistente, rouquidão, infecções pulmonares recorrentes.
Gripe	Mialgia, artralgia, febre, dor de garganta, fadiga moderada a grave.
Pneumonia	Sibilância, dispneia, sensação de “aperto no peito”, mudanças na cor da secreção pulmonar e febre persistente.
Rinite alérgica	Espirros em salva, rinorreia, congestão nasal, fadiga, coceira nos olhos, nariz e palato.

Resfriado	Dor de garganta (leve a moderada), rinorreia, febre baixa, calafrio, dor de cabeça, fadiga, mal-estar, mialgia.
Sinusite	Dor facial moderada a grave (agravada com mudança na posição da cabeça), febre, dor nos dentes, halitose, duração dos sintomas por mais de sete dias e com baixa resposta ao uso de descongestionantes nasais.
Tuberculose	Secreção mucoide com ou sem sangue, anorexia, emagrecimento, febre baixa, hemoptise, astenia e sudorese noturna. O diagnóstico exige comprovação da presença do bacilo de Koch no exame direto ou na cultura do escarro.

Adaptado de (Conde *et al.*, 2000; Kritski *et al.*, 2000; Gutierrez *et al.*, 2001; Rosemberg e Tarantino, 2002; Saúde., 2002; Tisiologia., 2004; Dicipinigitis, 2006; Sociedade Brasileira De Pneumologia E Tisiologia, 2006; Dicipinigitis, 2015; Clinic, 2017; Kahrilas, 2017; Mayo Clinic, 2017a; Mayo Clinic, 2017c; b; Peden, 2017; Silvestri e Weinberger, 2017)

3.2 IDENTIFICAÇÃO DE SITUAÇÕES ESPECIAIS E PRECAUÇÕES

Os aspectos apresentados a seguir (populações especiais, situações especiais que exigem restrições ao tratamento, tratamentos prévios ou concomitantes ao episódio atual, preferências de tratamento e experiências do paciente) devem ser considerados na história da tosse e no prognóstico, assim como na seleção das terapias não farmacológica e farmacológica. Eles devem ser investigados de modo amplo pelo farmacêutico na anamnese.

3.2.1 Populações especiais

Os grupos apresentados nessa seção possuem características fisiológicas peculiares, que influem tanto na história natural e no prognóstico, como na farmacocinética e farmacodinâmica de alguns medicamentos.

Crianças

Na pediatria, a tosse é uma das razões mais comuns da procura por atendimento médico. É o segundo sintoma mais prevalente de uma ampla gama de doenças respiratórias, que vão desde rinite leve e autolimitada até distúrbios pulmonares agudos e crônicos que ameaçam a vida dos pacientes pediátricos (Begic *et al.*, 2017; O'grady *et al.*, 2017).

O tratamento farmacológico da tosse em crianças, com medicamentos, é controverso. O *Food and Drug Administration* (FDA) não recomenda o uso de medicamentos para tosse em crianças menores de 2 anos, devido ao risco de apresentarem efeitos adversos potencialmente graves (U.S. Food and Drug Administration. Public Health Advisory). Já a *American Academy of Pediatrics* (AAP) não recomenda o uso de fármacos para tosse em crianças menores de 4 anos, pela mesma razão apresentada pelo FDA. Muitos produtos para o tratamento da tosse para crianças contém associação de dois ou mais princípios ativos, o que aumenta a chance de superdosagem acidental se o tratamento for combinado a outros produtos (American Academy of Pediatrics, 2013). Além disso, alguns medicamentos para o tratamento da tosse aguda, quando testados em crianças, não mostraram benefícios quando comparados ao placebo, enquanto outros fármacos não foram avaliados na população pediátrica (Smith *et al.*, 2014).

Sugere-se que a irritação das vias respiratórias em crianças pode ser aliviada com medidas não farmacológicas como hidratação oral, fluidos quentes (por exemplo, chá), mel (em maiores de um ano) (Cohen *et al.*, 2012; Oduwole *et al.*, 2014). A AAP recomenda ainda o uso de pastilhas para a tosse em crianças nas quais não há risco de aspiração (American Academy of Pediatrics). No entanto não foram encontradas evidências que comprovem o benefício real dessa recomendação (ver Apêndice C). É importante, ainda, orientar pais e cuidadores para que o curso da tosse seja observado e para que a hidratação adequada seja mantida (Carr, 2006).

Alguns sinais/sintomas são de especial alerta em crianças menores com quadro de tosse aguda: febre, perda de apetite, sonolência, choro persistente, taquipnéia, dispnéia grave, períodos de apnéia (em crianças lactentes) (Verheij *et al.*, 2013). Nessas situações o farmacêutico deve encaminhar a criança para outro profissional ou serviço de saúde.

Gravidez e lactação

A anamnese de grávidas com doença respiratória é semelhante à de outros pacientes. Entretanto, durante a gravidez, alterações importantes na fisiologia respiratória que ocorrem a fim de atender às necessidades metabólicas do feto devem ser

consideradas no manejo de doenças respiratórias. Durante a gravidez saudável, a função pulmonar, o padrão ventilatório e a troca de gases são afetados. Há aumento do consumo de oxigênio, deslocamento da posição diafragma, redução da capacidade funcional residual e do volume expiratório de reserva e aumento da capacidade inspiratória (LOMAURO e ALIVERTI, 2015).

Ressalte-se que taquicardia e taquipnéia não são alterações fisiológicas normais da gravidez. Portanto, a presença destes achados é indicativa de um processo de doença subjacente que requer investigação mais aprofundada por outro profissional ou serviço de saúde (Larson *et al.*, 2017).

Alguns medicamentos para o tratamento da tosse não são recomendados durante a gravidez: clobutinol, ambroxol, carbocisteína e cloperastina (Australian Drug Evaluation Committee, 1999; Joint Formulary Committee, 2016; Truven Health Analytics, 2017b), devido à falta de estudos clínicos que avaliem o risco nessa população. Durante a amamentação, os dados de segurança do uso desses medicamentos são inconclusivos ou inexistentes, e por isso devem ser utilizados com cautela, minimizando o risco para a mãe e o bebê.

Idosos

Pacientes idosos têm maior incidência de doenças, inclusive aquelas do trato respiratório. Embora a tosse possa ser um sinal/sintoma comum, pode também apontar para uma doença subjacente mais séria (Farrer, 2010). Os idosos com mais de 75 anos mostram diferenças na resposta ao tratamento farmacológico e assim devem ser encaminhados para outro profissional ou serviço de saúde (Farrer, 2010; Verheij *et al.*, 2013).

Como muitos pacientes idosos apresentam condições clínicas pré-existentes, é preciso investigar seu histórico clínico. Muitas causas comuns de tosse estão associadas a condições que afetam idosos (ex. bronquite crônica, uso de IECA – e insuficiência cardíaca)(Farrer, 2010). As opções terapêuticas e doses destinadas a idosos para o tratamento da tosse são as mesmas recomendadas para adultos. No entanto, nessa população, atenção especial deve ser dada devido à possibilidade da **tosse descompensar alguma afecção subjacente.**

3.2.2 Situações especiais que exigem restrições ao tratamento

Diabetes

Pacientes diabéticos que apresentem tosse devem ser tratados com cautela. A sacarose, componente de algumas formulações, é um excipiente restrito para esses indivíduos. Diante disso, diversas formulações substituíram a sacarose por outras substâncias com uso permitido para diabéticos (RDC ANVISA nº 18, de 24 de março de 2008). É importante considerar tal informação na escolha do tratamento farmacológico e selecionar uma formulação adequada que não contenha açúcar (Cordero *et al.*, 2001).

3.2.3 Tratamentos prévios ou concomitantes ao episódio atual

3.2.3.1 Uso de medicamentos que podem causar tosse

O uso de medicamentos pelo paciente deve ser avaliado como parte da anamnese farmacêutica, visto que alguns deles podem ser a causa do aparecimento de tosse. O Quadro 5 mostra os medicamentos disponíveis no Brasil que podem causar tosse e foi elaborado tomando-se como fonte de informação a base de dados Micromedex® (Truven Health Analytics, 2017b).

Quadro 5. Medicamentos disponíveis no Brasil que podem causar tosse

> acetilcisteína	> enalapril	> nicotina
> albuterol	> ertapenem	> nistatina
> alisquireno	> esomeprazol	> olanzapina
> amilorida	> felodipina	> omeprazol
> anlodipino	> fentanil	> oxcarbazepina
> arginina	> fexofenadina	> oxibutinina
> aztreonam	> flunisolida	> oxicodona
> beclometasona	> fluticasona	> progesterona
> budesonida	> formoterol	> quetiapina
> bupropiona	> gabapentina	> risperidona
> capsaicina	> hidroxiureia	> salmeterol
> captopril	> insulina	> sibutramina
> carvedilol	> itraconazol	> sulfametoxazol+ trimetoprima
> celecoxib	> lisinopril	> tobramicina
> clobazam	> losartana	> valsartana
> estrogênios conjugados	> manitol	> verapamil
> desloratadina	> miconazol	> vigabatrina
> diclofenaco	> midazolam	
> diltiazem	> mometasona	
> duloxetina	> montelucaste	

[Redacted]

Fonte: (Truven Health Analytics, 2017b).

3.2.3.2 *Uso concomitante de medicamentos*

A utilização de medicamentos pelo paciente deve ser investigada como parte da anamnese farmacêutica, tendo em vista a possibilidade de interações importantes que poderão determinar a escolha do tratamento farmacológico. O Quadro 10, presente neste guia, traz as interações medicamentosas mais relevantes que devem ser consideradas no manejo do paciente.

3.2.3.3 *Tratamento prévio para sinais e sintomas*

Durante a anamnese farmacêutica, faz-se necessário avaliar a história de uso prévio de algum medicamento para tratar a tosse, principalmente nos casos em que houve falha terapêutica ou reações adversas. Esta análise pode fornecer informações quanto às preferências do paciente, eventuais erros de administração do medicamento e a recorrência de sinais/sintomas, o que auxilia na definição do plano de cuidado (Shoemaker *et al.*, 2011).

3.2.4 **Preferências e experiências do paciente**

Para a definição de conduta é indispensável que o farmacêutico considere as preferências do paciente e a sua experiência prévia com tratamentos, produtos ou formas farmacêuticas específicas, acessíveis, e tenha em mente fatores éticos e legais da provisão do cuidado em saúde. Em relação às formas farmacêuticas, devem-se avaliar as vantagens e desvantagens de cada uma e adequação às características dos pacientes, respeitando os princípios de efetividade e segurança, além de adotar um regime de tomadas conveniente para o paciente.

4 SITUAÇÕES DE ALERTA PARA ENCAMINHAMENTO

No Quadro 6, estão apresentadas situações que requerem encaminhamento a outro profissional ou serviço de saúde (Cordero *et al.*, 2001; Blenkinsopp *et al.*, 2008; Nathan, 2008). Em geral, o farmacêutico deverá encaminhar qualquer paciente que apresentar tosse por mais de 3 semanas, crianças menores de 2 anos, idosos com mais de 75 anos, ou sempre que houver dúvida na identificação da necessidade de saúde do paciente.

Quadro 6. Situações que requerem encaminhamento para outro profissional ou serviço de saúde

- **Tosse com duração superior a 3 semanas (sem tratamento prévio)** – sintomas persistentes indicam possível causa secundária, que requer identificação e diagnóstico pelo médico;
- **Crianças menores de 2 anos que apresentam tosse** – em razão de maior risco de complicações, dificuldade na coleta de informações ou carência de evidências para o uso seguro de medicamentos nessa idade;
- **Crianças menores que apresentam:** febre, perda de apetite, sonolência, choro persistente, taquipnéia, dispneia grave, períodos de apneia (em crianças lactentes jovens);
- **Idosos com mais de 75 anos de idade que apresentam tosse** – devido à fragilidade, maior possibilidade de ocorrer alterações na resposta aos medicamentos ou maior risco de apresentar complicações cardiopulmonares;
- **Em caso de dúvidas nas seguintes situações:** grávidas; lactantes; pacientes acamados; pacientes que passaram por cirurgia recentemente ou que receberam alta hospitalar há pouco tempo; diabéticos; pacientes com doenças hepáticas ou renais; pacientes imunocomprometidos; pacientes submetidos a tratamentos de longa duração que induzem sintomas semelhantes aos da gripe (ex. IECA, interferon, rifampicina);
- **Ausência de melhora após 7 dias** em tratamento farmacológico – pode indicar infecção bacteriana secundária a infecção viral;
- **Tosse associada a dor no peito, falta de ar ou sibilância** – Pode indicar quadro de agravamento de asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica;
- **Tosse associada à regurgitação ácida, azia ou rouquidão** – pode indicar quadro de doença do refluxo gastroesofágico, com necessidade de avaliação diagnóstica e instituição de tratamento específico;
- **Tosse em pacientes com histórico de doença cardíaca** – a tosse pode ser um sintoma de agravamento da insuficiência cardíaca e, portanto, se houver história prévia de doença cardíaca associada à tosse persistente, o farmacêutico deverá encaminhar;

- **Tosse noturna recorrente** – a tosse com essa característica, não acompanhada de sintomas de resfriado, pode indicar asma especialmente em crianças, e assim requer encaminhamento. A asma às vezes pode apresentar-se como uma tosse crônica sem sibilância. Os pacientes com um histórico familiar parecem ser mais propensos a episódios prolongados de tosse após uma infecção simples do trato respiratório superior;
- **Tosse com secreção excessiva de aspecto purulento, fétida e/ou com coloração amarelada, esverdeada ou marrom** – pode estar relacionada à infecção subjacente ou doença pulmonar obstrutiva crônica;
- **Tosse associada à dor de garganta com a formação de placas no local e disfagia;**
- **Tosse associada a dor grave durante a inspiração** – pode indicar pleurite (inflamação da pleura) ou embolia pulmonar;
- **Tosse associada a perda de peso, astenia (fraqueza) e/ou febre;**
- **Tosse associada à disfonia, alterações da laringe e/ou irritação da traqueia ou faringe;**
- **Tosse associada à febre, com temperatura acima de 38,5°C, não relacionada a gripe ou resfriado** – se esses sintomas estão presente há 2 dias ou mais, possivelmente o paciente está com processo infeccioso;
- **Tosse não associada a resfriado comum, gripe ou rinite alérgica.**
- **Resultado abaixo do esperado para *peakflow*:** pacientes que apresentarem VEF1 /CVF < 0,7 do previsto para adultos e < 0,9 para crianças, na ausência de outras doenças respiratórias tais como DPOC em adultos ou bronquiolite em crianças, devem ser encaminhados ao médico, uma vez que esses valores podem ser indicativos de asma.

Fonte: Autoria própria.

Com base na análise das informações obtidas, o farmacêutico, excluindo os casos de encaminhamento identificados na anamnese, procederá à seleção de condutas e elaboração do plano de cuidado, de modo compartilhado com o paciente, a fim de atender às necessidades e problemas de saúde dele.

5 PLANO DE CUIDADO

O plano de cuidado do paciente requer a seleção de condutas para promover a resolução ou o alívio da tosse, propiciando bem-estar e manutenção das atividades

de vida diárias. O plano contém ações partilhadas entre o farmacêutico e o paciente, com base nas melhores evidências disponíveis e alinhadas com o restante da equipe de saúde envolvida no cuidado.

No atendimento da tosse são possíveis as seguintes condutas (Conselho Federal De Farmácia, 2013a; b):

- Encaminhamento a outro profissional ou serviço de saúde;
- Terapia não farmacológica;
- Terapia farmacológica;
- Outras intervenções resultantes.

O algoritmo geral de decisão quanto ao manejo da tosse é apresentado no Capítulo 7 deste guia.

5.1 TERAPIA NÃO FARMACOLÓGICA

A terapia não farmacológica contribui como recurso adjuvante ao tratamento farmacológico. As finalidades desta terapia são (Krinsky *et al.*, 2014):

- Reduzir a frequência e a gravidade dos episódios de tosse;
- Prevenir complicações;
- Evitar a utilização desnecessária de medicamentos.

O Quadro 7 apresenta medidas não farmacológicas, com diferentes níveis de evidência, utilizadas para o controle da tosse: o uso de mel, vaporização e umidificação, hidratação oral, uso de pastilhas não farmacológicas, redução do tabagismo e afastamento de possíveis causas exacerbantes ou desencadeantes de tosse (Nathan, 2008).

O mel parece contribuir para a redução da frequência da tosse particularmente em crianças, no entanto, são necessários mais estudos para confirmar seu benefício na população adulta (Oduwole *et al.*, 2014). Já o fumo passivo e ativo está relacionado à tosse de modo significativo e, por isso, é recomendável estimular o paciente a participar de programas para cessação do tabagismo bem como a evitar exposição

(Benseñor *et al.*, 2001; Pattenden *et al.*, 2006; Rando-Matos *et al.*, 2017). Exposição prolongada à poluição do ar também parece estar associada a aumento da prevalência de sintomas respiratórios como a tosse (ZEMP *et al.*, 1999).

Em relação ao uso de pastilhas sem componentes ativos não é possível fornecer qualquer recomendação justificável, apesar de ser uma alternativa citada por alguns autores (KRINSKY *et al.*, 2014), pois há uma lacuna quanto às evidências (MULHOLLAND e CHANG, 2009). Medidas como vapor aquecido, uso de umidificadores e ingestão de fluidos também não mostraram evidências consistentes de seus benefícios (Sanu e Eccles, 2008; Singh e Singh, 2011). De forma geral, faltam estudos de alta qualidade metodológica, conduzidos principalmente no nível primário de atenção à saúde, para avaliar o real benefício dessas recomendações.

Quadro 7. Medidas não farmacológicas para o manejo da tosse

Conduta	Justificação/Comento
- Uso de umidificadores e vaporizadores; (Grau de recomendação D; nível de evidência 5D)	O aumento da umidade do ar inspirado reduz a irritação além de dispersar partículas e microrganismos. Entretanto, é preciso considerar que alta umidade pode resultar em mofo e poeira, o que desencadeia crises alérgicas (Krinsky <i>et al.</i> , 2014). A Organização Mundial de Saúde (OMS) sugere que a terapia com vapor <u>não</u> deve ser encorajada no tratamento da tosse (Organization., 2001). Adicionalmente, essa conduta não mostrou evidências consistentes de seu benefício, e, portanto, não é recomendado no tratamento rotineiro de sintomas de resfriado comuns (Singh <i>et al.</i> , 2017).
- Uso de mel em crianças; (Grau de recomendação A; nível de evidência 1A)	O mel pode ser usado como potencial tratamento da tosse em infecções do trato respiratório superior em crianças maiores de um ano, sendo considerado um tratamento sintomático, barato, popular e seguro (Peixoto <i>et al.</i> , 2016). Ele mostrou efeito benéfico na tosse com melhora na frequência e na gravidade (ODUWOLE <i>et al.</i> , 2014), e é pouco provável que seja nocivo em crianças com mais de um ano de idade. Em crianças menores de um ano há risco de botulismo, pois a microbiota do sistema gastrointestinal não está completamente formada e isso interfere na capacidade de eliminar o <i>Clostridium botulinum</i> (Anvisa, 2008; Cohen <i>et al.</i> , 2012). Uma ressalva é que devido ao alto teor de açúcar, o mel deve ser utilizado com cautela em pacientes diabéticos e em crianças (devido ao potencial cariogênico) (Nathan, 2008). A OMS e a AAP sugerem como um potencial tratamento para crianças com mais de um ano (meia a uma colher de chá [2,5 a 5 mL], conforme necessário) (Cohen <i>et al.</i> , 2012).

No Brasil, o mel de abelhas é encontrado como veículo principal em medicamento na forma líquida contendo extrato *Ananas comosus* (Abacaxi) como substância ativa.

