

Tosse crónica

Chronic cough

Data de receção / Received in: 31/07/2024

Data de aceitação / Accepted for publication in: 10/01/2025

Rev Port Imunoalergologia 2025; 33 (x): 1-15

Mariana Bragança¹ , Maria João Vasconcelos² , Luís Amaral¹ 

¹ Serviço de Imunoalergologia, Unidade Local de Saúde de São João, Porto, Portugal

² Unidade de Imunoalergologia, Hospital Lusíadas Porto, Porto, Portugal

Contribuições dos autores: Mariana Bragança – concetualização, metodologia, investigação, redação – rascunho original, redação – revisão e edição; Maria João Vasconcelos – concetualização, metodologia, investigação, redação – revisão e edição, supervisão; Luís Amaral – metodologia, redação – revisão e edição, supervisão.

RESUMO

A tosse é um sintoma prevalente e com um elevado impacto psicossocial e socioeconómico. Os mecanismos fisiopatológicos subjacentes são complexos e multiorgânicos. As principais causas incluem a síndrome das vias aéreas superiores, a asma, o refluxo gastroesofágico e a bronquite eosinofílica não asmática; no entanto, a tosse crónica pode resultar de muitas outras condições. Uma abordagem sistematizada e sequencial, com base numa história clínica e num exame físico detalhados é fundamental na gestão destes doentes. O tratamento deve ser dirigido à(s) causa(s) subjacente(s). Na tosse crónica idiopática, a estratégia terapêutica não é consensual, mas avanços recentes, como os antagonistas dos recetores P2X3, oferecem perspetivas promissoras para o futuro.

Palavras-chave: Tosse crónica, vias aéreas, fisiopatologia, diagnóstico, tratamento.

© 2025 Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica. Published by Publicações Ciência e Vida.
This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

ABSTRACT

Cough is a prevalent symptom with a significant psychosocial and socioeconomic burden. The underlying pathophysiological mechanisms are complex and involve multiple organs. While common causes include upper airway syndrome, asthma, gastroesophageal reflux, and non-asthmatic eosinophilic bronchitis, chronic cough can derive from various other

<http://doi.org/10.32932/rpia.2025.03.157>

conditions. A systematic and sequential approach, based on comprehensive medical history and physical examination, is crucial in managing these patients. Treatment should target the underlying cause(s). In the case of idiopathic chronic cough, therapeutic strategies lack consensus, but recent advances, such as P2X3 receptor antagonists, show promising prospects for the future.

Keywords: Chronic cough, airway, pathophysiology, diagnosis, treatment.

© 2025 Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica. Published by Publicações Ciência e Vida. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUÇÃO

A tosse é um reflexo vital responsável pela defesa das vias aéreas, promovendo a eliminação de secreções, substâncias nocivas e agentes infecciosos das vias aéreas e protegendo contra a aspiração de corpos estranhos (1). No entanto, é uma queixa frequente e um dos principais motivos de recurso a cuidados de saúde (2). Quando persistente, pode ter um elevado impacto na qualidade de vida. Num estudo europeu, mais de 80% dos doentes referiram que a tosse crónica afetava a sua qualidade de vida e atividades diárias, que se encontravam deprimidos e que este sintoma perturbava e preocupava os seus familiares (3, 4). A heterogeneidade e complexidade dos processos subjacentes à tosse crónica dificultam a identificação de terapêuticas eficazes que possam ser aplicadas transversalmente a todos os doentes (5).

OBJETIVO

Este artigo de revisão tem como objetivo proporcionar uma visão abrangente sobre a tosse crónica, abordando a própria definição, epidemiologia, fisiopatologia e principais etiologias. Adicionalmente, pretende salientar a necessidade de uma abordagem sistemática para o diagnóstico e tratamento da tosse crónica, enfatizando es-

tratégias terapêuticas para a tosse crónica idiopática, com destaque para os avanços farmacológicos emergentes.

MÉTODOS

A presente revisão envolveu uma análise aprofundada da literatura atual sobre tosse crónica em adultos. A pesquisa bibliográfica foi conduzida essencialmente na base de dados PubMed, abrangendo o período de 2010 até maio de 2024. Foram utilizadas as seguintes palavras-chave: “chronic cough,” “cough hypersensitivity,” “idiopathic cough,” e “management of chronic cough”. Os estudos foram selecionados com base na sua relevância para a compreensão da epidemiologia, fisiopatologia, abordagens diagnósticas e opções terapêuticas da tosse crónica, com especial atenção para publicações de maior impacto e *guidelines* internacionais. Adicionalmente, foram incluídos artigos complementares que foram considerados essenciais para esclarecer ou aprofundar tópicos específicos.

DEFINIÇÃO

Em adultos, a tosse define-se como crónica se apresentar uma duração superior a 8 semanas (6). O limite temporal estabelecido é arbitrário, e frequentemente este sintoma persiste muito além das 8 semanas, em média 6,5

anos (7). De acordo com o fenótipo, os doentes podem apresentar um padrão diário com elevado impacto na vida quotidiana ou apresentar queixas intermitentes e recorrentes. Até 46% dos doentes com tosse crónica mantêm este sintoma apesar de efetuarem tratamento prescrito. Esta situação é denominada tosse crónica refratária (8).

EPIDEMIOLOGIA

Estima-se que a prevalência da tosse crónica ronde os 10% da população geral adulta, sendo mais prevalente nos países desenvolvidos, nos fumadores e no sexo feminino, com um ratio descrito de 2:1 (9-11). Supõe-se que o desequilíbrio entre géneros possa estar associado a diferenças ao nível do processamento central do reflexo da tosse. O pico de incidência é durante a 6ª década de vida, contudo pode surgir em qualquer idade (11). Diversas comorbilidades, como síndrome do intestino irritável, obesidade e várias neuropatias, coexistem frequentemente em doentes com tosse crónica. A poluição ambiental poderá contribuir para um aumento da prevalência deste sintoma nas várias faixas etárias (6).