- Aumento da ingestão de fluidos;

(Grau de recomendação D; nível de evidência 5D)

É comum profissionais de saúde recomendarem o aumento da ingestão diária de fluidos, com o objetivo de auxiliar na hidratação pulmonar e facilitar a expulsão de muco, aliviando os sintomas da tosse e reduzindo seu tempo de duração. Teoricamente, secreções menos viscosas e mais fáceis de serem expulsas são formadas em indivíduos hidratados. (Krinsky *et al.*, 2014). Contudo não foram encontrados estudos que sustentam essa recomendação.

Além disso, há riscos teóricos de excesso de hidratação durante infecções respiratórias, pois a água não se incorpora ao muco já formado. Assim, uma ingestão excessiva de líquidos pode causar sobrecarga de fluidos e hiponatremia em pacientes com infecções do trato respiratório. A hidratação cautelosa é recomendada para pacientes com infecções do trato respiratório inferior, insuficiência cardíaca, insuficiência renal ou outras condições potencialmente exacerbadas pela hidratação excessiva (Guppy *et al.*, 2011; Krinsky *et al.*, 2014).

Uma avaliação sobre a ingestão de fluidos quentes mostrou que houve alívio imediato e contínuo dos sintomas comuns de resfriado/gripe, mas não da tosse. Apenas a mesma bebida, à temperatura ambiente, trouxe melhora para o sintoma. O estudo reforça que os resultados parecem estar relacionados a um efeito placebo, e em razão das limitações não é possível afirmar se a medida realmente é efetiva para tosse aguda (Sanu e Eccles, 2008).

- Cessação tabágica;

(Grau de recomendação B; nível de evidência 2C)

A prática do tabagismo deve ser evitada, mesmo de forma passiva (Verheij *et al.*, 2013; Rando-Matos *et al.*, 2017). Fumantes têm sensibilidade diminuída ao reflexo da tosse em comparação com não-fumantes saudáveis. Esse reflexo proporciona um mecanismo importante de defesa que impede materiais estranhos de entrar nas vias respiratórias e facilita a expulsão do muco. A ausência do reflexo da tosse pode tornar um indivíduo mais propenso à pneumonia por aspiração e outras complicações pulmonares. Além disso, sabe-se que há uma redução aguda da frequência da tosse entre fumantes após o primeiro cigarro do dia (Sitkauskiene *et al.*, 2007; Sitkauskiene e Dicpinigaitis, 2010).

Devido aos benefícios observados (Benseñor *et al.*, 2001; Pattenden *et al.*, 2006; Rando-Matos *et al.*, 2017), é recomendável estimular o paciente a participar de programas para cessação do tabagismo.

- Poluição e outros fatores desencadeadores da tosse;

(Grau de recomendação B; nível de evidência 2C)

Alguns fármacos e fatores ocupacionais ou ambientais podem estar relacionados ao aparecimento da tosse aguda não produtiva, quando não há doença respiratória pré-existente. Assim, após a identificação dos possíveis fatores desencadeantes, o paciente deve ser orientado quanto a evitar o contato com tais substâncias e observar se há alguma melhora no quadro da tosse (Sociedade Brasileira De Pneumologia E Tisiologia, 2006).

A poluição do meio ambiente também pode agravar sintomas respiratórios. Exposição prolongada à poluição do ar, mesmo em um nível baixo, parece estar associada ao aumento da prevalência de sintomas como a tosse

(Zemp *et al.*, 1999). Contudo, são necessários mais estudos que avaliem essa relação.

- Orientar sobre o uso de pastilhas não medicamentosas
(Grau de recomendação D; nível de evidência 5D)

A dissolução lenta das pastilhas promove a salivção e tem um efeito demulcente, o que tende a reduzir a irritação do trato respiratório e as crises de tosse (KRINSKY *et al.*, 2014). Apesar disso, não foram encontradas evidências que apoiem o uso de pastilhas para o tratamento da tosse (Mulholland e Chang, 2009). A eficácia de pastilhas parece ser devido a um efeito placebo (PAUL *et al.*, 2014). Além disso, devido ao alto teor de açúcar de algumas preparações, deve-se utilizar com cautela em pacientes com diabetes e em crianças, pelo seu potencial cariogênico (KRINSKY *et al.*, 2014).

5.2 TERAPIA FARMACOLÓGICA

A decisão para o emprego da farmacoterapia pelo farmacêutico deve estar apoiada nas Resoluções do Conselho Federal de Farmácia (CFF) nº 585, de 29 de agosto de 2013 e nº 586, de 29 de agosto de 2013 (Conselho Federal De Farmácia, 2013a; b), nos limites da Lista de Medicamentos Isentos de Prescrição (LMIP) (Agência Nacional De Vigilância Sanitária, 2016) e nas apresentações disponíveis no mercado brasileiro, assim como as suas alterações.

Sob os aspectos normativo e da evidência científica, que devem ser a base da decisão terapêutica, algumas questões para a construção deste guia foram:

- Encontrar evidências científicas relativas à efetividade de medicamentos isentos de prescrição disponíveis no mercado brasileiro para o tratamento da tosse autolimitada;
- Encontrar dados científicos de elevada qualidade quanto à eficácia e à segurança de plantas medicinais frescas (*in natura*), fitoterápicos ou drogas vegetais.

Para o tratamento farmacológico da tosse, os principais medicamentos isentos de prescrição são:

- Antitussígenos/sedativos da tosse (dextrometorfano, clobutinol, dropropizina, cloperastina);

- Expectorantes (guaifenesina, ambroxol);
- Mucolíticos (acetilcisteína, carbocisteína, bromexina).

Há outros medicamentos disponíveis no mercado brasileiro, que também apresentam indicação para o tratamento da tosse e que não foram explanados no presente guia por não se enquadrarem na LMIP.

Os antitussígenos ou sedativos da tosse são indicados para a supressão da tosse seca, enquanto os mucolíticos e expectorantes são indicados para o tratamento da tosse produtiva (Truven Health Analytics, 2017a). Na literatura, encontra-se também indicação do uso de anti-histamínicos no tratamento da tosse seca (Blenkinsopp *et al.*, 2008), no entanto, essa informação é controversa, pois alguns autores afirmam que a classe não é importante para o tratamento da tosse (Cordero *et al.*, 2001). Nas bases usualmente consultadas, para a construção do quadro de medidas farmacológicas, não foram encontradas informações sobre dose/posologia dos anti-histamínicos específicas para o tratamento da tosse aguda.

Deve-se destacar que o tratamento farmacológico não modifica o decurso natural da condição clínica e deve ser utilizado apenas visando a melhora sintomática e o conforto do paciente (Simasek e Blandino, 2007).

5.2.1 Medicamentos, formas farmacêuticas, posologia e contra-indicações

A fim de nortear a seleção da terapia farmacológica, são apresentados, nos Quadros 8 e 9, os medicamentos em monoterapia e em combinação de dose fixa, contendo princípios ativos usados para tratar o sinal explanado neste guia, bem como apresentações farmacêuticas, orientações ao paciente, informações quanto a posologia, situações especiais e contra-indicações.

Quadro 8. Informações sobre medicamentos/fármacos utilizados no tratamento da tosse

Consulta pública nº 03/2018

Documento confidencial em revisão

MEDICAMENTOS/ FÁRMACOS	APRESENTAÇÕES	ORIENTAÇÃO AO PACIENTE	POSOLOGIA PARA ADULTOS	POSOLOGIA PARA CRIANÇAS	SITUAÇÕES ESPECIAIS	CONTRAINDICAÇÕES
MONOTERAPIA – TOSSE NÃO PRODUTIVA						
Dextrometorfano (Grau de recomendação D; nível de evidência 5D (SMITH et al., 2014; YANCY, W. S. J. et al., 2013)(Mutschler <i>et al.</i> , 2010))	Bromidrato de dextrometorfano, xarope 2,0mg/mL; - Bromidrato de dextrometorfano, pastilha mole 10,5mg.	<ul style="list-style-type: none"> Instruir o paciente a relatar se fez uso de inibidor da monoaminoxidase (IMAO) nos 14 dias anteriores ao início da terapia com dextrometorfano; Orientar o paciente a informar o aparecimento de febre, erupção cutânea ou dor de cabeça persistente. Nesse caso, ele deverá interromper o uso e ser encaminhado a outro profissional ou serviço de saúde devido ao risco de indicar uma condição grave; Instruir o paciente a relatar se a duração da tosse for superior a 7 dias ou recorrente. Nesses casos, interromper o uso e encaminhar a outro profissional ou serviço de saúde; Orientar o paciente a evitar atividades que exijam alerta mental ou coordenação, pois o medicamento pode causar tonturas e sonolência. 	<p>Xarope: 15 mL de 6/6h ou 8/8h (dose correspondente a 30 mg);</p> <p>Pastilha: 2 ou 3 pastilhas de 6/6h ou 8/8h, observando a dose diária máxima recomendada;</p> <p>Dose máxima: 120 mg/dia.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Nas bases consultadas não foram encontradas informações de dosagem para crianças menores de 12 anos; Crianças com 12 anos ou mais: vide posologia do adulto. 	<ul style="list-style-type: none"> Pode ser usado durante a gravidez (Risco A)¹; Medicamento compatível com a amamentação; Uso não recomendado no caso de tosse crônica ou persistente, acompanhando um estado de doença (asma, enfisema) ou tabagismo); Uso não recomendado na tosse associada a secreções excessivas; Cautela em pacientes que fazem uso de inibidores seletivos da receptação de serotonina. 	<ul style="list-style-type: none"> Hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula; Uso concomitante com IMAO; Crianças menores 6 anos, devido ao risco de efeitos graves e potencialmente fatais²;

<p>Clobutinol (Grau de recomendação D; nível de evidência 5D)</p>	<p>Cloridrato de clobutinol xarope 4mg/mL; - Cloridrato de clobutinol solução oral gotas⁴ 60mg/mL.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Questionar o paciente quanto ao histórico pessoal ou familiar de epilepsia; • Instruir o paciente a relatar se a duração da tosse for superior a 7 dias ou recorrente. Nesses casos, interromper o uso e encaminhar a outro profissional ou serviço de saúde; • Orientar o paciente a evitar atividades que exijam alerta mental ou coordenação pois o medicamento pode causar tonturas e sonolência. 	<p>Xarope: 10 mL a 20 mL de 8/8h (dose correspondente a 40 mg a 80 mg);</p> <p>Gotas: 20 a 40 gotas de 8/8h (dose correspondente a 40 mg a 80 mg).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Crianças de 2 a 3 anos (doses correspondentes a 20 mg): Xarope: 5 mL de 8/8h; - Gotas: 10 gotas de 8/8h; • Crianças de 3 a 6 anos (doses correspondentes a 20 mg a 30 mg): Xarope: 5 mL a 7,5 mL de 8/8h; - Gotas: 10 a 15 gotas de 8/8h; • Crianças de 6 a 12 anos (doses correspondentes a 30 mg a 40 mg): Xarope: 7,5 mL a 10 mL de 8/8h); - Gotas: 15 a 20 gotas de 8/8h. 	<ul style="list-style-type: none"> • Não deve ser usado no primeiro trimestre de gravidez; • Informações sobre o uso em outras fases da gestação e lactação não estão disponíveis nas bases consultadas; • Usar com cautela em pacientes com insuficiência renal ou com histórico pessoal/familiar de epilepsia. 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula; • Primeiro trimestre da gravidez; • Crianças menores de 2 anos; • Pacientes com arritmia cardíaca⁶.
--	---	---	--	---	---	--

<p>Dropropizina³ (Grau de recomendação D; nível de evidência 5D)</p>	<p>Dropropizina xarope 1,5mg/mL; - Dropropizina xarope 3,0mg/mL; - Dropropizina solução oral gotas⁵ 30mg/mL.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Instruir o paciente a relatar se a duração da tosse for superior a 7 dias ou recorrente. Nesses casos, interromper o uso e encaminhar a outro profissional ou serviço de saúde; 	<p>Xarope (3,0mg/mL): 10mL de 8/8h ou 6/6h (dose correspondente a 30 mg);</p> <p>Gotas: 30 gotas de 8/8h ou 6/6h (dose correspondente a 30 mg).</p>	<p>Nas bases consultadas não foram encontradas informações sobre dosagem pediátrica.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Informações sobre o uso na gestação e lactação não estão disponíveis nas bases consultadas. 	<ul style="list-style-type: none"> Hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula; Crianças menores de 2 anos.
--	---	---	---	--	---	---

Consulta pública nº 03/2018

Documento confidencial em revisão

<p>Cloperastina (Grau de recomendação D; nível de evidência 5D)</p>	<p>Fendizoato de cloperastina xarope 2mg/mL; - Fendizoato de cloperastina xarope 3,54mg/mL; - Fendizoato de cloperastina suspensão oral gotas⁵ 35,4mg/mL.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Instruir o paciente a relatar se a duração da tosse for superior a 7 dias ou recorrente. Nesses casos, interromper o uso e encaminhar a outro profissional ou serviço de saúde. 	<p>Xarope (2mg/mL): 5 mL duas vezes ao dia e 10 mL a noite (corresponde a 10 mg e 20mg respectivamente); <i>observar que essa posologia é de 8/8h porém as 2 primeiras administrações diárias serão de 5mL e a última de 10mL;</i></p> <p>OU</p> <p>Xarope (3,54mg/mL): 10 mL de 8/8h (corresponde a 35,4 mg); - Suspensão oral gotas (35,4mg/mL): 20 gotas de 8/8h (corresponde a 35,4 mg).</p>	<ul style="list-style-type: none"> Crianças com mais de 2 anos de idade; <p>Suspensão oral gotas (35,4mg/mL): 8 gotas duas vezes durante o dia e 14 gotas durante a noite; <i>observar que essa posologia é de 8/8h porém as 2 primeiras administrações diárias serão de 8 gotas e a última de 14 gotas;</i></p> <p>OU</p> <ul style="list-style-type: none"> Crianças de 2 a 4 anos de idade: Xarope (2mg/mL): 4mL de 12/12h (corresponde a 8mg); Crianças de 4 a 7 anos de idade: Xarope (2mg/mL): 6mL de 12/12h (corresponde a 12mg); Crianças de 7 a 15 anos de idade: Xarope (2mg/mL): 10mL de 12/12h (corresponde a 20mg). 	<ul style="list-style-type: none"> Não deve ser utilizado durante a gravidez e lactação. 	<ul style="list-style-type: none"> Hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula; Gravidez e lactação.
<p>TOSSE PRODUTIVA</p>						

<p>Guaifenesina (Grau de recomendação D; nível de evidência 5D, SMITH et al., 2014)</p>	<p>Guaifenesina xarope 100mg/15mL ou 6,67 mg/mL; - Guaifenesina xarope 200mg/15mL ou 13,3mg/mL; - Guaifenesina xarope 16 mg/mL; - Guaifenesina xarope 20 mg/mL.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Informar o paciente quanto à possibilidade do aparecimento de náusea e/ou vômito; • Evitar o uso concomitante com outros medicamentos para tosse ou resfriado; • Orientar o paciente a informar o aparecimento de febre, erupção cutânea ou dor de cabeça persistente. Nesse caso, ele deverá interromper o uso e ser encaminhado a outro profissional ou serviço de saúde devido ao risco de indicar uma condição grave; • Instruir o paciente a relatar se a duração da tosse for superior a 7 dias ou recorrente. Nesses casos, interromper o uso e encaminhar a outro profissional ou serviço de saúde; • Orientar o paciente a manter uma hidratação adequada durante o tratamento (no mínimo 2 litros, mas essa quantidade pode variar de acordo com idade, peso). 	<p>Xarope (200mg/15mL): 15 mL a 30 mL de 4/4h (dose correspondente a 200 mg a 400 mg);</p> <p>Xarope (16mg/mL): 12,5 mL a 25 mL de 4/4h (dose correspondente a 200 mg a 400 mg);</p> <p>Xarope (20mg/mL): 10 mL a 20 mL de 4/4h (dose correspondente a 200 mg a 400 mg);</p> <p>Dose máxima: 2.400 mg/dia.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Crianças de 2 a 6 anos: Xarope (100mg/15mL): 7,5mL a 15,0mL de 4/4h (dose correspondente a 50 mg a 100 mg); Dose máxima: 600mg/dia; - • Crianças de 6 a 12 anos: Xarope (100mg/15mL): 15mL a 30mL de 4/4h (dose correspondente a 100 mg a 200 mg); Xarope (200mg/15mL): 7,5 mL a 15 mL de 4/4h (dose correspondente a 100 mg a 200 mg); Xarope (20mg/mL): 5 mL a 10 mL de 4/4h (dose correspondente a 100 mg a 200 mg). Dose máxima: 1200 mg/dia; 	<ul style="list-style-type: none"> • Pode ser usado durante a gravidez (Risco A)¹; • O risco de uso durante a amamentação não deve ser descartado; • Não recomendado em caso de tosse acompanhada de alta produção de muco; • Não recomendado na tosse crônica ou persistente, acompanhada de um estado de doença (por exemplo, asma, bronquite crônica, enfisema) ou tabagismo; • Pode interferir em exames laboratoriais de determinações clínicas de ácido 5-hidroxi-indol-acético (5-HIAA) e ácido vanilmandélico (VMA). 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula; • Crianças menores de 6 anos².
--	---	--	---	--	--	---

<p>Ambroxol (Grau de recomendação D; nível de evidência 5D)</p>	<p>Ambroxol xarope 15mg/5mL ou 3mg/mL; - Ambroxol xarope 25mg/5mL; - Ambroxol xarope 30mg/5mL ou 6mg/mL.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Instruir o paciente a relatar se a duração da tosse for superior a 7 dias ou recorrente. Nesses casos, interromper o uso e encaminhar a outro profissional ou serviço de saúde; 	<ul style="list-style-type: none"> • Nas bases consultadas não foram encontradas informações sobre dosagem para adultos. 	<ul style="list-style-type: none"> • 1,5 mg/kg a 2 mg/kg de peso, dividida em duas doses diárias (12/12h). 	<ul style="list-style-type: none"> • Não deve ser usado na gravidez, especialmente no primeiro trimestre; • O risco durante a amamentação não pode ser descartado. 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula; • Primeiro trimestre de gravidez.
--	--	---	---	---	--	---

Consulta pública nº 03/2018

Documento confidencial em revisão

<p>Acetilcisteína³ (Grau de recomendação D; nível de evidência 5D, SCHROEDER, K. e FAHEY, T., 2002)</p>	<p>Acetilcisteína granulado sachê 100 mg; - Acetilcisteína granulado sachê 200 mg; - Acetilcisteína xarope 20 mg/mL; - Acetilcisteína xarope 40 mg/mL.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Avisar o paciente de que o medicamento tem um odor desagradável que torna-se menos perceptível à medida que a terapia continua; • Instruir o paciente a relatar se a duração da tosse for superior a 7 dias ou recorrente. Nesses casos, interromper o uso e encaminhar a outro profissional ou serviço de saúde. 	<p>Xarope (40mg/mL): 15 mL antes de dormir (dose correspondente a 600 mg); - Sachê 200 mg: 3 doses/sachês antes de dormir (correspondente a 600 mg);</p> <p>OU</p> <p>Xarope (40mg/mL): 5 mL de 8/8h (dose correspondente a 200 mg); - Sachê 200 mg: 1 dose/sachê de 8/8h.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Crianças de 2 a 7 anos: Xarope (40mg/mL): 5 mL de 12/12h (dose correspondente a 200 mg); - Xarope (20mg/mL): 10 mL de 12/12h (dose correspondente a 200 mg); - Sachê 200 mg: 1 dose/sachê de 12/12h; - Sachê 100 mg: 2 doses/sachês de 12/12h (correspondente a 200 mg); • Crianças de 7 anos ou mais: Xarope (40mg/mL): 5 mL de 8/8h (dose correspondente a 200 mg); - Sachê 200 mg: 1 dose/sachê de 8/8h. 	<ul style="list-style-type: none"> • Deve ser evitado durante a gravidez (Risco B2)¹; • Os riscos durante a amamentação não podem ser descartados; • Usar com cautela em pacientes com asma; • Usar com cautela em pacientes com ou história de úlcera péptica: o fármaco pode aumentar o risco de hemorragia gastrointestinal em indivíduos com predisposição a essa condição. Há ainda um risco teórico de que os mucolíticos interfiram na barreira mucosa gástrica. 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula.
---	--	--	---	--	--	--

<p>Carbocisteína^{2,3} (Grau de recomendação D; nível de evidência 5D, SCHROEDER, K. e FAHEY, T., 2002)</p>	<p>Carbocisteína xarope 20mg/mL; - Carbocisteína xarope 50mg/mL.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Instruir o paciente a relatar se a duração da tosse for superior a 7 dias ou recorrente. Nesses casos, interromper o uso e encaminhar a outro profissional ou serviço de saúde. 	<p>Xarope (50mg/mL): 15 mL de 8/8h (dose correspondente a 750 mg), reduzido a 5 mL (dose correspondente a 250 mg) quando se obtém uma resposta.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Crianças de 2 a 5 anos: Xarope (20mg/mL): aproximadamente 3 mL a 6 mL de 6/6h (correspondente de 62,5 a 125 mg); Crianças de 5 a 12 anos: Xarope (50mg/mL): 5mL de 8/8h (correspondente a 250 mg). 	<ul style="list-style-type: none"> Não deve ser utilizado durante o primeiro trimestre de gestação; As evidências disponíveis são inconclusivas para determinar o risco fetal durante os demais períodos da gravidez. Assim é necessário avaliar o risco benefício; Evitar uso durante a amamentação pois o risco infantil não pode ser descartado; Deve ser usado com cautela em pacientes com histórico de úlcera péptica, devido ao risco teórico de que os mucolíticos interferem na barreira mucosa gástrica; Hipotireoidismo transitório está associado ao uso de carbocisteína em pacientes com a função da tireoide comprometida. 	<ul style="list-style-type: none"> Hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula; Primeiro trimestre de gravidez; Pacientes com úlcera gastroduodenal.
--	--	---	--	---	--	---

<p>Bromexina³ (Grau de recomendação D; Nível de evidência 5D)</p>	<p>Cloridrato de bromexina xarope 0,8mg/mL; - Cloridrato de bromexina xarope 1,6mg/mL; - Cloridrato de bromexina solução gotas⁴ 2mg/mL.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • As preparações contendo bromexina devem ser armazenadas em local protegido da luz; • Advertir o paciente que caso tenha o aparecimento de reações adversas gastrointestinais, o uso do medicamento deverá ser suspenso; • Apesar de pouco frequente, pode haver elevações transitórias nos níveis séricos de aspartato aminotransferase (TGO); • Instruir o paciente a relatar se a duração da tosse for superior a 7 dias ou recorrente. Nesses casos, interromper o uso e encaminhar a outro profissional ou serviço de saúde. 	<p>Xarope (1,6mg/mL): 5 mL a 10 mL de 8/8h (corresponde de 8 a 16mg).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Crianças de 2 a 5 anos: Xarope (0,8mg/mL): 5 mL de 12/12h (corresponde a 4 mg); - • Crianças de 5 a 10 anos: Xarope (0,8mg/mL): 5 mL de 6/6h (corresponde a 4 mg); - • Solução oral gotas (2mg/mL): 30 gotas de 12/12h (corresponde a 4 mg); • Solução oral gotas (2mg/mL): 30 gotas de 6/6h (corresponde a 4 mg). 	<ul style="list-style-type: none"> • Pode ser utilizado durante a gravidez (Risco A)¹; • Evitar uso durante a amamentação pois o risco infantil não pode ser descartado; • Usar com precaução em pacientes com asma; • Usar com cautela em pacientes com histórico de úlcera péptica, devido ao risco teórico de que os mucolíticos interferem na barreira mucosa gástrica; • Usar com precaução em pacientes com comprometimento hepático ou renal grave, que podem ter a depuração da bromexina reduzida. 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula.
---	--	---	--	---	---	--

¹(Australian Drug Evaluation Committee, 1999); ²(Joint Formulary Committee, 2016); ³(Truven Health Analytics, 2017a)

⁴Considera-se a recomendação dos produtores: 15 gotas = 1 mL. Observar se não há alteração técnica de apresentação farmacêutica entre eles (Agência Nacional De Vigilância Sanitária, 2017). ; ⁵Considera-se a recomendação do produtor 20 gotas = 1 mL. Observar se não há alteração técnica de apresentação farmacêutica entre eles (Agência Nacional De Vigilância Sanitária, 2017) ⁶(Bellocq *et al.*, 2004).

ATENÇÃO

Em 2007, a Boehringer Ingelheim retirou voluntariamente e preventivamente seus produtos à base de cloridrato de clobutinol (Silomat® e Silomat® Plus) do mercado. A decisão está baseada em informações de segurança. Resultados preliminares de um estudo clínico com o uso do cloridrato de clobutinol em voluntários adultos saudáveis mostraram um prolongamento do intervalo QTc no traçado eletrocardiográfico. Segundo a empresa, apesar da relevância clínica desses achados não estar totalmente esclarecida, os dados de segurança e a experiência mundial sugerem que há um potencial risco à vida relacionado a essa arritmia, mesmo sendo muito pequeno (Agência Nacional De Vigilância Sanitária, 2007). Apesar disso, no Brasil, produtos contendo clobutinol produzidos por outros fabricantes ainda são vendidos tanto em monoterapia como em associação.

5.2.2 Associações em dose fixa para as quais não foram identificadas informações a respeito da combinação

Nas fontes consultadas, não foram localizadas informações farmacológicas específicas sobre algumas associações existentes no mercado brasileiro. Para esses produtos, as únicas informações oficiais disponíveis são aquelas contidas na bula do fabricante, aprovada pela Anvisa.

- Iodeto de potássio + guaifenesina + cloridrato de oxomemazina + benzoato de sódio
- Cloridrato de clobutinol + succinato de doxilamina
- Guaifenesina + dextrometorfano
- Cloridrato de difenidramina + cloreto de amônio + citrato de sódio

Em relação a essas associações, optou-se por manter a informação a respeito do princípio ativo isolado (Quadros 8 e 9). Contudo, adverte-se que a associação dos princípios ativos pode modificar a farmacocinética e farmacodinâmica do medicamento (Truven Health Analytics, 2017b). Para alguns componentes das associações, não encontramos informações nas bases consultadas que permitissem suas inserções no Quadro 9. São eles: cloridrato de oxomemazina, benzoato de sódio, cloreto de amônio e citrato de sódio.

Medicamentos comercializados como associações podem ser cômodos para o paciente; no entanto, a decisão de seu emprego deve ser feita considerando as necessidades de saúde específicas do paciente.

Quadro 9. Informações sobre alguns fármacos usados em combinação de dose fixa para o tratamento da tosse, constantes na base de dados Micromedex®

Fármaco	Orientação ao paciente	Situações especiais	Contraindicações
Succinato de doxilamina	- Evitar atividades que exijam alerta mental pois o medicamento pode causar sonolência; - Administrar a dose 30 min antes de dormir;	- Pode ser usado durante a gravidez (Risco A); - Deve ser evitado durante a amamentação pois o risco para o bebê não pode ser descartado; - Evitar o uso em idosos, por serem mais suscetíveis a efeitos	- Hipersensibilidade à doxilamina.

Fármaco	Orientação ao paciente	Situações especiais	Contraindicações
	- Evitar o uso concomitante de depressores do sistema nervoso central (SNC), incluindo bebidas alcoólicas.	anticolinérgicos e redução da depuração com a idade pode aumentar o risco de toxicidade; - Evitar em homens com sintomas do trato urinário inferior ou hiperplasia prostática benigna, pois pode ocorrer diminuição do fluxo urinário e a retenção urinária.	
Difenidramina	- Evitar atividades que exijam alerta mental ou coordenação, pois o medicamento pode causar sonolência; - Evitar uso concomitante de inibidores da monoaminoxidase (IMAO), depressores do SNC, incluindo bebidas alcoólicas, ou outras substâncias que possam causar sonolência; - A superdosagem pode levar a alucinações, convulsões ou morte em pacientes pediátricos.	- Evitar o uso em idosos por serem mais suscetíveis a efeitos anticolinérgicos e a redução da depuração com a idade pode aumentar o risco de toxicidade; - Evitar em particular, nos idosos com alto risco de delírio (pois pode induzir ou agravar o quadro), com demência ou comprometimento cognitivo devido a efeitos adversos do SNC; - Evitar em homens com sintomas do trato urinário inferior, como diminuição do fluxo urinário, ou hiperplasia benigna da próstata, pois pode ocorrer retenção urinária; - Usar com cautela em pacientes com: doença cardiovascular ou hipertensão, hipertireoidismo, úlceras pépticas, obstrução piloroduodenal, glaucoma, pressão intraocular aumentada, obstrução da bexiga, asma, enfisema, bronquite crônica.	- Hipersensibilidade à difenidramina e a outros anti-histamínicos.

Fonte: (Truven Health Analytics, 2017b)

EVITAR

No tratamento da tosse, deve-se evitar o uso de combinações que apresentem fármacos destinados tanto para tosse seca como produtiva. Uma vez que o paciente apresenta um quadro clínico característico, os riscos relacionados a esse tipo de combinação superam seus benefícios. Além disso, os componentes da associação algumas vezes estão em doses subterapêuticas. Uma boa anamnese farmacêutica deve ser a base para uma prescrição farmacêutica racional.

5.2.3 Interações entre medicamentos

Durante a seleção da terapia farmacológica para o tratamento da tosse, o farmacêutico deve ainda considerar as possíveis interações farmacológicas, descritas abaixo, entre o medicamento selecionado e a farmacoterapia em uso pelo paciente, e a conduta a ser adotada (Quadro 10) (Truven Health Analytics, 2017b).

Quadro 10. Interações medicamentosas com os principais medicamentos utilizados para o tratamento da tosse

Medicamento	Interação	Efeito	Manejo
Dextrometorfano	Tranilcipromina Selegilina Moclobemida Rasagilina	Aumento do risco de síndrome serotoninérgica (hipertensão, hipertermia, mioclonia, alterações no estado mental).	O uso concomitante de dextrometorfano e qualquer um desses fármacos está contraindicado. Aguardar 14 dias após a descontinuação do inibidor da monoaminaoxidase para o início do tratamento com dextrometorfano.
	Paroxetina	Aumento das concentrações plasmáticas de dextrometorfano e aumento do risco de síndrome serotoninérgica (hipertensão, hipertermia, mioclonia, alterações no estado mental).	A redução inicial da dose de dextrometorfano pode ser necessária quando administrado de modo concomitante aos inibidores de CYP2D6, tais como paroxetina, bupropiona, fluoxetina, metoclopramida, quinidina e duloxetina.
	Sibutramina	Aumento do risco de síndrome serotoninérgica (hipertensão, hipertermia, mioclonia, alterações no estado mental).	O uso concomitante de dextrometorfano e sibutramina está contraindicado.
	Linezolida	Aumento do risco de síndrome serotoninérgica (hipertensão, hipertermia, mioclonia, alterações no estado mental).	Quando necessário o uso simultâneo de linezolida e dextrometorfano, acompanhar os pacientes para identificar possíveis sinais e sintomas da síndrome serotoninérgica, como: anormalidades neuromusculares (incluindo hiperreflexia, tremor, rigidez muscular, clonus, hipertonidade periférica e tremores), hiperatividade autonômica (incluindo taquicardia, midríase, diaforese e diarreia) e mudanças no estado mental (incluindo agitação e delírio). Caso esses sinais e

			sintomas sejam identificados, o paciente deve encaminhado ao serviço de urgência e emergência, pois a síndrome pode ser fatal.
	Imipramina	Aumento do risco de síndrome serotoninérgica (hipertensão, hipertermia, mioclonia, alterações no estado mental).	Não prescrever dextrometorfano para pacientes que tomam um antidepressivo tricíclico (como a imipramina).
	Abiraterona	Aumento das concentrações plasmáticas de dextrometorfano.	O uso concomitante deve ser preferencialmente evitado. Se necessário, considerar uma redução da dose do dextrometorfano.
	Haloperidol	Exacerbação de efeitos adversos de dextrometorfano (excitação do sistema nervoso central, confusão mental, depressão respiratória, nervosismo, tremores, insônia, diarreia).	Acompanhar o paciente para detectar sinais e sintomas de toxicidade de dextrometorfano (ex. excitação do sistema nervoso central, confusão mental, depressão respiratória, nervosismo, tremores, insônia, diarreia). Considere reduzir a dose de dextrometorfano para amenizar ou resolver os efeitos adversos.
	Clobazam	Aumento das concentrações plasmáticas de dextrometorfano.	O uso concomitante deve ser preferencialmente evitado. Se necessário, considerar uma redução da dose do dextrometorfano.
Acetilcisteína	Nitroglicerina	Hipotensão aumentada e dor de cabeça induzida por nitroglicerina.	O uso concomitante deve ser preferencialmente evitado. Se necessário, acompanhe os pacientes para identificar hipotensão, que pode ser grave, e informe-os sobre a possibilidade do aparecimento de dores de cabeça.
	Carbamazepina	Níveis subterapêuticos de carbamazepina.	O uso concomitante deve ser preferencialmente evitado pois pode resultar em maior risco de convulsões.

Fonte: (Truven Health Analytics, 2017b)

Em caso de suspeita de síndrome serotoninérgica (hipertensão, hipertermia, mioclonia, alterações no estado mental), o paciente deverá ser imediatamente encaminhado ao serviço de urgência e emergência.

5.2.4 Medicamentos fitoterápicos, fitofármacos, drogas vegetais e outros produtos para a saúde

O sinal/sintoma abordado nesse guia também pode ser tratado com fitoterápicos, fitofármacos e drogas vegetais. Utilizaram-se como critérios de inclusão as plantas medicinais constantes nas bases de dados ALTERNATIVE MEDICINE DEX (AltMedDex), que compõe a base MICROMEDEX® e Natural Medicines® (Quadro 11). Segundo o processo de busca de informações adotado, foram identificadas inicialmente: *Thymus vulgaris*, *Malva sylvestris* (malva) e *Sesamum indicum*. Entretanto, para as duas primeiras, não há informações sobre posologia específica para o tratamento da tosse, e assim optou-se por não as apresentar no quadro. Foram encontrados estudos que apoiam o uso de determinadas plantas (*Hedera helix*, *Andrographis paniculata* e *Maekmoondong-tang* ou MMDT) no tratamento da tosse. Contudo, algumas delas são dispensadas apenas com receita médica no Brasil ou faltam informações sobre elas nas bases de dados usualmente consultadas para medicamentos alopáticos (Therapeutic Research Center, 2017; Truven Health Analytics, 2017b). A espécie *Ulmus rubra* e a cânfora são apresentadas na base de dados AltMedDex, com indicação para tosse, mas não há evidências clínicas acerca de sua utilização para essa finalidade, apenas menções acerca de seu uso popular. Já o mentol parece reduzir a frequência da tosse provocada, mas também necessita de outros estudos para avaliação do seu efeito na tosse aguda (Morice *et al.*, 1994). Também consta na base de dados AltMedDex, o *Tussilago farfara*, que apesar do potencial farmacológico *in vitro* e em estudos pré-clínicos, não apresenta evidências robustas para confirmar seu perfil de efetividade e segurança (Wu *et al.*, 2016; Truven Health Analytics, 2017b).

Quadro 11. Fitoterápicos e plantas medicinais utilizadas no tratamento da tosse

Nome popular/ Nome científico	Indicação	Posologia e modo de usar (adultos)	Reações adversas	Contraindicações/ Situações especiais
Sésamo (<i>Sesamum indicum</i>)	Tosse produtiva	Via oral: 5 ml de óleo de sésamo, antes de dormir, durante 3 dias.	Reação alérgica	Hipersensibilidade ao sésamo; Não há evidências suficientes sobre a segurança do uso medicinal do sésamo durante a gravidez e a lactação. Portanto, o uso deve ser evitado.

Fonte: (Therapeutic Research Center, 2017)

Outras plantas, como a *Mikania glomerata* (guaco), *Glycyrrhiza glabra* (alcaçus), *Justicia pectoralis* (chambá), *Mentha pulegium* (poejo), *Sambucus nigra* (sabugueiro) também apresentam uso popular conhecido para o manejo da tosse, entretanto, não há evidências robustas que confirmem seu perfil de efetividade e segurança. Nas bases consultadas não há dados que suportam o uso medicinal dessas plantas para este sintoma.

A prescrição de plantas medicinais *in natura* não é recomendada em uma farmácia comunitária, pela dificuldade de se identificar a espécie correta, sua procedência, bem como atestar parâmetros mínimos de qualidade estabelecidos em farmacopeia. Os farmacêuticos interessados em dispensar plantas frescas e suas preparações, ou espécies vegetais não constantes deste guia, devem procurar orientação em serviços/programas de Farmácias Vivas, disponíveis em alguns municípios brasileiros (Brasil, 2010b).

A maioria dos fitoterápicos destinados ao tratamento da tosse ainda têm eficácia inconclusiva e/ou duvidosa, ou não foram testados em estudos clínicos de alta qualidade. Seus efeitos adversos, igualmente, não são totalmente conhecidos. Recomenda-se cautela na seleção desses produtos para tal indicação.

5.3 EDUCAÇÃO E ORIENTAÇÃO AO PACIENTE

Após a seleção da melhor conduta terapêutica para o paciente, é importante que o farmacêutico oriente sobre a doença, o tratamento farmacológico e não farmacológico, bem como a respeito das precauções e possíveis efeitos do tratamento escolhido. No contexto da educação ao paciente, explicar a técnica correta de administração das diferentes formas farmacêuticas para o tratamento da tosse é determinante para a adesão, a efetividade e a máxima segurança do tratamento (Truven Health Analytics, 2017b). No Quadro 12, constam informações a serem dadas, quanto às técnicas de administração.

Quadro 12. Modo correto da administração de diferentes formas farmacêuticas para o tratamento da tosse

Pó para solução oral	
	A. Técnica de administração*
	<ol style="list-style-type: none">1. Lavar as mãos;2. Verificar a dose (quantidade) indicada na prescrição;3. Conferir o nome do medicamento, dose, via e prazo de validade na embalagem;4. Retirar o sachê da embalagem;5. Virar o conteúdo do sachê em água quente ou chá quente;6. Dissolver o pó com o auxílio de uma colher e tomar a solução preparada ainda quente;7. Guardar a embalagem conforme indicação abaixo.
	B. Armazenamento
Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz. Guardar na embalagem original. Não usar o medicamento com o prazo de validade vencido (encontrado na embalagem).	
Xarope	
	A. Técnica de administração*
	<ol style="list-style-type: none">1. Lavar as mãos;2. Verificar a dose (quantidade) indicada na prescrição;3. Conferir o nome do medicamento, dose, via e prazo de validade na embalagem;4. Retirar o frasco da embalagem;5. Encher o copo-medida até o nível correspondente ao volume (em mL) prescrito;6. Ingerir o conteúdo do copo medida;7. Tampar o frasco e guardá-lo na embalagem. Armazenar conforme indicação abaixo.
	B. Armazenamento

	Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz. Guardar na embalagem original. Não usar o medicamento com o prazo de validade vencido (encontrado na embalagem).
Solução oral gotas	
	A. Técnica de Administração*
	<ol style="list-style-type: none"> 1. Lavar as mãos; 2. Verificar a dosagem (quantidade) indicada na prescrição; 3. Conferir o nome do medicamento, dose, via e prazo de validade na embalagem; 4. Retirar o frasco da embalagem; 5. Destampar o frasco; 6. Administrar diretamente na boca a quantidade de gotas, conforme prescrito. (Obs.: caso seja por autoadministração, as gotas podem ser colocadas numa colher das de sopa para ingestão); 7. Tampar o frasco e guardá-lo na embalagem. Armazenar conforme indicação abaixo.
	B. Armazenamento
	Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz. Guardar na embalagem original. Não usar o medicamento com o prazo de validade vencido (encontrado na embalagem).
Suspensão oral gotas	
	A. Técnica de administração*
	<ol style="list-style-type: none"> 1. Lavar as mãos; 2. Verificar a dosagem (quantidade) indicada na prescrição; 3. Conferir o nome do medicamento, dose, via e prazo de validade na embalagem; 4. Retirar o frasco da embalagem; 5. AGITAR O FRASCO com a tampa fechada; 6. Destampar o frasco; 7. Colocar o frasco perpendicular (ângulo de 90° ao solo); 8. Administrar diretamente na boca a quantidade de gotas, conforme prescrito. (Obs.: caso seja por autoadministração, as gotas podem ser colocadas numa colher das de sopa para ingestão); 9. Tampar o frasco e guardá-lo na embalagem. Armazenar conforme indicação abaixo.
	B. Armazenamento
	Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz. Guardar na embalagem original. Não usar o medicamento com o prazo de validade vencido (encontrado na embalagem).

*Obs.: Caso o medicamento tenha a indicação de “tomar com estômago cheio ou com alimentos” o paciente deverá se alimentar imediatamente antes ou imediatamente após a administração.

Fonte: Adaptado de (Agência Nacional De Vigilância Sanitária, 2017)

6. AVALIAÇÃO DOS RESULTADOS

A maioria dos pacientes atendidos com queixa de tosse apresenta quadro benigno e autolimitado, necessitando apenas de tratamento sintomático. A tosse aguda pode persistir por até 3 semanas, e a prescrição farmacêutica visa à redução ou o controle do desconforto, minimizando seu impacto nas atividades de vida diárias.

O farmacêutico deve avaliar os resultados obtidos com base em suas recomendações ao paciente. Essa avaliação pode ser feita por telefone ou por agendamento de retorno. Para tanto, recomenda-se manter o registro do atendimento feito e incluir um meio de contato.

Para avaliação dos resultados, o farmacêutico deve considerar os seguintes aspectos:

- A meta terapêutica a ser alcançada com o tratamento farmacológico ou não-farmacológico é a **redução ou cessação da tosse**.
- A avaliação dos resultados é feita por meio da reavaliação dos sinais e sintomas do paciente, sendo importante a investigação daqueles considerados alerta para encaminhamento (Capítulo 4), assim como monitoração dos aspectos mais importantes de cada medicamento.
- Para auxiliar na avaliação dos resultados, são necessários parâmetros de monitoração, tais como o tempo de duração do sinal/sintoma, evolução do quadro clínico e resposta ao tratamento prescrito. Na avaliação de retorno, o farmacêutico pode observar quatro desfechos diferentes, que vão desde a resolução da necessidade ou problema de saúde do paciente, até a piora dos sinais e sintomas (Figura 1).
- Antes de considerar falha do tratamento, investigar se o paciente está aderindo ao que foi proposto, assim como se está fazendo uso dos medicamentos ou das técnicas corretas de administração.
- A avaliação dos resultados também possibilita a identificação precoce de problemas relacionados à segurança. Pacientes que apresentarem reações adversas devem ser orientados a suspender o(s) medicamento(s) e encaminhados a outro profissional ou serviço de saúde. No Apêndice G, encontram-se informações referentes às reações adversas aos medicamentos utilizados no tratamento da tosse, mais frequentes e graves.

O Quadro 13 traz os parâmetros específicos de monitorização da efetividade e segurança do tratamento para as diferentes classes/medicamentos utilizados no tratamento da tosse.

Quadro 13. Avaliação dos resultados

Classe/Medicamentos	Parâmetros de monitorização (efetividade e segurança)
Dextrometorfano	<p>Efetividade</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alívio da tosse; • Redução do impacto da tosse nas atividades diárias; <p>Segurança</p> <ul style="list-style-type: none"> • Efeitos sobre o sistema nervoso: confusão mental, dor de cabeça, sonolência leve, tontura leve; • Efeitos sobre o trato gastrointestinal: constipação, náusea ou vômito, dor estomacal; • Síndrome serotoninérgica (hipertensão, hipertermia, mioclonia [contrações musculares súbitas involuntárias], alterações no estado mental).
Clobutinol	<p>Efetividade</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alívio da tosse; • Redução do impacto da tosse nas atividades diárias; <p>Segurança</p> <ul style="list-style-type: none"> • Angioedema, exantema, prurido, náusea, vômito, dispneia; • Efeitos sobre o sistema nervoso: sonolência, tontura, insônia, tremor.
Dropropizina	<p>Efetividade</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alívio da tosse; • Redução do impacto da tosse nas atividades diárias; <p>Segurança</p> <ul style="list-style-type: none"> • Não foram encontrados parâmetros de monitorização de segurança para a dropropizina nas bases usualmente consultadas.
Guaifenesina	<p>Efetividade</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alívio da tosse; • Redução do impacto da tosse nas atividades diárias; <p>Segurança</p>

Classe/Medicamentos	Parâmetros de monitorização (efetividade e segurança)
	<ul style="list-style-type: none"> • Efeitos sobre o sistema nervoso: sonolência, tontura, dor de cabeça; • Efeitos sobre o trato gastrointestinal: náusea ou vômito, diarreia, dor de estômago; • <i>Rash</i> cutâneo, urticária.
Ambroxol	<p>Efetividade</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alívio da tosse; • Redução do impacto da tosse nas atividades diárias; <p>Segurança</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prurido, dermatite de contato, urticária, exantema, erupção vesicular; • Efeitos sobre o trato gastrointestinal: constipação, diarreia, boca seca, constipação, náuseas e vômitos; • Disúria, rinorreia, fadiga.
Acetilcisteína	<p>Efetividade</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alívio da tosse; • Redução do impacto da tosse nas atividades diárias; <p>Segurança</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reação alérgica: prurido ou urticária, angioedema, inchaço nas mãos, formigamento na boca ou garganta, aperto no peito, dificuldade em respirar; • Efeitos sobre o trato gastrointestinal: náusea, vômito; • Hemoptise, boca ferida.
Carbocisteína	<p>Efetividade</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alívio da tosse; • Redução do impacto da tosse nas atividades diárias; <p>Segurança</p> <ul style="list-style-type: none"> • Efeitos sobre o trato gastrointestinal: gastrite, diarreia, vômito, náusea, desconforto gastrointestinal.
Bromexina	<p>Efetividade</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alívio da tosse; • Redução do impacto da tosse nas atividades diárias; <p>Segurança</p> <ul style="list-style-type: none"> • Efeitos sobre o sistema nervoso: tontura e dor de cabeça; • Efeitos sobre o trato gastrointestinal: náusea, dor epigástrica, vômito, diarreia;

Classe/Medicamentos	Parâmetros de monitorização (efetividade e segurança)
	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Rash</i> cutâneo, urticária.
Cloperastina	<p>Efetividade</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alívio da tosse; • Redução do impacto da tosse nas atividades diárias; <p>Segurança</p> <ul style="list-style-type: none"> • Epistaxe; • Distonia aguda, sonolência, tremor; • Dificuldade respiratória aguda, atelectasia.

Fonte: Autoria própria a partir de informações coletadas em (American Hospital Formulary Service, 2015; Truven Health Analytics, 2017b).

7 DECISÃO TERAPÊUTICA

7.1 Terapêutica no manejo da tosse

A seleção do tratamento sintomático adequado para o manejo da tosse aguda deve ser baseada em evidências de efetividade e segurança, respeitando as preferências do paciente (Quadro 14).

Quadro 14. Decisão terapêutica para o manejo de tosse

Tosse		
<p>A tosse habitualmente é uma condição benigna e autolimitada. O tratamento sintomático é o principal pilar do seu manejo e visa a reduzir limitações das atividades de vida diárias. Medicamentos devem ser utilizados racionalmente e apenas se o sinal incomoda ou atrapalha as atividades do paciente, sempre nas menores doses, posologias e duração de tratamento possíveis.</p>		
Crianças	Primeira Linha	<ul style="list-style-type: none">• Medidas não-farmacológicas<ul style="list-style-type: none">– Mel (em maiores de 1 ano)– Evitar exposição ao tabagismo passivo– Evitar possíveis causas desencadeadoras da tosse
	Segunda Linha	<ul style="list-style-type: none">• Medidas não-farmacológicas<ul style="list-style-type: none">– Uso de pastilhas não farmacológicas• Medidas farmacológicas<ul style="list-style-type: none">– Tosse seca: antitussígeno - dextrometorfano (em maiores de 12 anos);– Tosse produtiva: expectorante – guaifenesina (em maiores de 2 anos) ou mucolíticos – acetilcisteína (em maiores de 2 anos) ou carbocisteína (em maiores de 2 anos)

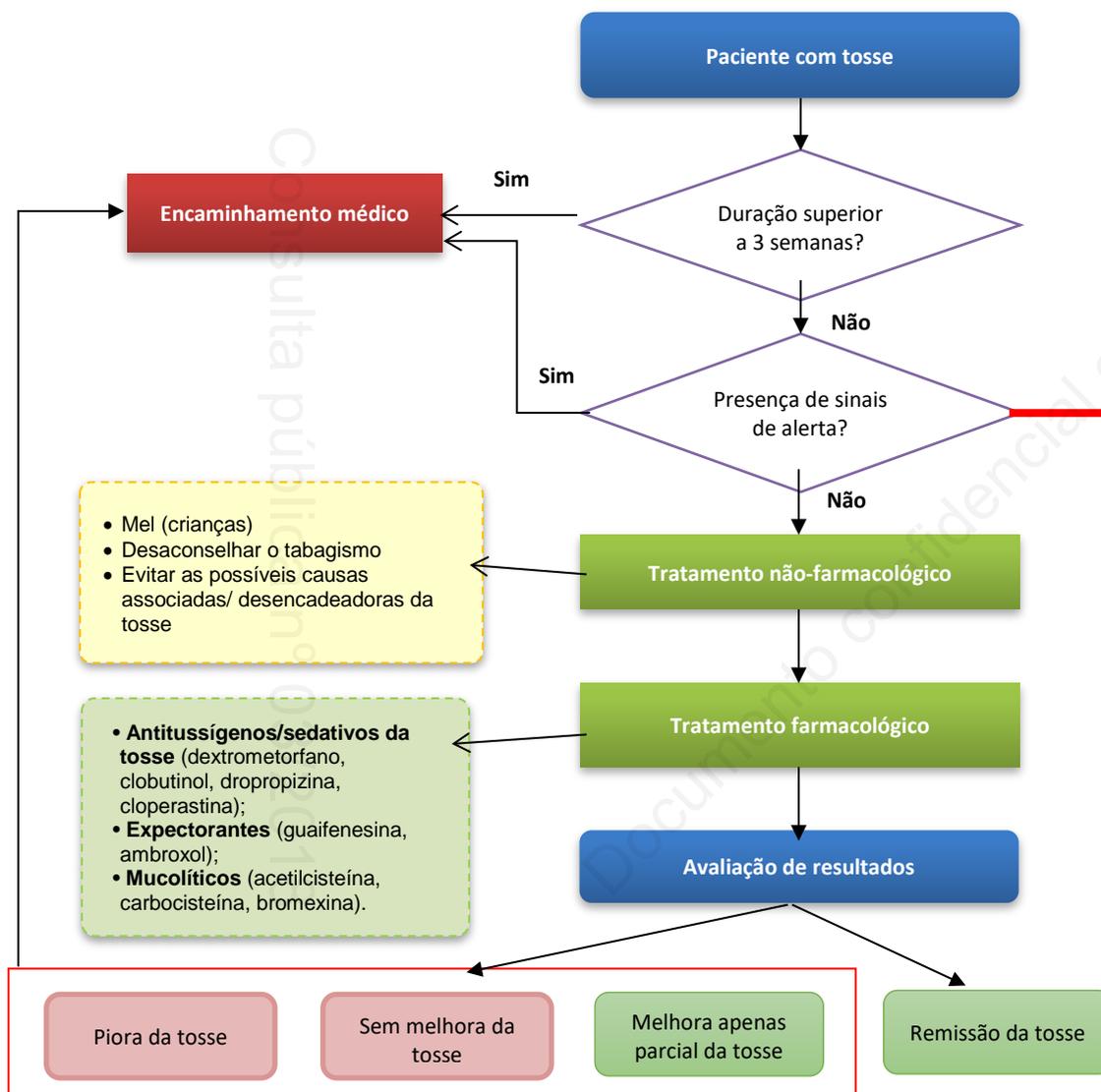
Adultos	Terceira Linha	<ul style="list-style-type: none"> • Medidas farmacológicas: <ul style="list-style-type: none"> – Antitussígeno: clobutinol (em maiores de 2 anos), dropropizina (em maiores de 2 anos), cloperastina (em maiores de 2 anos) – Mucolítico: bromexina (em maiores de 2 anos) – Expectorante: ambroxol
	Primeira Linha	<ul style="list-style-type: none"> • Medidas não-farmacológicas <ul style="list-style-type: none"> – Evitar possíveis causas associadas/desencadeadoras da tosse; – Cessação do tabagismo; • Medidas farmacológicas: <ul style="list-style-type: none"> – Tosse seca: dextrometorfano. – Tosse produtiva: guaifenesina
	Segunda Linha	<ul style="list-style-type: none"> • Medidas farmacológicas: <ul style="list-style-type: none"> – Antitussígenos (Cloperastina, dropropizina, clobutinol); – Expectorantes:(ambroxol) – Mucolíticos (acetilcisteína, carbocisteína ou bromexina).

Fonte: Autoria própria.

Esteja atento para a seleção de medidas que sejam aplicáveis às situações especiais e às contraindicações dos medicamentos, e que também considere as preferências e experiências prévias do paciente.

7.2 Algoritmo geral de decisão

Figura 2. Algoritmo geral do raciocínio clínico para o manejo de tosse



SINAIS DE ALERTA PARA ENCAMINHAMENTO

- **Crianças menores de 2 anos que apresentam tosse** – em razão de maior risco de complicações.
- **Idosos com mais de 75 anos de idade que apresentam tosse** – devido a fragilidade
- **Em caso de dúvidas nas seguintes situações:** grávidas; lactantes; pacientes acamados; pacientes que passaram por cirurgia recentemente ou que receberam alta hospitalar há pouco tempo; diabéticos; pacientes com doenças hepáticas ou renais; pacientes imunocomprometidos; pacientes submetidos a tratamentos de longa duração que induzem sintomas semelhantes aos da gripe (ex. IECA, interferona, rifampicina);
- **Tosse com duração superior a 3 semanas (sem tratamento prévio)**
- **Ausência de melhora após de 7 dias** em tratamento farmacológico
- **Tosse associada a dor no peito, falta de ar ou sibilância;**
- **Tosse associada à regurgitação ácida, azia ou rouquidão**
- **Tosse em pacientes com histórico de doença cardíaca**
- **Tosse noturna recorrente** – a tosse com essa característica, não acompanhada de sintomas de resfriado, pode indicar asma especialmente em crianças, e assim requer encaminhamento. A asma às vezes pode apresentar-se como uma tosse crônica sem sibilância. Os pacientes com um histórico familiar parecem ser mais propensos a episódios prolongados de tosse após uma infecção simples do trato respiratório superior;
- **Tosse com secreção excessiva de aspecto purulento, fétida e/ou com coloração amarelada, esverdeada ou marrom;**
- **Tosse associada à dor de garganta com a formação de placas no local e disfagia;**
- **Tosse associada a dor severa durante a inspiração**
- **Tosse associada: a perda de peso, astenia (fraqueza) e/ou febrícula; disfonia, alterações da laringe e/ou irritação da traqueia ou faringe; febre, com temperatura acima de 38,5°C, não relacionada a gripe ou resfriado;**

GLOSSÁRIO

Acolhimento: prática presente em todas as relações de cuidado, nos encontros reais entre trabalhadores de saúde e usuários, nos atos de receber e escutar as pessoas, podendo acontecer de formas variadas (Brasil, 2013).

Anamnese: conjunto de informações colhidas com o paciente ou acompanhante acerca de seus antecedentes, história e detalhes de uma doença (Manuila *et al.*, 2007).

Astenia: sinal ou sintoma clínico manifestado como debilidade, falta ou perda de força e energia (Biblioteca Virtual Em Saúde, 2017).

Bronquiectasia: dilatação anormal e persistente do brônquio (Biblioteca Virtual Em Saúde, 2017).

Categorias de risco para uso de medicamentos na gravidez (Australian Drug Evaluation Committee – ADEC): a Australian Drug Evaluation Committee – ADEC estabeleceu sete categorias (A, B1, B2, B3, C, D e X) para indicar o risco que um fármaco pode causar dano ao feto. *Categoria de risco A:* medicamentos que têm sido usados por grande número de grávidas e mulheres em idade fértil, sem qualquer aumento comprovado na frequência de más-formações ou outros efeitos nocivos diretos ou indiretos no feto. *Categoria de risco B1:* medicamentos que foram usados por um número limitado de grávidas e mulheres em idade fértil, sem que tenha sido observado aumento na frequência de má-formação ou outros efeitos nocivos diretos ou indiretos no feto. Estudos em animais não mostraram comprovações de aumento da ocorrência de lesões fetais. *Categoria de risco B2:* medicamentos usados por um número limitado de grávidas e em mulheres em idade fértil, sem que tenha sido observado aumento na frequência de má-formação ou outros efeitos nocivos diretos ou indiretos no feto. Estudos em animais são inadequados ou podem ser insuficientes, mas os dados disponíveis não mostram comprovação de aumento da ocorrência de dano fetal. *Categoria de risco B3:* medicamentos utilizados por número limitado de grávidas e mulheres em idade fértil, sem que tenha sido observado aumento na frequência de má-formação ou outros efeitos nocivos diretos ou indiretos sobre o feto

humano. Estudos em animais mostraram comprovações de uma maior ocorrência de lesões fetais, cuja importância é considerada incerta em seres humanos. *Categoria de risco C*: medicamentos que, por seus efeitos farmacológicos, causaram ou são suspeitos de ter causado efeitos nocivos no feto ou no recém-nascido, sem provocar más-formações. Esses efeitos podem ser reversíveis. *Categoria de risco D*: medicamentos que causaram, são suspeitos de ter causado ou que se supõe causar, aumento de incidência de más-formações fetais ou danos irreversíveis. *Categoria de risco X*: medicamentos que têm risco elevado de causar danos permanentes ao feto e que assim não devem ser utilizados na gravidez ou quando exista alguma possibilidade de gravidez (Australian Drug Evaluation Committee, 1999).

Classificação Internacional de Atenção Primária: classificação que reflete distribuição e conteúdo típicos de atenção primária, tendo como princípio classificador dados obtidos na prática da medicina de família e comunidade, e da atenção primária (REF).

Cuidado em saúde: atitude interativa que inclui o envolvimento e o relacionamento entre as partes, compreendendo acolhimento como escuta do sujeito, respeito pelo seu sofrimento e história de vida (Pinheiro, 2009).

Demanda espontânea: necessidade de saúde definida e apresentada pelo usuário de um serviço de saúde e que deve ser acolhida, escutada, problematizada, reconhecida como legítima (Brasil, 2013).

Dispneia: respiração com dificuldade ou esforço (Biblioteca Virtual Em Saúde, 2017)

Eficácia: utilidade e benefícios para o indivíduo ou comunidade, decorrentes de serviço ou intervenção, sob condições ideais. A determinação da eficácia é feita com base em ensaios clínicos controlados ao acaso (Tradução livre do original: Last, 2001) (Biblioteca Virtual Em Saúde, 2017).

Ensaio clínico controlado ao acaso: é termo sinônimo do descritor ensaio clínico controlado aleatório: trabalho que consiste em ensaio clínico que envolve pelo menos um tratamento teste e um tratamento controle, de início e seguimento simultâneos dos grupos teste e controle, e nos quais os tratamentos a serem administrados são selecionados por processo aleatório, como o uso de uma tabela de números aleatórios (Biblioteca Virtual Em Saúde, 2017).

Evidência científica: evidência fundamentada em estudos científicos. No caso de comparação entre terapias, o delineamento de estudo ideal para se obter estas evidências científicas é o ensaio clínico controlado ao acaso; já em caso de se obter evidências científicas relacionadas a reações adversas, o delineamento de estudo mais apropriado são os ensaios clínicos ao acaso, opcionalmente os estudos de caso-controle (Domenico e Ide, 2003).

GITE: lista de Grupos e Indicações Terapêuticas Especificadas de medicamentos que não requerem prescrição médica, substituída pela LMIP (Lista de Medicamentos Isentos de Prescrição) (Agência Nacional De Vigilância Sanitária, 2003).

Guia de prática clínica: conjunto de orientações ou princípios para auxiliar o profissional da saúde nas decisões relacionadas com o tratamento do paciente, ou seja, diagnóstico adequado, terapêutica ou outros procedimentos clínicos para uma determinada condição clínica. Os guias de prática clínica podem ser desenvolvidos por agências governamentais em qualquer nível, instituições, organizações, como sociedades profissionais ou juntas governamentais, ou por reunião de especialistas para discussão. Podem servir de base para a avaliação da qualidade e eficiência do tratamento em relação à melhora do estado de saúde, menor variação dos serviços ou procedimentos realizados e redução da variação nos resultados da assistência à saúde prestada (Biblioteca Virtual Em Saúde, 2017).

Grau de recomendação e nível de evidência: são sistemas de classificação da força de recomendação e qualidade de evidência sobre a qual a recomendação se baseia. O grau de recomendação reflete o grau de confiança de que os efeitos desejáveis da adesão a uma recomendação superam os efeitos indesejáveis. Os sistemas avaliam a qualidade da evidência com base no tipo de estudo e suas características (por exemplo, cegamento, dispersão de dados), consistência, generalização e tamanho do efeito (Adaptado de (Kavanagh, 2009).

Halitose: Odor ofensivo de hálito fétido, resultado de várias causas como higiene oral pobre, infecções dental ou oral, ou ingestão de determinados alimentos. (Biblioteca Virtual Em Saúde, 2017).

Hemoptise: expectorar ou cuspir sangue originário de qualquer parte do trato respiratório, geralmente oriundo de hemorragia no parênquima pulmonar (alvéolos pulmonares) e nas artérias brônquicas (Biblioteca Virtual Em Saúde, 2017).

Incidência: número de casos novos de doenças ou agravos numa determinada população e período (Biblioteca Virtual Em Saúde, 2017)

Insuficiência cardíaca: síndrome clínica complexa resultante de anormalidade cardíaca estrutural ou funcional, que prejudica a capacidade do ventrículo de encher ou ejetar sangue (Yancy, C. W. *et al.*, 2013).

Intervalo de confiança: o intervalo de confiança é uma ferramenta utilizada para testar hipótese e cria limites onde é provável que se encontre o valor da população estudada (Bonita *et al.*, 2010). Define os limites inferior e superior de um conjunto de valores que tem certa probabilidade de conter no seu interior o valor verdadeiro do efeito da intervenção em estudo. Desse modo, o processo pelo qual um intervalo de confiança de 95% é calculado, é tal que ele tem 95% de probabilidade de incluir o valor real da eficácia da intervenção em estudo (Coutinho e Cunha, 2005).

Intervalo QT: representa a duração da sístole elétrica ventricular, isto é, o tempo necessário para a despolarização e repolarização ventricular. O prolongamento de QT pode ser primário (hereditário, familiar, congênito, idiopático) ou causado por doenças, drogas ou toxinas (Moss, 1999).

Itinerário terapêutico: todos os movimentos desencadeados por indivíduos ou grupos na preservação ou recuperação da saúde, que podem mobilizar diferentes recursos, os quais incluem desde os cuidados caseiros e práticas religiosas até os dispositivos biomédicos predominantes (atenção primária, urgência, entre outros) (Adaptado de (Cabral *et al.*, 2011)

Lactante: a que amamenta (Ferreira., 2010).

Lactente: criança entre 1 e 23 meses de idade {BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE, 2017 #917}.

Medicamento fitoterápico: obtido com emprego exclusivo de matérias-primas ativas vegetais, cuja segurança e eficácia sejam baseadas em evidências clínicas e

caracterizadas pela constância de sua qualidade (Agência Nacional De Vigilância Sanitária, 2014).

Meta-análise: estudos que utilizam um método quantitativo de combinação dos resultados de estudos independentes (normalmente tirados da literatura publicada) e que sintetizam resumos e conclusões, podendo ser usados para avaliar a eficiência de terapias, planejar novos estudos, entre outros. É frequentemente uma revisão de ensaios clínicos. Geralmente é chamado de metanálise pelo autor ou patrocinador e deve ser diferenciado das revisões da literatura (Adaptado de BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE, 2017).

Mialgia: sensação dolorosa nos músculos (Biblioteca Virtual Em Saúde, 2017).

Morbidade: qualquer alteração, subjetiva ou objetiva, na condição de bem-estar fisiológico ou psicológico (Biblioteca Virtual Em Saúde, 2017).

Necessidade em saúde: conjunto de necessidades de saúde: boas condições de vida; acesso e utilização das tecnologias de atenção à saúde; vínculos entre usuário, profissional e equipe de saúde, e o desenvolvimento da autonomia do paciente (Cecilio, 2001). Pode ser interpretada sob a perspectiva da história natural da doença ou pela teoria da determinação social do processo saúde doença (Nogueira, 2010).

Otalgia: Dor de ouvido (Biblioteca Virtual Em Saúde, 2017).

Pneumonia adquirida na comunidade: Pneumonia adquirida fora do ambiente hospitalar ou de unidades especiais de atenção à saúde ou, ainda, que se manifesta em até 48 h da admissão à unidade assistencial (Corrêa *et al.*, 2009).

Prevalência: número total de casos de uma dada doença em uma população especificada, num tempo designado. É diferenciada de incidência, que se refere ao número de casos novos em uma população, em um dado tempo (Biblioteca Virtual Em Saúde, 2017).

Problema de saúde autolimitado: enfermidade aguda de baixa gravidade, de breve período de latência, que desencadeia uma reação orgânica, a qual tende a cursar sem dano para o paciente, e que pode ser tratada de forma eficaz e segura com medicamentos e outros produtos com finalidade terapêutica, cuja dispensação não

exija prescrição médica, incluindo medicamentos industrializados e preparações magistrais – alopáticos ou dinamizados –, plantas medicinais, drogas vegetais ou com medidas não farmacológicas (Conselho Federal De Farmácia, 2013a).

Prognóstico: previsão do curso ou desfecho de uma doença. Expectativa de recuperação ou de sobrevivência de um paciente, em função do diagnóstico da doença, da natureza e do curso natural desta, do quadro clínico, dos exames laboratoriais e do modo como ele responde à terapêutica (Rey, 2012).

Prurido: sensação desagradável, em nível do tegumento, que leva o indivíduo a coçar-se; coceira (Adaptado de (Rey, 2012)).

Reação adversa: é uma reação nociva, mas não intencional, que ocorre com as doses normalmente utilizadas na espécie humana para profilaxia, diagnóstico ou tratamento de uma doença, ou para modificar uma função fisiológica (Castro, 2000).

Revisão sistemática: estudo secundário, que tem por finalidade reunir estudos semelhantes, publicados ou não, avaliando-os criticamente em sua metodologia e reunindo-os numa análise estatística, a metanálise, quando isto é possível. Por sintetizar estudos primários semelhantes e de boa qualidade, é considerada o melhor nível de evidência para tomadas de decisões em questões sobre terapêutica (Atallah e Castro, 1998).

Rinite: 1. É a inflamação da mucosa de revestimento nasal, caracterizada pela presença de um ou mais dos seguintes sintomas: obstrução nasal, rinorreia, espirros, prurido e hiposmia (Associação Brasileira De Alergia E Imunopatologia (Asbai)/Associação Brasileira De Otorrinolaringologia E Cirurgia Cérvico-Facial (Aborl-Ccf), 2012). É a inflamação aguda ou crônica, infecciosa, alérgica ou irritativa da mucosa nasal, sendo os casos agudos, em sua maioria, causados por vírus, ao passo que os casos crônicos ou recidivantes são geralmente determinados pela rinoconjuntivite alérgica, induzida pela exposição a alérgenos, que, após sensibilização, desencadeiam resposta inflamatória mediada por imunoglobulina E (IgE) (Brasil, 2010a)

Rinorreia: corrimento aquoso, proveniente das fossas nasais (Rey, 2012).

Secreção mucoide: secreção rica em muco, um coloide hidrofílico produzido pelas células caliciformes, plasmáticas, pneumócitos do tipo II e glândulas submucosas, com aspecto semelhante à clara de ovo, de cor esbranquiçada e textura viscosa. Encontrado em pacientes com bronquite crônica e asma brônquica, quando não há infecção bacteriana superposta (Silva, 2004).

Segurança: Ausência de exposição a perigo e proteção contra a ocorrência ou risco de lesão ou perda. Sugere precauções ideais no ambiente de trabalho, na rua, no lar, etc., e inclui segurança pessoal assim como a segurança de propriedade (BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE, 2018).

Sibilância (ou sibilo): 1. Os sibilos são ruídos adventícios contínuos e musicais. (chiado, chieira, piado) (Brasil, 2010a). 2. Estertor seco agudo, que lembra o sopro do vento. Ouvido nos dois tempos da respiração, quando de uma estenose dos bronquíolos, com ou sem presença de mucosidades obstrutivas (Manuila *et al.*, 2007). 3. Tipo de ruído de timbre agudo, musical, produzido por obstáculo à passagem de ar pelos brônquios, ouvido principalmente na fase expiratória, em afecções brônquicas como a asma. Ainda que as crises asmáticas constituam a principal causa dos sibilos, outras condições que criem obstáculos ao fluxo aéreo, como tumores ou corpos estranhos, podem ser a razão do fenômeno. Nestes casos, o ruído pode ser localizado em um ponto, pela escuta, enquanto, na asma, os sibilos são generalizados e diminuem ou desaparecem com tratamentos broncodilatadores (Rey, 2012).

Significância clínica: pode ser explicada por três perspectivas: a do paciente, a do profissional e a da sociedade. Paciente: avaliação subjetiva que ele faz sobre a contribuição do tratamento para a sua melhoria ou bem-estar. Profissional: dada com base no referencial teórico adotado por ele. Sociedade: diretamente relacionada com a atividade do pesquisador e dada por pelo menos três fatores: significância social dos objetivos do tratamento, adequação social dos procedimentos e importância social de seus efeitos (Yoshida, 2008).

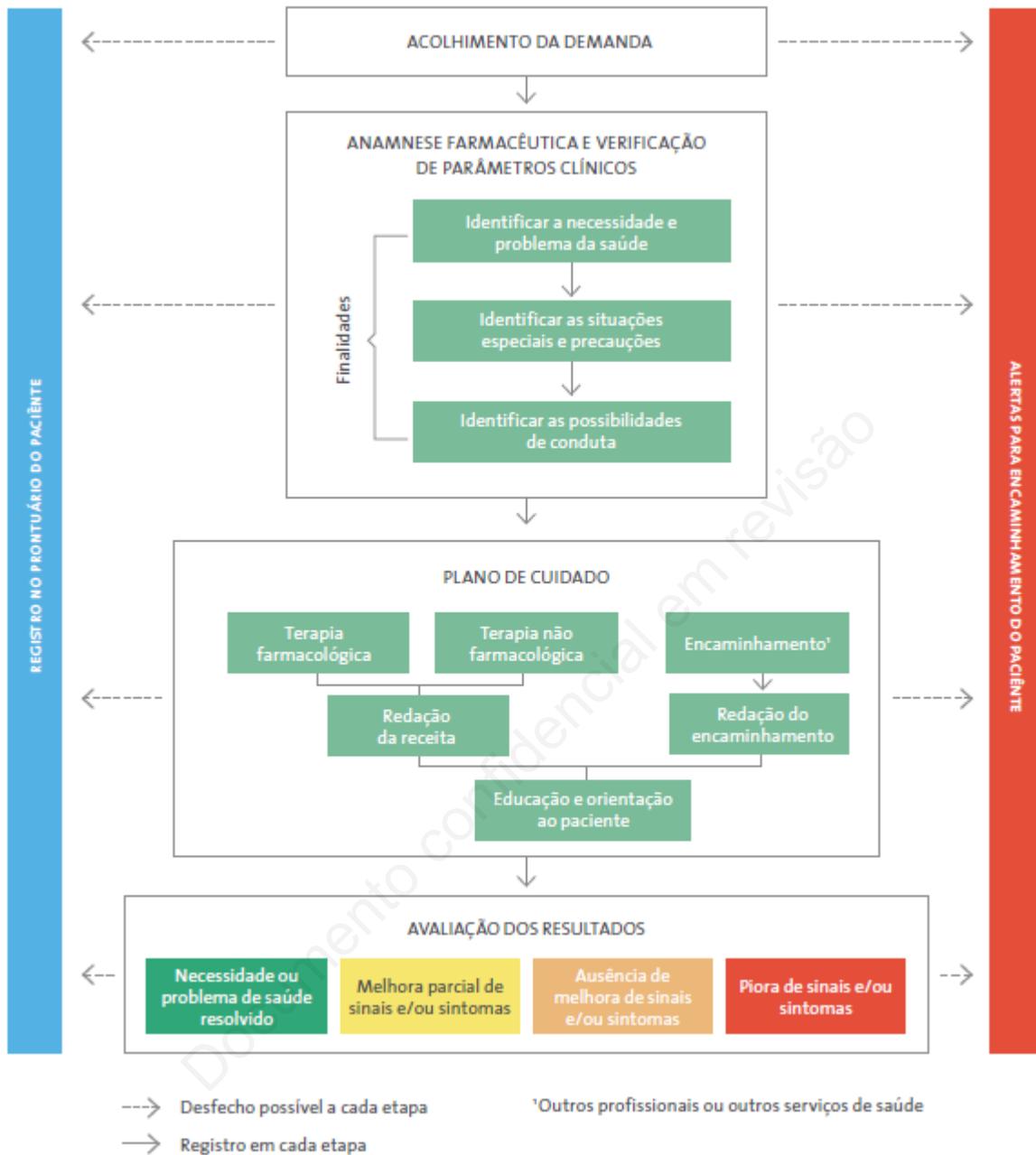
Significância estatística: 1. é uma medida estimada do grau em que este resultado é “verdadeiro” (no sentido de que seja realmente o que ocorre na população, ou seja, no sentido de “representatividade da população”) (Conceitos Elementares De Estatística, [s.d]). 2. Probabilidade de que uma diferença entre grupos estudados

tenha acontecido apenas por acaso. Quanto menor essa probabilidade (P_a), maior a significância estatística. O nível a partir do qual essa diferença será interpretada como significativa deverá ser determinado *a priori* (valor de α) (Rey, 2012). 3. Em geral, é interpretada como um resultado que poderia ocorrer por acaso, com um valor P igual ou menor do que 0,05. Isto ocorre quando a hipótese nula é rejeitada (Dawson e Trapp, 2003).

Sinais: são dados objetivos que podem ser analisados pelo examinador por meio da inspeção, palpação, percussão, ausculta, ou evidenciados mediante recursos subsidiários. São exemplos de sinais: temperatura corporal, pressão arterial, tosse, edema, cianose, presença de sangue na urina, entre outros (López e Laurentys-Medeiros, 2004; Porto, 2009).

Sintomas: são percepções do paciente de condição de saúde anormal. Como não são mensuráveis pelo examinador, não são absolutas. Os sintomas podem ser influenciados pela cultura, inteligência, experiências prévias, condição socioeconômica do paciente, entre outros (López e Laurentys-Medeiros, 2004; Swartz, 2006; Porto, 2009; Correr e Otuki, 2013). São exemplos de sintomas: dor, indigestão, tontura, náusea, dormência e tristeza.

Apêndice A – Etapas do raciocínio clínico



Fonte: (Conselho Federal De Farmácia, 2015)

Apêndice B – Busca, seleção e síntese das evidências

Base de dados e data da busca	Termos, operadores booleanos e limites utilizados	Total de artigos encontrados	Revisões sistemáticas/ metanálises ou ensaios clínicos incluídos na síntese de evidências
<p>Síntese de evidência para tratamento farmacológico</p> <p>Medline (via PubMed) em 25/02/2018</p>	<p><i>(cough[MeSH Terms] OR Antitussive Agents[MeSH Terms] OR Expectorants[MeSH Terms] OR cough[ti])</i></p> <p>AND</p> <p><i>((systematic review[pt] OR meta-analysis[pt] OR systematic review[tiab] OR meta-analysis[tiab] OR systematic[sb] OR meta-analysis[MeSH Terms]) NOT (randomized controlled trial[Publication Type] OR controlled clinical trial[Publication Type] OR random allocation[MeSH Terms]) AND hasabstract)</i></p>	462	11

Base de dados e data da busca	Termos, operadores booleanos e limites utilizados	Total de artigos encontrados	Revisões sistemáticas/ metanálises ou ensaios clínicos incluídos na síntese de evidências
<p>Síntese de evidência de medidas não farmacológicas</p> <p>Medline (via PubMed) em 15/09/2017</p>	<p><i>("cough"[MeSH Terms] OR "common cold"[MeSH Terms] OR acute respiratory infections[Title/Abstract]) AND (non pharmacological therapy[Title/Abstract] OR non pharmacological therapies[Title/Abstract] OR non pharmacological intervention[Title/Abstract] OR "honey"[MeSH Terms] OR "humidifiers"[MeSH Terms] OR humidified air[Title/Abstract] OR "humidity"[MeSH Terms] OR steam inhalation[Title/Abstract] OR fluid intake[Title/Abstract] OR hot drink[Title/Abstract] OR "air pollution, indoor"[MeSH Terms] OR "air pollution"[MeSH Terms] OR lozenge[Title/Abstract] OR drug-related side effects and adverse reactions[MeSH Terms] OR "smoking"[MeSH Terms]</i></p>	166	7

Base de dados e data da busca	Termos, operadores booleanos e limites utilizados	Total de artigos encontrados	Revisões sistemáticas/ metanálises ou ensaios clínicos incluídos na síntese de evidências
	<p><i>OR "smoking cessation"[MeSH Terms] OR "air pollutants"[MeSH Terms] OR cough triggers[Title/Abstract]) AND (((("classification"[MeSH Terms] OR "classification"[All Fields] OR "systematic"[All Fields]) AND review[pt]) OR meta-analysis[pt] OR systematic review[tiab] OR meta-analysis[tiab] OR systematic[sb] OR "meta-analysis as topic"[MeSH Terms] OR randomized controlled trial[Publication Type] OR controlled clinical trial[Publication Type] OR "random allocation"[MeSH Terms])</i></p>		

Apêndice C – Síntese de evidências para o tratamento não farmacológico da tosse

Intervenção	População	Achados	Evidência comentada
Mel	Crianças	O mel parece contribuir para a redução da frequência da tosse quando comparado a placebo ou nenhuma intervenção. Quando comparado a difenidramina e dextrometorfano o mel não se mostrou superior.	<p>Em um ensaio clínico controlado ao acaso (Cohen <i>et al.</i>, 2012), 300 crianças (de 1 a 5 anos de idade) com infecção respiratória superior e tosse noturna foram distribuídas para receber uma dose única (10 g) de mel ou placebo antes de dormir. As crianças que receberam mel apresentaram melhora superior em relação à frequência e gravidade da tosse, quando comparadas àquelas que receberam placebo. Efeitos adversos (ex. dor abdominal, náuseas, vômitos) ocorreram em cinco pacientes, uniformemente distribuídos nos grupos intervenção e controle.</p> <p>Uma revisão sistemática com metanálise feita em 2014 (Oduwole <i>et al.</i>, 2014), avaliou a eficácia do mel para tosse aguda em crianças. O estudo incluiu ensaios clínicos controlados ao acaso, que compararam o mel administrado de modo isolado ou em combinação com antibióticos, <i>versus</i> nenhum tratamento, placebo ou outros medicamentos de venda livre (dextrometorfano e difenidramina) para indivíduos de 2 a 18 anos com tosse aguda. Foram incluídos ensaios, com alto risco de viés, envolvendo 265 crianças. Em dois estudos com total de 154 participantes, o mel foi melhor que "nenhum tratamento" na redução da frequência de tosse [diferença média (DM): -1,07; intervalo de confiança (IC) de 95%: -1,53 a -0,60]. Uma evidência de qualidade moderada sugere que o mel não diferiu de modo significativo quando comparado ao dextrometorfano, na redução da frequência de tosse (DM: -0,07; IC 95%: -1,07 a 0,94), em dois estudos com 149 participantes). Outro estudo com 80 participantes, e com</p>

Intervenção	População	Achados	Evidência comentada
			<p>baixa qualidade metodológica sugere que o mel parece ser melhor que a difenidramina na redução da frequência de tosse (DM: -0,57; IC 95%: 0,90 a -0,24). Os eventos adversos incluíram reações leves (nervosismo, insônia e hiperatividade) em sete crianças (9,3%) do grupo que fez uso de mel e duas crianças (2,7%) do grupo dextrometorfano, porém, a diferença não foi significativa [razão de risco (RR): 2,94; IC 95%: 0,74 a 11,71] em dois estudos com 149 participantes. Três crianças (7,5%) no grupo da difenidramina apresentaram sonolência (RR: 0,14; IC 95%: 0,01 a 2,68), num estudo com 80 participantes. A análise mostrou que não houve diferença significativa entre mel <i>versus</i> dextrometorfano ou mel <i>versus</i> difenidramina (Oduwole <i>et al.</i>, 2014).</p> <p>A revisão sistemática de Nitsche e Carreño (2016) que também avaliou a efetividade do mel no tratamento da tosse aguda em crianças, mostrou que, apesar da qualidade moderada da evidência, o mel parece reduzir a gravidade e frequência da tosse, e apresenta pouco ou nenhuma diferença quanto aos efeitos adversos, quando comparado ao placebo (Nitsche e Carreño, 2016). De modo semelhante, a revisão de ensaios clínicos controlados ao acaso de Malesker <i>et al.</i>, (2017) concluiu que em pacientes pediátricos de 1 a 18 anos com tosse causada por resfriado comum, o mel pode oferecer mais alívio da tosse, quando comparado a nenhum tratamento, difenidramina, ou placebo. Contudo, o mel não é mais efetivo que o dextrometorfano (Malesker <i>et al.</i>, 2017).</p>
Umidificadores e vaporizadores	Adultos	O uso de vapor aquecido para tratar sintomas do resfriado comum, incluindo a tosse, não mostrou	Uma revisão sistemática de ensaios clínicos controlados ao acaso avaliou os efeitos da inalação de vapor de água

Intervenção	População	Achados	Evidência comentada
		evidências consistentes de seu benefício, e, portanto, não é recomendada no tratamento rotineiro de sintomas de resfriado comum. Não foram encontradas evidências acerca dos possíveis benefícios dos umidificadores de ar ultrassônicos.	aquecido para o alívio dos sintomas do resfriado comum. Esta revisão incluiu resultados de seis ensaios clínicos, totalizando 387 participantes. Os estudos realizados na Europa mostraram um efeito positivo, em contraste os estudos realizados na América do Norte, que não apresentaram benefício. Os efeitos adversos incluíram desconforto local e aumento da resistência nasal. Não há dados conclusivos acerca dos benefícios dessa intervenção para os sintomas do resfriado comum, incluindo a tosse aguda (Singh <i>et al.</i> , 2017).
Hidratação oral	Adultos	Atualmente, não há evidências suficientes apoiar a orientação sobre o aumento da ingestão de fluidos para o alívio de sintomas de infecções respiratórias agudas, como a tosse. São necessários estudos de alta qualidade metodológica para avaliar o real benefício dessa medida. Essa orientação ainda parece estar apoiada na opinião de especialistas, com o objetivo evitar complicações decorrentes da desidratação.	Uma revisão sistemática publicada em 2011 investigou potencial benefício relacionado ao aumento da hidratação oral em pacientes com infecções respiratórias agudas. Contudo, esta revisão não encontrou ensaios controlados que cumprissem os critérios de inclusão, e, portanto, não foi possível determinar benefício ou dano do aumento da ingestão de fluidos. Ainda são necessários estudos para determinar a eficácia dessa intervenção (Guppy <i>et al.</i> , 2011).
Fluidos quentes	Adultos	Atualmente, não há evidências suficientes para apoiar ou refutar a orientação sobre o aumento da ingestão de fluidos quentes para o alívio de sintomas de infecções respiratórias.	Um ensaio clínico investigou os efeitos de fluidos quentes na tosse, em medidas objetivas e subjetivas do fluxo de ar nasal e nas pontuações subjetivas para sintomas comuns de resfriado/gripe em 30 indivíduos. Os resultados demonstram que a bebida quente não teve efeito na medida objetiva do fluxo de ar nasal, mas levou a uma melhora significativa nas medidas subjetivas do fluxo de ar nasal. A bebida quente proporcionou alívio imediato e contínuo dos sintomas de corrimento nasal, tosse, espirros, dor de garganta, frio e cansaço, enquanto que a mesma bebida à temperatura ambiente só forneceu alívio dos sintomas de corrimento nasal, tosse e espirros. Os resultados das bebidas parecem estar

Intervenção	População	Achados	Evidência comentada
			relacionados a um efeito placebo, em que o indivíduo acredita que a intervenção proporcionará alívio, de acordo com a crença popular. Em razão das limitações do estudo, não é possível afirmar se o aumento do consumo de fluidos quentes é benéfico para o alívio da maioria dos sintomas de resfriado comum e da gripe, incluindo a tosse aguda (Sanu e Eccles, 2008).
Desaconselhar o tabagismo	Crianças Adultos	Sintomas respiratórios, incluindo tosse, estão relacionados de modo significativo a fumantes passivos e ativos, e por isso, é recomendável estimular o paciente a participar de programas para cessação do tabagismo.	<p>Uma análise comparativa de estudos transversais avaliou o efeito do fumo passivo em crianças em três tipos diferentes de exposição: tabagismo materno durante a gravidez, tabagismo parental nos dois primeiros anos de vida e tabagismo parental atual. As evidências mostraram forte relação entre tabagismo parental e problemas respiratórios (asma, bronquite e tosse noturna). Sibilância e tosse noturna foram associadas aos três tipos de exposição ao fumo, com efeitos nocivos observados em quase todos os estudos. As probabilidades médias de tosse noturna foram aumentadas em cerca de 12% para os três tipos de exposição, sem evidência de heterogeneidade (Pattenden <i>et al.</i>, 2006).</p> <p>Uma revisão sistemática com meta-análise avaliou o impacto de legislações que proíbem uso de produto fumígeno sobre as doenças respiratórias. Na maior parte dos estudos, ocorreu diminuição significativa na porcentagem de pessoas com problemas respiratórios, especialmente em locais com medidas proibitivas abrangentes e durante o período imediato após a proibição (nos primeiros seis meses). Metade dos estudos que avaliaram a função pulmonar mostraram melhora significativa nos parâmetros expiratórios. Os estudos que apresentaram diminuição significantes de sintomas, em sua maioria avaliaram "sintoma respiratório" (intervalo de 7,7 a</p>

Intervenção	População	Achados	Evidência comentada
	Adultos		<p>42,0%), "tosse matutina" (4,4 a 30,0%), "tosse durante o resto do dia" (2,3 a 41,2%) e expectoração (3,5 a 42,0%). A meta-análise concluiu que regulamentações que proíbem o fumo em locais públicos fechados como transporte público, bares, restaurantes, bem como em ambientes de trabalho fechado, parece melhorar os sintomas respiratórios a curto prazo (Rando-Matos <i>et al.</i>, 2017).</p> <p>Um estudo observacional, baseado em questionário, avaliou a frequência e a duração dos sintomas de resfriado em fumantes passivos e ativos. Após ajuste para idade, índice de massa corporal, prevalência de asma e doenças pulmonares crônicas, ingestão de álcool, atividade física e uso de multivitamínicos, os fumantes não apresentaram aumento significativo na frequência de resfriados (RR: 1,05; IC 95%: 0,80-1,39), mas um risco significativamente maior de adquirir resfriados prolongados (RR 2,53; IC 95%: 1,95 - 3,29). Fumantes passivos tiveram um risco ligeiramente aumentado de resfriados mais frequentes (RR: 1,33; IC 95%: 1,18-1,51) e resfriados mais prolongados no ano anterior (RR: 1,12; IC 95%: 0,99-1,27)(Benseñor <i>et al.</i>, 2001).</p>
Pastilhas	Adultos/crianças	Não foram encontradas evidências disponíveis acerca dessa medida.	Em uma revisão sistemática que buscou avaliar a eficácia de pastilhas não farmacológicas para tratamento da tosse, não foi possível fornecer qualquer recomendação justificável a favor ou contra essa medida, em razão de falta de evidências disponíveis (Mulholland e Chang, 2009).
Poluição	Adultos	Uma exposição prolongada à poluição do ar, mesmo em um nível baixo, parece estar associada a aumento da prevalência de sintomas respiratórios, incluindo tosse. Contudo, são necessárias mais	Em um estudo transversal, as concentrações médias anuais de NO ₂ e partículas totais em suspensão e partículas com menos de 10 mm de diâmetro aerodinâmico (PM10) foram positivamente associadas a prevalências ajustadas de produção crônica de muco; tosse crônica ou produção de

Intervenção	População	Achados	Evidência comentada
		evidências que avaliem a relação entre sua exposição e o aparecimento ou agravamento da tosse.	<p>crônica de muco; falta de ar durante o dia; falta de ar durante o dia ou à noite; e dispnéia de esforço em não fumantes. No entanto, não foram observadas associações com asma ou sintomas de asma.</p> <p>Na previsão do estudo, um aumento de 10 mg/m³ nas concentrações médias anuais de PM10 pode gerar um aumento de 35% na prevalência da produção crônica de muco, 27% na prevalência de tosse crônica ou produção de muco, quase 50% para falta de ar durante o dia, 33% por falta de ar durante o dia ou à noite e de 32% pela dispnéia de esforço.</p> <p>Nos fumantes e ex-fumantes, a associação entre PM10 e a produção crônica de muco não foi significativa. Em ex-fumantes, no entanto, uma associação foi observada entre a concentração de PM10 e a respiração sibilante em resfriados. Não foram encontradas associações com a concentração média anual de O₃ (Zemp <i>et al.</i>, 1999).</p>

Consulta pública nº 03/2018

Documento confidencial e/ou sigiloso

Apêndice D – Síntese de evidências para o tratamento farmacológico da tosse

Classes e medicamentos	População	Achados	Evidência comentada
Antitussígeno	Adultos	<p>Faltam estudos para vários medicamentos da classe dos antitussígenos que avaliem eficácia e segurança.</p> <p>Há resultados controversos quanto a efetividade do dextrometorfano. Outros estudos de alta qualidade metodológica são necessários para apoiar ou refutar o emprego de dextrometorfano no tratamento da tosse.</p>	<p>Dextrometorfano</p> <p>Uma revisão sistemática incluiu quatro ensaios clínicos, com 327 crianças, que avaliaram a eficácia do dextrometorfano. Em três ensaios clínicos o dextrometorfano não mostrou-se superior ao placebo, e em um ensaio, o dextrometorfano não foi superior a difenidramina (Smith <i>et al.</i>, 2014). Os estudos avaliaram o efeito de uma única dose do medicamento. Além disso, não foi possível conduzir uma meta-análise das avaliações em razão de sua heterogeneidade. Outros estudos de alta qualidade metodológica são necessários para confirmar a eficácia e a segurança do dextrometorfano no alívio da tosse</p> <p>Outra revisão sistemática avaliando diferentes terapias para manejo da tosse crônica indicou a eficácia do dextrometorfano, com reduções de 60% nas taxas de incidência e gravidade da tosse (Yancy, W. S. J. <i>et al.</i>, 2013)</p> <p>Clobutinol</p> <p>Não foram encontrados estudos que avaliaram a eficácia do clobutinol em pacientes ambulatoriais com problemas respiratórios autolimitados.</p> <p>Dropropizina</p> <p>Não foram encontradas evidências acerca do uso de dropropizina para manejo da tosse autolimitada.</p> <p>Cloperastina</p>

			Não foram encontradas evidências acerca do uso de cloperastina para manejo da tosse autolimitada.
Mucolíticos	Crianças		<p>Ao avaliar a segurança do uso de mucolíticos em menores de 2 anos, uma pesquisa das prescrições de 95 clínicas pediátricas, sob revisão sistemática, concluiu que os dados disponíveis na literatura são insuficientes. Seis casos de congestão brônquica paradoxal foram identificados em menores de oito meses. Os resultados globais se opõem à utilização dessa classe em crianças com idade inferior a dois anos (Chalumeau <i>et al.</i>, 2002).</p> <p>Acetilcisteína e Carbocisteína</p> <p>Uma revisão sistemática avaliou a eficácia e a segurança de acetilcisteína e carbocisteína como tratamento sintomático de infecções aéreas superiores e inferiores agudos em pacientes pediátricos sem doença broncopulmonar crônica. Foram incluídos 497 participantes e foram encontrados alguns benefícios, como a redução da tosse no sétimo dia, embora as diferenças tenham pouca relevância clínica. A segurança geral foi considerada boa, mas poucos dados estavam disponíveis para avaliar a segurança em bebês menores de dois anos. Foram observados, paradoxalmente, 59 casos de broncorreia em recém-nascidos reportados ao sistema de farmacovigilância francês (Chalumeau e Duijvestijn, 2013).</p> <p>A acetilcisteína e a carbocisteína parecem ter uma eficácia limitada. Além disso, os resultados devem ser interpretados com cautela, uma vez que são baseados em estudo de um número limitado de participantes e qualidade metodológica questionável.</p> <p>Bromexina</p> <p>Não foram encontradas evidências acerca do uso de bromexina no manejo da tosse autolimitada.</p>

Expectorantes	Adultos	Até o presente momento, não existem evidências consistentes, de alta qualidade, para apoiar o uso expectorantes.	<p>Guaifenesina</p> <p>Uma revisão sistemática incluiu três ensaios com um total de 604 adultos, que compararam guaifenesina com placebo (Smith <i>et al.</i>, 2014). De modo geral, embora os resultados tenham sugerido benefícios, os ensaios incluídos na revisão apresentaram falhas metodológicas, dificultando avaliação da relevância clínica e do real benefício da guaifenesina.</p> <p>Ambroxol</p> <p>Não foram encontrados estudos que subsidiem a síntese de evidências do ambroxol.</p>
Antitussígenos Expectorantes Mucolíticos Anti-histamínicos Descongestionantes	Adultos e Crianças	Faltam evidências consistentes e de alta qualidade metodológica que avaliem a eficácia, de forma geral, dos medicamentos isentos de prescrição no manejo de problemas de saúde autolimitados.	<p>Uma revisão sistemática de 15 ensaios clínicos controlados ao acaso e 2166 pacientes, avaliou a eficácia de medicamentos isentos de prescrição para tratamento da tosse aguda em adultos. A análise envolve anti-histamínicos, antitussígenos, expectorantes, combinações de descongestionantes e anti-histamínicos (Schroeder e Fahey, 2002). As evidências foram conflitantes e limitadas pela baixa qualidade metodológica.</p> <p>Os medicamentos para a tosse foram analisados em crianças e os resultados não demonstram eficácia superior ao placebo, observando-se o pequeno número de ensaios encontrados (Schroeder e Fahey, 2002).</p>

Apêndice E – Síntese de evidências para o tratamento da tosse com fitoterápicos

Planta			
Nome popular/ Nome científico	População	Achados	Evidência comentada
Mentol + Óleo de eucalipto	Adultos	O mentol parece reduzir a frequência da tosse induzida. Contudo, são necessários outros estudos para avaliar o efeito do mentol na redução da frequência da tosse em pacientes com tosse aguda.	Um ensaio clínico controlado ao acaso avaliou a eficácia do mentol para alívio da tosse. Solicitou-se a vinte indivíduos saudáveis que fizessem cinco inalações de 33 µmol de ácido cítrico por meio de um dosímetro aerotransportado, cuja função era induzir tosse. A inalação foi repetida em intervalos de cinco horas. Cinco minutos antes de cada indução, os indivíduos aleatoriamente inalaram mentol (75%) em óleo de eucalipto ou um dos placebos (óleo de pinho ou ar). Os participantes que inalaram mentol, tiveram redução significativa da tosse provocada (p<0.0005) quando comparado com aos placebos. O estudo concluiu que o mentol é um agente antitussígeno efetivo em um modelo de tosse evocada (Morice <i>et al.</i> , 1994).
Andrographis paniculata	Adolescentes e adultos	Evidências sugerem que <i>A. paniculata</i> é eficaz na redução da frequência da tosse	Uma revisão sistemática avaliou o uso de diversas plantas medicinais no alívio da tosse. Ao todo foram incluídos 34 ensaios clínicos controlados (ECRs) ao acaso, totalizando 7.083 indivíduos. Seis ECRs investigaram os efeitos de <i>Andrographis paniculata</i> . Destes, cinco compararam <i>A. paniculata</i> ao placebo, e um comparou a <i>Echinacea</i> e bromexina como controle. Todos os 6 estudos que avaliam o efeito de <i>A. paniculata</i> na tosse encontraram resultados positivos. Embora houvesse heterogeneidade entre alguns resultados, a revisão encontrou fortes evidências de que o uso de <i>A. paniculata</i> é benéfico para o alívio da tosse (Wagner <i>et al.</i> , 2015).

<p>Tomilho (<i>Thymus vulgaris</i>)</p>	<p>Adultos</p>	<p>O tomilho não mostrou se eficaz para alívio da tosse aguda. São necessários mais estudos que comprovem seus benefícios.</p>	<p>Um ensaio clínico duplo cego, avaliou a eficácia do tomilho e bromexina no alívio dos sintomas de infecção respiratória. O estudo incluiu 60 pacientes com tosse produtiva, resultante de uma infecção respiratória não complicada. Foram administrados aos participantes xarope de tomilho ou bromexina, por um período de cinco dias. Não houve diferença significativa entre os dois grupos em relação ao alívio de sintomas auto-relatados, e isso pode ter sido influenciado pelo tamanho da amostra. Os autores sugerem que em relação a infecções respiratórias não complicadas, o efeito positivo dessas intervenções podem ser inexistentes, uma vez que a melhora também podem ser explicada como resultado da recuperação natural (Knols <i>et al.</i>, 1994).</p>
<p>Sésamo (<i>Sesamum indicum</i>)</p>	<p>Crianças</p>	<p>O óleo de sésamo não mostrou benefício clínico em relação ao placebo.</p>	<p>Um ensaio clínico duplo cego, controlado ao acaso investigou a eficácia do óleo de sésamo na redução da frequência e gravidade da tosse aguda em 107 crianças (2 a 12 anos de idade). Foram administrados 5 mL do óleo de sésamo ou placebo por via oral, à noite antes de dormir. Apesar de o óleo de sésamo ter reduzido os sintomas da tosse em relação ao placebo, esses resultados não são estatisticamente significantes. Os sintomas da tosse melhoraram nos 3 primeiros dias de intervenção, em ambos os grupos. Nenhuma evidência de efeitos adversos foi observada com o uso de óleo de sésamo (Saab <i>et al.</i>, 2006).</p>
<p>Malva-branca (<i>Althaea officinalis</i>)</p>	<p>Adultos</p>	<p>A malva-branca parece contribuir para melhora da tosse induzida inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA). Contudo, em razão das limitações metodológicas da evidência encontrada, são necessários outros estudos acerca da aplicação clínica dessa planta.</p>	<p>Um ensaio clínico controlado ao acaso, duplo-cego estudou os efeitos de <i>Althaea officinalis</i> na inibição da tosse induzida por IECA. Foram incluídos 63 indivíduos, que não apresentavam sintomas de infecção do trato respiratório superior nas quatro semanas anteriores ao estudo. Os participantes receberam 40 mg (20 gotas) de <i>Althaea officinalis</i> ou placebo, três vezes ao dia, por quatro semanas. Em comparação com o início da intervenção, os participantes tratados com <i>Althaea officinalis</i> mostraram uma diferença significativa na tosse após o</p>

			tratamento ($p < 0,05$). Esta melhora não ocorreu no grupo placebo. Após quatro semanas, oito dos 30 participantes tratados com <i>Althaea officinalis</i> apresentaram melhora da avaliação da tosse. Contudo, esses resultados são limitados pela falta de informação sobre os métodos de randomização e cegamento. Além disso, faltam informações sobre eventos adversos ou interações (Rouhi e Ganji, 2007).
Maekmoondong-tang (MMDT)	Adultos	Na não há evidências de qualidade que comprovem que o emprego dessa combinação de ervas no alívio da tosse.	Uma revisão sistemática de 2015 avaliou <i>Maekmoondong-tang</i> (MMDT), um composto de seis ervas, utilizado na medicina oriental (<i>Ophiopogonis tuber</i> , <i>Pinelliae tuber</i> , <i>Glycyrrhizae radix</i> , <i>Zizyphi fructus</i> , <i>Ginseng radix</i> e <i>Oryzaesemen</i>), para alívio de tosse. Os resultados agrupados de nove ensaios clínicos controlados ao acaso, com 2453 pacientes, indicaram que o composto reduziu a gravidade da tosse em 74% em relação a antitussígenos tradicionais, para diversas afecções. Além disso, a adição de MMDT ao tratamento farmacológico convencional, em pacientes com tosse pós-infecção, promoveu alívio do sinal até o quinto dia de tratamento, mas o efeito não foi mantido depois de uma semana. A qualidade metodológica dos estudos impede a generalização dos resultados. Para algumas afecções, incluindo doença pulmonar obstrutiva crônica, câncer de pulmão e asma, a prova para o MMDT no alívio da tosse foi inconsistente (Kim <i>et al.</i> , 2016)
Zhi Sou San (ZSS)	Adultos e crianças	Não foram encontradas evidências de qualidade que apoiem o uso de <i>Zhi Sou San</i> para o tratamento da tosse.	Uma meta-análise de ensaios clínicos controlados ao acaso avaliou a segurança e efetividade de <i>Zhi Sou San</i> (ZSS) no tratamento de diversas condições como tosse aguda, crônica, variante tussígena da asma e tosse pós-infecciosa. A meta-análise não avaliou a efetividade de ZSS em cada uma dessas condições separadamente. Não houve melhora significativa da tosse com o uso de ZSS (OR: -0,72; IC 95%: -0,79 – 0,65)(Cheng e Zhu, 2017).

Apêndice F – Grau de recomendação e nível de evidência das medidas não farmacológicas e farmacológicas

Intervenção	Grau de recomendação	Nível de evidência
Medida não farmacológica		
Orientar sobre os benefícios do uso de mel	A	1A
Desaconselhar o tabagismo	B	2C
Evitar as possíveis causas associadas/ desencadeadoras da tosse	B	2C
Orientar quanto ao uso de umidificadores e vaporizadores	D	5D
Recomendar o aumento da ingestão fluidos	D	5D
Fluidos quentes	D	5D
Medida farmacológica		
Antitussígeno	D	5D
Mucolíticos	D	5D
Expectorantes	D	5D
Fitoterápicos	D	5D

Fonte: Autoria própria.

Apêndice G – Reações adversas a medicamentos

A utilização de medicamentos para o alívio da tosse pode desencadear a ocorrência de reações adversas, algumas frequentemente notificadas. Em decorrência disso, é importante o farmacêutico conhecê-las, para orientar corretamente, proceder seu manejo, ou encaminhar o paciente a outro profissional ou serviço de saúde adequado.

O quadro abaixo apresenta as principais reações adversas decorrentes do uso de medicamentos no tratamento da tosse. Neste quadro serão abordadas as manifestações e, quando disponível, a informação sobre a prevalência de sua ocorrência (Truven Health Analytics, 2017b). Não foram encontradas informações de reações adversas para a dropropizina nas bases usualmente consultadas.

Medicamento	Reações adversas
Dextrometorfano	COMUNS <ul style="list-style-type: none">• Neurológicas: tonturas (leve), sonolência (leve);• Outros: fadiga (leve).
Clobutinol	<ul style="list-style-type: none">• Dermatológicas: angioedema, exantema e coceira;• Gastrointestinais: náusea, vômitos;• Neurológicas: tontura, sonolência, insônia, tremor;• Respiratória: dispneia;• Arritmia.
Guaifenesina	COMUNS <ul style="list-style-type: none">• Gastrointestinais: náuseas, vômitos.
Ambroxol	<ul style="list-style-type: none">• Dermatológicas: prurido, erupção cutânea;• Gastrointestinais: constipação, diarreia, náusea, vômito, xerostomia;• Neurológica: fadiga;• Renais: disúria;• Respiratórias: rinorreia.
Acetilcisteína	COMUNS <ul style="list-style-type: none">• Dermatológicas: prurido (1% a 3%), erupção cutânea (4% a 5%), urticária;• Gastrointestinais: diarreia, náuseas (2% a 7%), vômitos (9% a 12%); GRAVES <ul style="list-style-type: none">• Cardiovasculares: redução da função cardíaca, eletrocardiograma anormal, hipervolemia;

	<ul style="list-style-type: none"> • Imunológicas: reação anafilactoide (0,1% a 0,2%), reação de hipersensibilidade (adulto: 8% a 18%; pediátrica: 10%); • Neurológica: estado de mal epiléptico; • Respiratórias: broncoespasmo, distúrbio respiratório.
Carbocisteína	<ul style="list-style-type: none"> • Gastrointestinais: gastrite, diarreia, vômito, náusea, desconforto gastrointestinal, sangramento gastrointestinal. • Dermatológicas: erupção cutânea.
Bromexina	<ul style="list-style-type: none"> • Dermatológicas: erupção cutânea; • Gastrointestinais: náusea, dor epigástrica, vômito, diarreia; • Hepáticas: elevações nos níveis séricos de aspartato aminotransferase (TGO); • Neurológicas: vertigem, dor de cabeça; • Renais: enurese noturna.
Cloperastina	<ul style="list-style-type: none"> • Gastrointestinais: xerostomia; • Hematológicas: epistaxe; • Neurológicas: distonia aguda, tontura, tremor; • Respiratórias: distúrbios respiratórios agudos, atelectasia.

Fonte: Adaptado de Micromedex®

Apêndice H – Tabelas com valores de pico de fluxo normais, conforme idade e sexo do paciente

Valores médios normais de pico fluxo expiratório para crianças e adolescentes			
Altura (cm)	(L/min)	(cm)	(L/min)
109	147	142	320
112	160	145	334
114	173	147	347
117	187	150	360
119	200	152	373
122	214	155	387
124	227	157	400
127	240	160	413
130	254	163	427
132	267	165	440
135	280	168	454
137	293	170	467
140	307		

Valores médios normais de pico fluxo expiratório para mulheres					
Idade	Altura (metros)				
	1.40	1.52	1.65	1.78	1.90
20	390	423	460	496	529
25	385	418	454	490	523
30	380	413	448	483	516
35	375	408	442	476	509
40	370	402	436	470	502
45	365	397	430	464	495
50	360	391	424	457	488
55	355	386	418	451	482
60	350	380	412	445	475
65	345	375	406	439	468
70	340	369	400	432	461

Valores médios normais de pico fluxo expiratório para homens					
Idade	Altura (metros)				
	1.52	1.65	1.78	1.91	2.03
20	554	602	649	693	740
25	543	590	636	679	725
30	532	577	622	664	710
35	521	565	609	651	695
40	509	552	596	636	680
45	498	540	583	622	665
50	486	527	569	607	649
55	475	515	556	593	634
60	463	502	542	578	618
65	452	490	529	564	603
70	440	477	515	550	587

Fonte: (Gerald e Carr, 2017)

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução RDC nº 138, de 29 de maio de 2003. Dispõe sobre o enquadramento na categoria de venda de medicamentos.** *Diário Oficial da União*, Poder Executivo, Brasília, DF, 6 jan. 2004.: 4-4 p. 2003.

_____. INFORME SNVS/ANVISA/GFARM Nº 10, DE 10 DE SETEMBRO DE 2007. 2007. Disponível em: < http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=402160&_101_type=content&_101_groupId=33868&_101_urlTitle=informe-snvs-anvisa-gfarm-n-10-de-10-de-setembro-de-2007&inheritRedirect=true >. Acesso em: 29 jun. 2017.

_____. **Resolução nº 26, de 13 de maio de 2014. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos.** *Diário Oficial da União*, Poder Executivo, Brasília, DF, 14 de Maio 2014. Seção 1, p.52-58. 2014.

_____. **Resolução nº 98, de 1º de agosto de 2016. Dispõe sobre os critérios e procedimentos para o enquadramento de medicamentos como isentos de prescrição e o reenquadramento como medicamentos sob prescrição, e dá outras providências.** *Diário Oficial da União*, Poder Executivo. Brasília, 3 de agosto de 2016, Seção I, nº 148, p32-33. 2016.

_____. **Bulário Eletrônico.** 2017. Disponível em: < http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp >.

ALHARBI, F. F. et al. The impact of age and sex on the reporting of cough and angioedema with renin-angiotensin system inhibitors: a case/noncase study in VigiBase. **Fundam Clin Pharmacol**, v. 31, n. 6, p. 676-684, Dec 2017. ISSN 0767-3981. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1111/fcp.12313> >.

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Cough and cold medicines should not be prescribed or recommended for respiratory illnesses in children under four years of age. 2013.

_____. Coughs and colds: Medicines or home remedies? , 2015.

AMERICAN HOSPITAL FORMULARY SERVICE. **Drug Information.** United States of America (Bethesda): American Society of Health-System Pharmacist, 2015.

ANVISA. **Informe Técnico nº. 37, de 28 de julho de 2008** 2008.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ALERGIA E IMUNOPATOLOGIA (ASBAI)/ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE OTORRINOLARINGOLOGIA E CIRURGIA CÉRVICO-FACIAL (ABORL-CCF). III Consenso Brasileiro sobre Rinites. **BJORL**, 2012. Disponível em: < http://www.aborlccf.org.br/consensos/Consenso_sobre_Rinite-SP-2014-08.pdf >.

ATALLAH, A. N.; CASTRO, A. A. Revisão sistemática e meta-análises. In: _____. (Ed.). **Evidências para melhores decisões clínicas**. São Paulo: Lemos Editorial, 1998.

AUSTRALIAN DRUG EVALUATION COMMITTEE. **Prescribing medicines in pregnancy**. Canberra: Therapeutic Goods Administration, 1999. Disponível em: < <https://www.tga.gov.au/prescribing-medicines-pregnancy-database> >. Acesso em: 21 jan. 2017.

BASSONS, M.; CACHÁ, F.; FERRE'S, I. Protocol d'actuació farmacèutica davant d'una consulta sobre tos. **Circular Farmacèutica**, v. 3, p. 10-14, 1993.

BEGIC, E. et al. Productive Cough in Children and Adolescents – View from Primary Health Care System. **Medical Archives**, Bosnia and Herzegovina, v. 71, n. 1, p. 66-68, 02/05 2017. ISSN 0350-199X

1986-5961. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5364784/> >.

BELLOCQ, C. et al. A common antitussive drug, clobutinol, precipitates the long QT syndrome 2. **Mol Pharmacol**, v. 66, n. 5, p. 1093-102, Nov 2004. ISSN 0026-895X (Print)0026-895x. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1124/mol.104.001065> >.

BELON, J. **Conseils à l'officine**. Paris: Masson S.A 1995.

BELVISI, M. G.; DUBUIS, E.; BIRRELL, M. A. Transient receptor potential A1 channels: insights into cough and airway inflammatory disease. **Chest**, v. 140, p. 1040-1047, 2011.

BENSEÑOR, I. M. et al. Active and Passive Smoking and Risk of Colds in Women. **Annals of Epidemiology**, v. 11, n. 4, p. 225-231, 2001. ISSN 1047-2797. Disponível em: < [http://dx.doi.org/10.1016/S1047-2797\(00\)00214-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1047-2797(00)00214-3) >. Acesso em: 2017/07/26.

BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE. *DeCS: descritores em ciências da saúde*. 2017. Disponível em: < <http://decs.bvs.br/> >. Acesso em: 3 mai. 2017.

BIRRELL, M. A. et al. TRPA1 agonists evoke coughing in guinea pig and human volunteers. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 180, p. 1042-1047, 2009.

BLENKINSOPP, A.; PAXTON, P.; BLENKINSOPP, J. H. **Symptoms in the pharmacy: a guide to the management of common illness**. 6. ed. Massachusetts: Blackwell Publishing, 2008.

BONITA, R.; BEAGLEHOLE, R.; KJELLSTROM, T. **Epidemiologia Básica**. 2 ed. Tradução de Juraci A. Cesar. São Paulo: Santos, 2010. 213 p Disponível em: < http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43541/5/9788572888394_por.pdf >. Acesso em: 5 jul. 2017.

BOUJAOUDE, Z. C.; PRATTER, M. R. Clinical approach to acute cough. **Lung**, v. 188 Suppl 1, p. S41-6, Jan 2010. ISSN 0341-2040. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1007/s00408-009-9170-6> >.

BOULET, L. P.; TURMEL, J.; IRWIN, R. S. Cough in the Athlete: CHEST Guideline and Expert Panel Report. **Chest**, v. 151, n. 2, p. 441-454, Feb 2017. ISSN 0012-3692.

BRASIL. **Caderno de atenção básica: doenças respiratórias crônicas**. Brasília - DF: Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica.: 160 p. 2010a.

_____. **Portaria nº 886, de 20 de Abril de 2010. Institui a Farmácia Viva no âmbito do Sistema único de Saúde**. MINISTÉRIO DA SAÚDE. GABINETE DO MINISTRO. Brasília, DF, 22 abr. 2010. Seção 1, p. 75. 2010b.

_____. **Acolhimento à demanda espontânea : queixas mais comuns na Atenção Básica**. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE. DEPARTAMENTO DE ATENÇÃO BÁSICA. (Cadernos de Atenção Básica n. 28, v. 2). Brasília 2013.

CABRAL, A. L. L. V. et al. Itinerários terapêuticos: o estado da arte da produção científica no Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 16, p. 4433-4442, 2011. ISSN 1413-8123. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232011001200016&nrm=iso >. Acesso em: 02 abr. 2017.

CARR, B. C. Efficacy, abuse, and toxicity of over-the-counter cough and cold medicines in the pediatric population. **Current opinion in pediatrics**, v. 18, p. 184-8, 2006.

CASTRO, L. L. C. **Fundamentos de farmacoepidemiologia**. Cuiabá: Grupuran, 2000.

CECILIO, L. C. O. As necessidades de saúde como conceito estruturalmente na luta pela integralidade e equidade na atenção em saúde. In: PINHERO, R. e MATTOS, R. A. (Ed.). **Os sentidos da integralidade e equidade na atenção e no cuidado à saúde**. Rio de Janeiro: IMS ABRASCO, 2001. p.113-126.

CHALUMEAU, M. et al. [Mucolytic agents for acute respiratory tract infections in infants: a pharmacoepidemiologic problem?]. **Archives de pediatrie : organe officiel de la Societe francaise de pediatrie**, v. 9, p. 1128-1136, 2002.

CHALUMEAU, M.; DUIJVESTIJN, Y. C. M. Acetylcysteine and carbocysteine for acute upper and lower respiratory tract infections in paediatric patients without chronic broncho-pulmonary disease. **The Cochrane database of systematic reviews**, v. 5, p. CD003124, 2013.

CHENG, N.; ZHU, J. Clinical Effects and Safety of Zhi Sou San for Cough: A Meta-Analysis of Randomized Trials. v. 2017, p. 9436352, 2017. ISSN 1741-427X (Print) 1741-427x.

CLINIC, M. Acute Sinusitis. 2017. Disponível em: < <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/acute-sinusitis/symptoms-causes/syc-20351671> >.

_____. Cough Causes. 2018. Disponível em: < <http://www.mayoclinic.org/symptoms/cough/basics/definition/sym-20050846> >.
Acesso em: 14-03-2018.

COHEN, H. A. et al. Effect of honey on nocturnal cough and sleep quality: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. **Pediatrics**, v. 130, p. 465-71, 2012.

COMITÊ INTERNACIONAL DE CLASSIFICAÇÃO DA ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE ASSOCIAÇÕES NACIONAIS; ACADEMIAS E ASSOCIAÇÕES ACADÊMICAS DE CLÍNICOS GERAIS / MÉDICOS DE FAMÍLIA. **Classificação Internacional de Atenção Primária (CIAP 2)**. 2 ed. Florianópolis: Sociedade Brasileira de Medicina da Família e Comunidade, 2009. Disponível em: < http://www.sbmfc.org.br/media/file/CIAP%202/CIAP%20Brasil_atualizado.pdf >.
Acesso em: 29 abr. 2017.

COMROE, J. J. **Special acts involving breathing**. Physiology of Respiration: An Introductory Text. Chicago: Year Book Medical Publishers: 230 p. 1974.

CONCEITOS ELEMENTARES DE ESTATÍSTICA. [s.d]. Disponível em: < <http://www.inf.ufsc.br/~marcelo.menezes.reis/intro.html> >.

CONDE, M. et al. Comparison of sputum induction with fiber-optic bronchoscopy in the diagnosis of tuberculosis; experience at an acquired immune deficiency syndrome reference center in Rio de Janeiro, Brazil. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 162, p. 2238-40, 2000.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. **Resolução nº 585 de 29 de agosto de 2013. Regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico e dá outras providências. Diário Oficial da União**, Poder executivo, Brasília, DF, 26 set: Seção 1. p. 136-138. p. 2013a.

_____. **Resolução nº 586 de 29 de agosto de 2013. Regula a prescrição farmacêutica e dá outras providências. Diário Oficial da União**, Poder executivo, Brasília, DF, 26 set: Seção 1. p. 136-138. p. 2013b.

_____. **Curso online: Prescrição Farmacêutica no Manejo de Problemas de Saúde Autolimitados: módulo 2: unidade 1: semiologia farmacêutica e raciocínio clínico.** Brasília, 2015.

CORDERO, L. et al. Protocols for minor ailments of the TESEMED project: cough. **Pharm Care Esp**, v. 3, p. 77-92, 2001.

CORRER, C.; OTUKI, M. **A prática farmacêutica na farmácia comunitária.** Porto Alegre: Artmed, 2013. 434 p.

CORRÊA, R. D. A. et al. Diretrizes brasileiras para pneumonia adquirida na comunidade em adultos imunocompetentes - 2009. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 35, p. 574-601, 2009. ISSN 1806-3713. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132009000600011&nrm=iso >.

COUTINHO, E. S. F.; CUNHA, G. M. D. Conceitos básicos de epidemiologia e estatística para a leitura de ensaios clínicos controlados. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 27, p. 146-151, 2005. ISSN 1516-4446. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462005000200015&nrm=iso >.

DAWSON, B.; TRAPP, R. G. **Bioestatística básica e clínica.** Tradução de Carla de Mello Vorsatz. 3 ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2003.

DICPINIGAITIS, P. V. Chronic cough due to asthma: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. **Chest**, v. 129, p. 75S-79S, 2006.

_____. Clinical perspective - cough: an unmet need. **Curr Opin Pharmacol**, v. 22, p. 24-8, Jun 2015. ISSN 1471-4892. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.coph.2015.03.001> >.

DICPINIGAITIS, P. V.; RAUF, K. The influence of gender on cough reflex sensitivity. **Chest**, v. 113, n. 5, p. 1319-21, May 1998. ISSN 0012-3692 (Print)0012-3692. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

DOMENICO, E. B. L. D.; IDE, C. A. C. Enfermagem baseada em evidências: princípios e aplicabilidades. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 11, n. 1, p. 115-118, jan./fev. 2003. ISSN 0104-1169. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-11692003000100017&nrm=iso >.

EBELL, M. H.; LUNDGREN, J.; YOUNGPAIROJ, S. How long does a cough last? Comparing patients' expectations with data from a systematic review of the literature. **Annals of family medicine**, v. 11, p. 5-13, 2013.

FARRER, F. Coughing in the Elderly. **SA Pharmaceutical Journal** v. 77, n. 4, 2010. Disponível em: < <http://www.sapj.co.za/index.php/SAPJ/article/view/781/720> >.

FERREIRA., A. B. D. H. **Dicionário da língua portuguesa**. 5. ed. Curitiba: Positivo, 2010. 2222p.

GERALD, L. B.; CARR, T. F. Peak expiratory flow rate monitoring in asthma. In: POST, T. W. (Ed.). Waltham, MA: UpToDate, 2017.

GRONEBERG, D. A. et al. Increased expression of transient receptor potential vanilloid-1 in airway nerves of chronic cough. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 170, p. 1276-80, 2004.

GUPPY, M. P. B. et al. Advising patients to increase fluid intake for treating acute respiratory infections. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 2, 2011. ISSN 1465-1858. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004419.pub3> >.

GUTIERREZ, R. et al. **Tuberculose**. In: **Silva LCC, editor. Condutas em pneumologia**. 2a ed. Rio de Janeiro: Revinter: 412-44 p. 2001.

HANAK, V.; HARTMAN, T. E.; RYU, J. H. Cough-induced rib fractures. **Mayo Clinic proceedings**, v. 80, p. 879-82, 2005.

HIKAL, A., HIKAL, E. Counselling tips for the top OTCs. **Drug Topics**, v. 141, p. 62-71, 1997.

HOLZINGER, F. et al. The Diagnosis and Treatment of Acute Cough in Adults. **Dtsch Arztebl International**, v. 111, n. 20, p. 356-63, May 16, 2014 2014. Disponível em: <<http://www.aerzteblatt.de/int/article.asp?id=159698>>.

HOSPITAL ALBERT EINSTEIN. Protocolo Assistencial: Tosse e resfriado comum em crianças e adolescentes. p. 8, 2014.

IRWIN, R. Chronic cough due to gastroesophageal reflux disease: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. **Chest**, v. 129, p. 80S-94S, 2006.

IRWIN, R. S. Assessing cough severity and efficacy of therapy in clinical research: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. **Chest**, v. 129, p. 232S-237S, 2006.

IRWIN, R. S. et al. Diagnosis and management of cough executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. **Chest**, v. 129, p. 1S-23S, 2006.

_____. Managing cough as a defense mechanism and as a symptom. A consensus panel report of the American College of Chest Physicians. **Chest**, v. 114, n. 2 Suppl Managing, p. 133s-181s, Aug 1998. ISSN 0012-3692 (Print)

0012-3692.

IRWIN, R. S.; CORRAO, W. M.; PRATTER, M. R. Chronic persistent cough in the adult: the spectrum and frequency of causes and successful outcome of specific therapy. **The American review of respiratory disease**, v. 123, p. 413-7, 1981.

IRWIN, R. S.; CURLEY, F. J.; FRENCH, C. L. Chronic cough. The spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy. **The American review of respiratory disease**, v. 141, p. 640-7, 1990.

IRWIN, R. S. et al. Overview of the management of cough: CHEST Guideline and Expert Panel Report. **Chest**, v. 146, p. 885-889, 2014.

IRWIN, R. S.; MADISON, J. M. The diagnosis and treatment of cough. **N Engl J Med**, v. 343, n. 23, p. 1715-21, Dec 7 2000. ISSN 0028-4793 (Print)0028-4793. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1056/nejm200012073432308> >.

IYER, V. N.; LIM, K. G. Chronic cough: an update. **Mayo Clinic proceedings**, v. 88, p. 1115-26, 2013.

JANSON, C. et al. Determinants of cough in young adults participating in the European Community Respiratory Health Survey. **Eur Respir J**, v. 18, n. 4, p. 647-54, Oct 2001. ISSN 0903-1936 (Print)0903-1936. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

JOINT FORMULARY COMMITTEE. **British National Formulary**. Number of edition: 70. London: BMJ Group and Pharmaceutical Press, 2016.

KAHRILAS, P. J. Patient education: Acid reflux (gastroesophageal reflux disease) in adults (Beyond the Basics). In: POST, T. W. (Ed.). Waltham, MA, 2017.

KASTELIK, J. A. et al. Investigation and management of chronic cough using a probability-based algorithm. **The European respiratory journal**, v. 25, p. 235-43, 2005.

KAVALCIKOVA-BOGDANOVA, N. et al. Sensitivity of airway cough-related afferents is influenced by female sex hormones. **Respir Physiol Neurobiol**, Jan 8 2018. ISSN 1569-9048. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.resp.2018.01.006> >.

KAVANAGH, B. P. The GRADE System for Rating Clinical Guidelines. **PLoS Medicine**, San Francisco, USA, v. 6, n. 9, p. e1000094, 09/15 2009. ISSN 1549-1277 1549-1676. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2735782/> >.

KHALID, S. et al. Transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) antagonism in patients with refractory chronic cough: a double-blind randomized controlled trial. **The Journal of allergy and clinical immunology**, v. 134, p. 56-62, 2014.

KIM, K.-I. et al. A traditional herbal medication, Maekmoondong-tang, for cough: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 178, n. Supplement C, p. 144-154, 2016/02/03/ 2016. ISSN 0378-8741. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378874115302592> >.

KNOLS, G.; STAL, P. C.; VAN REE, J. W. Productive coughing complaints: Sirupus Thymi or Bromhexine? A double-blind randomized study. **Huisarts en Wetenschap**, v. 37, p. 392-394, 1994.

KOGAN, M. D. et al. Over-the-counter medication use among US preschool-age children. **Jama**, v. 272, n. 13, p. 1025-30, Oct 05 1994. ISSN 0098-7484 (Print)

0098-7484.

KRINSKY, D. L. et al. **Handbook of nonprescription drugs: an interactive approach to self-care**. 18th ed. Washington: American Pharmacists Association, 2014.

KRITSKI, A.; CONDE, M.; SOUZA, G. **Tuberculose do ambulatório a enfermaria**. Rio de Janeiro: Atheneu 2000.

LARSON, L.; POWRIE, R.; FILE, T. M. Treatment of respiratory infections in pregnant women. In: POST, T. W. (Ed.). **UpToDate**. Waltham, MA, 2017.

LOZANO, J. Antitússivos. **Offarm**, v. 13, p. 51-56, 1994.

LÓPEZ, M.; LAURENTYS-MEDEIROS, J. **Semiologia médica: as bases do diagnóstico clínico**. 5 ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2004. 1233 p.

MALESKER, M. A. et al. Pharmacologic and Nonpharmacologic Treatment for Acute Cough Associated With the Common Cold: CHEST Expert Panel Report. **Chest**, v. 152, n. 5, p. 1021-1037, Nov 2017. ISSN 0012-3692.

MANUILA, L.; MANUILA, A.; NICOULIN, N. **Dicionário Médico Andrei**. Tradução de Cláudio Roitman. São Paulo: Organização Andrei, 2007. 860.

MAYO CLINIC. Bronchitis. 2017a. Disponível em: < <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/bronchitis/symptoms-causes/syc-20355566> >. Acesso em: 6 out 2017.

_____. COPD. 2017b. Disponível em: < <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/copd/symptoms-causes/syc-20353679> >. Acesso em: 6 out 2017.

_____. Lung Cancer. 2017c. Disponível em: < <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/lung-cancer/basics/definition/con-20025531> >. Acesso em: 6 out 2017.

MORICE, A. H. et al. The diagnosis and management of chronic cough. **The European respiratory journal**, v. 24, p. 481-92, 2004.

MORICE, A. H.; GEPETTI, P. Cough. 5: The type 1 vanilloid receptor: a sensory receptor for cough. **Thorax**, v. 59, p. 257-8, 2004.

MORICE, A. H. et al. Effect of inhaled menthol on citric acid induced cough in normal subjects. **Thorax**, v. 49, p. 1024-1026, 1994.

MORICE, A. H.; MCGARVEY, L.; PAVORD, I. Recommendations for the management of cough in adults. **Thorax**, v. 61, n. Suppl 1, p. i1-i24, 2006. ISSN 0040-6376

1468-3296. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2080754/> >.

MOSS, A. J. The QT interval and torsade de pointes. **Drug Saf**, v. 21 Suppl 1, p. 5-10; discussion 81-7, 1999. ISSN 0114-5916 (Print)

0114-5916.

MULHOLLAND, S.; CHANG, A. B. Honey and lozenges for children with non-specific cough. **The Cochrane database of systematic reviews**, p. CD007523, 2009.

MUNYARD, P.; BUSH, A. How much coughing is normal? **Archives of disease in childhood**, v. 74, p. 531-4, 1996.

MUTSCHLER, J. et al. Dextromethorphan Withdrawal and Dependence Syndrome. **Dtsch Arztebl Int**, v. 107, n. 30, p. 537-40, Jul 2010. ISSN 1866-0452 (Electronic). Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.3238/arztebl.2010.0537> >.

NATHAN, A. **Managing Symptoms in the Pharmacy**. London: Pharmaceutical Press, 2008.

NHS. Cough. 2017. Disponível em: < <https://www.nhsinform.scot/illnesses-and-conditions/lungs-and-airways/cough> >. Acesso em: 14-03-2018.

NITSCHKE, M. P.; CARRENO, M. Is honey an effective treatment for acute cough in children? **Medwave**, v. 16 Suppl 2, p. e6454, May 30 2016. ISSN 0717-6384.

NOGUEIRA, R. P. O. **Determinação social da doença e reforma sanitária**. Rio de Janeiro: Cebes, 2010. 200 p. (Coleção Pensar em Saúde).

O'GRADY, K. F. et al. Chronic cough postacute respiratory illness in children: a cohort study. v. 102, n. 11, p. 1044-1048, Nov 2017. ISSN 0003-9888.

ODUWOLE, O. et al. Honey for acute cough in children. **The Cochrane database of systematic reviews**, v. 12, p. CD007094, 2014.

ORGANIZATION., W. H. **Cough and cold remedies for the treatment of acute respiratory infections in young children** 2001.

OS, I. et al. Female preponderance for lisinopril-induced cough in hypertension. **Am J Hypertens**, v. 7, n. 11, p. 1012-5, Nov 1994. ISSN 0895-7061 (Print)0895-7061. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

OXFORD CENTRE FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE Oxford Centre for Evidence-based Medicine - Levels of Evidence (March 2009) - CEBM. 2009. Disponível em: < <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/> >.

PATTENDEN, S. et al. Parental smoking and children's respiratory health: independent effects of prenatal and postnatal exposure. **Tobacco control**, v. 15, p. 294-301, 2006.

PEDEN, D. An overview of rhinitis. In: (Ed.). **UpToDate**. Waltham, MA, 2017.

PEIXOTO, D. M. et al. Use of honey associated with Ananas comosus (Bromelin) in the treatment of acute irritative cough. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 34, p. 412-417, 2016. ISSN 0103-0582. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-05822016000400412&nrm=iso >.

PINHEIRO, R. Cuidado em saúde - Dicionário da Educação Profissional em Saúde. 2009. Disponível em: < <http://www.epsjv.fiocruz.br/dicionario/verbetes/cuisau.html> >.

PORTO, C. C. **Semiologia médica**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.

PRATTER, M. R. et al. An algorithmic approach to chronic cough. **Annals of internal medicine**, v. 119, p. 977-83, 1993.

PUBLISHING, H. H. That nagging cough. 2017. Disponível em: < <https://www.health.harvard.edu/staying-healthy/that-nagging-cough> >. Acesso em: 14-03-2018.

RANDO-MATOS, Y. et al. Smokefree legislation effects on respiratory and sensory disorders: A systematic review and meta-analysis. **PLoS ONE**, San Francisco, CA USA, v. 12, n. 7, p. e0181035, 07/31

01/03/received

06/26/accepted 2017. ISSN 1932-6203. Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5536320/>>.

REY, L. **Dicionário de termos técnicos de medicina e saúde**. 2. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012. 1008.

ROSEMBERG, J.; TARANTINO, A. **Tuberculose**. In: **Tarantino A B, editor. Doenças pulmonares**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan: 294-380 p. 2002.

ROUHI, H.; GANJI, F. Effect of Althaea Officinalis on Cough Associated with ACE Inhibitors. **Pakistan Journal of Nutrition**, v. 6, n. 3, p. 256-258, 2007. Disponível em: < <http://www.scialert.net/qredirect.php?doi=pjn.2007.256.258&linkid=pdf> >.

SAAB, B. R. et al. Sesame oil use in ameliorating cough in children: a randomised controlled trial. **Complement Ther Med**, v. 14, n. 2, p. 92-9, Jun 2006. ISSN 0965-2299 (Print)

0965-2299.

SANU, A.; ECCLES, R. The effects of a hot drink on nasal airflow and symptoms of common cold and flu. **Rhinology**, v. 46, n. 4, p. 271-5, Dec 2008. ISSN 0300-0729 (Print)

0300-0729.

SATO, A.; FUKUDA, S. A prospective study of frequency and characteristics of cough during ACE inhibitor treatment. **Clin Exp Hypertens**, v. 37, n. 7, p. 563-8, 2015. ISSN 1064-1963. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.3109/10641963.2015.1026040> >.

SAÚDE., B. M. D. **Controle da Tuberculose: uma proposta de integração ensino-serviço**. Rio de Janeiro: Funasa /CRPHF/ SBPT 2002.

SCHROEDER, K.; FAHEY, T. Systematic review of randomised controlled trials of over the counter cough medicines for acute cough in adults. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 324, p. 329-331, 2002.

SHOEMAKER, S. J. et al. The medication experience: preliminary evidence of its value for patient education and counseling on chronic medications. **Patient Educ Couns**, v. 83, n. 3, p. 443-50, Jun 2011. ISSN 0738-3991.

SILVA, R. M. D. Semiologia do aparelho respiratório: importância da avaliação do escarro. **ACM: Arquivos Catarinenses de Medicina**, v. 33, n. 3, p. 28-30, 2004.

Disponível em: < <http://www.acm.org.br/revista/pdf/artigos/181.pdf> >. Acesso em: 12 jul 2016.

SILVESTRI, R.; WEINBERGER, S. Evaluation of subacute and chronic cough in adults. In: POST, T. W. (Ed.). **UpToDate**. Waltham, MA, 2017.

SIMASEK, M.; BLANDINO, D. A. Treatment of the common cold. **Am Fam Physician**, v. 75, n. 4, p. 515-20, Feb 15 2007. ISSN 0002-838X (Print)

0002-838x.

SINGH, M.; SINGH, M. Heated, humidified air for the common cold. **Cochrane Database Syst Rev**, n. 5, p. Cd001728, May 11 2011. ISSN 1361-6137.

SINGH, M. et al. Heated, humidified air for the common cold. **Cochrane Database Syst Rev**, v. 8, p. Cd001728, Aug 29 2017. ISSN 1361-6137.

SITKAUSKIENE, B.; DICPINIGAITIS, P. V. Effect of smoking on cough reflex sensitivity in humans. **Lung**, v. 188 Suppl 1, p. S29-32, Jan 2010. ISSN 0341-2040. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1007/s00408-009-9188-9> >.

SITKAUSKIENE, B. et al. Changes in cough reflex sensitivity after cessation and resumption of cigarette smoking. **Pulm Pharmacol Ther**, v. 20, n. 3, p. 240-3, 2007. ISSN 1094-5539 (Print)

1094-5539.

SMITH, S. M.; SCHROEDER, K.; FAHEY, T. Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in community settings. **Cochrane Database Syst Rev**, n. 11, p. Cd001831, Nov 24 2014. ISSN 1361-6137.

SMYRNIOS, N. A. et al. From a prospective study of chronic cough: diagnostic and therapeutic aspects in older adults. **Archives of internal medicine**, v. 158, p. 1222-8, 1998.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA. II Diretrizes brasileiras no manejo da tosse crônica. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 32, p. s403-s446, 2006.

SWARTZ, M. H. **Tratado de semiologia médica**. 5 ed. Porto Alegre:: Elsevier, 2006.

THERAPEUTIC RESEARCH CENTER. Natural Medicines®. Base de dados. 2017. Disponível em: < <https://naturalmedicines.therapeuticresearch.com/login> >.

TISIOLOGIA., S. D. P. E. II Diretrizes Brasileiras para Tuberculose. **J Bras Pneumol.**, v. 30, 2004.

TREVISANI, M. et al. Antitussive activity of iodo-resiniferatoxin in guinea pigs. **Thorax**, v. 59, p. 769-72, 2004.

TRUVEN HEALTH ANALITYCS. Cough Suppressants Expectorants Mucolytics and Nasal Decongestants. In: S., S. (Ed.). **Martindale: The Complete Drug Reference**: Thomson Micromedex, 2017a.

_____. Micromedex® Drugdex System®. Base de dados. [s.l.], 2017b. Disponível em: < <https://micromedex.com/> >.

U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. PUBLIC HEALTH ADVISORY. Nonprescription cough and cold medicine use in children. FDA recommends that over-the-counter (OTC) cough and cold products not be used for infants and children under 2 years of age.

VERHEIJ, T. et al. Tosse Aguda: Resumo de diretriz NHG M78 (primeira revisão, fevereiro 2013). **Sociedade Brasileira de Medicina de Família e Comunidade**, 2013. Disponível em: < [http://sbmfc.org.br/media/NHG%205%20Tosse%20aguda\(1\).pdf](http://sbmfc.org.br/media/NHG%205%20Tosse%20aguda(1).pdf) >. Acesso em: 29 jun. 2017.

WAGNER, L. et al. Herbal Medicine for Cough: a Systematic Review and Meta-Analysis. **Forsch Komplementmed**, v. 22, n. 6, p. 359-68, 2015. ISSN 1661-4119.

WANG, C. S. et al. Does this dyspneic patient in the emergency department have congestive heart failure? **Jama**, v. 294, n. 15, p. 1944-56, Oct 19 2005. ISSN 0098-7484.

WU, Q. Z. et al. Antitussive, expectorant, and anti-inflammatory activities of four caffeoylquinic acids isolated from Tussilago farfara. **Pharm Biol**, v. 54, n. 7, p. 1117-24, Jul 2016. ISSN 1388-0209.

YANCY, C. W. et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. **Circulation**, v. 128, n. 16, p. e240-327, 2013. Disponível em: < <http://circ.ahajournals.org/content/128/16/e240> >.

YANCY, W. S. J. et al. Efficacy and tolerability of treatments for chronic cough: a systematic review and meta-analysis. **Chest**, v. 144, p. 1827-1838, 2013.

YOSHIDA, E. M. P. Significância clínica de mudança em processo de psicoterapia psicodinâmica breve. **Paideia**, v. 18, n. 40, p. 305-316, 2008. Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/paideia/v18n40/08.pdf> >.

ZEMP, E. et al. Long-term ambient air pollution and respiratory symptoms in adults (SAPALDIA study). The SAPALDIA Team. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 159, n. 4 Pt 1, p. 1257-66, Apr 1999. ISSN 1073-449X (Print)

1073-449x.

Consulta pública nº 03/2018

Documento confidencial em revisão