FISIOPATOLOGIA

O reflexo da tosse depende de vias aferentes e eferentes mediadas pelo nervo vago. Determinados estímulos químicos ou mecânicos nas vias aéreas desencadeiam a ativação de recetores aferentes periféricos. Os impulsos originados nestes recetores são conduzidos através de vias vagais aferentes até ao centro da tosse no tronco cerebral, que engloba os núcleos do trato solitário e paratrigeminal e é controlado por centros corticais superiores. Os mecanismos e regiões específicas envolvidas ainda são desconhecidos, contudo está descrita a participação do córtex pré-frontal na iniciação ou supressão voluntária da tosse. Em seguida, o tronco cerebral gera um sinal eferente coordenado que percorre os nervos vagos, frénico e espinhal

até à musculatura para produzir a tosse (12). O mecanismo mecânico da tosse envolve três fases (13):

1. Fase inspiratória: é realizada uma inspiração rápida e profunda.
2. Fase compressiva: ocorre encerramento da glote e aumento da pressão intrapleural pela contração dos músculos expiratórios.
3. Fase expiratória: ocorre a abertura da glote condicionando um fluxo intenso de ar. Este fluxo rápido provoca a expulsão de ar e secreções contidas nas vias respiratórias e gera o som característico da tosse.

Os recetores aferentes periféricos estão presentes em diferentes localizações (vias aéreas, canais auditivos externos, tímpanos, diafragma, pleura, pericárdio e estômago) e são ativados por diferentes estímulos. De acordo com a sua sensibilidade físico-química, adaptação à insuflação pulmonar sustentada, origem e mielinização/velocidade de condução, podem ser identificadas quatro classes de nervos aferentes das vias aéreas. Os mecanorecetores, fibras A- δ incorporadas no gânglio nodoso do nervo vago, localizam-se nas vias aéreas mais distais, e dividem-se em recetores de adaptação rápida (RAR) e recetores de adaptação lenta (RAL). A sua função principal é proteger as vias aéreas de partículas inaladas ou aspiradas. Estes recetores são relativamente insensíveis a estímulos químicos. Os **RAR**, com localização maioritariamente a nível intrapulmonar, são estimulados por alterações dinâmicas das propriedades mecânicas do pulmão, nomeadamente ao nível do diâmetro, comprimento e pressões intersticiais. A sua ativação desencadeia broncospasmo, mediada pelo reflexo parassimpático, e produção de muco e edema com potencial obstrução da via aérea associada. Os **RAL** localizam-se nos bronquíolos e alvéolos e são sensíveis às forças mecânicas no pulmão durante a fase terminal da inspiração. A sua ativação resulta na inibição central da respiração e na inibição do drive colinérgico nas vias aéreas. Através da diminuição

da atividade do nervo frénico e diminuição do tónus da musculatura lisa das vias aéreas, termina a inspiração e inicia a expiração quando os pulmões estão adequadamente inflados (reflexo de Hering-Breuer). A maioria dos nervos aferentes que inervam as vias aéreas e os pulmões são fibras C não mielinizadas. Estes recetores, os quimiorrecetores, são ativados por estímulos químicos, como capsaicina, bradicinina e dióxido de enxofre, e podem também atuar como mecanorreceptores com um limiar elevado. Os quimiorrecetores que incorporam o **gânglio jugular** têm uma afinidade por nicotina e solução salina hipertónica, ao passo que os do **gânglio nodoso** são mais facilmente estimulados pela adenosina trifosfato (ATP) e pela serotonina. O recetor de potencial transitório do tipo vaniloide I (TRPVI), também conhecido como recetor da capsaicina, e o recetor de potencial transitório anquirina I (TRPAI) são os principais quimiorrecetores envolvidos no reflexo da tosse. A ativação dos canais iónicos nociceptivos, por estímulos endógenos (p.e. bradicinina) ou exógenos (p.e. capsaicina), resulta no aumento da atividade nervosa parassimpática das vias aéreas, desencadeando broncoconstrição, tosse e secreção de muco. Enquanto a estimulação química, via quimiorrecetores, desencadeia a tosse, a estimulação dos mecanorreceptores pode promover ou atenuar esse reflexo (12). Assim, a própria tosse pode, em alguns casos, causar inflamação e irritação das vias aéreas, aumentar a produção de muco e originar mais tosse, criando um *feedback* positivo e perpetuando o sintoma.

ETIOLOGIA

A tosse crónica pode ter múltiplas etiologias (Tabela I) (14). As quatro principais causas de tosse crónica são síndrome das vias áreas superiores (SVAS), asma, DRGE e bronquite eosinofílica não asmática (BENA). Outras causas comumente associadas e potencialmente tratáveis incluem iatrogenia (p.e. IECA), exposição ambiental, tabagismo ativo, doença pulmonar obstrutiva crónica

Tabela I. Etiologias de tosse crónica no adulto.

Comuns
Síndrome VAS Asma DRGE Bronquite eosinofílica não asmática IECA Exposição ambiental Tabagismo ativo
Menos comuns
DPOC Pós-infeção SAOS Bronquiectasias <i>Bordetella pertussis</i>
Raras
Doença pulmonar intersticial Neoplasia primária do pulmão Pneumonia persistente Bronquiolite Tuberculose MAV Aspiração recorrente Sarcoidose Irritação do CAE Tosse psicogénica

CAE – canal auditivo externo; DPI – doença pulmonar intersticial; DPOC – doença pulmonar obstrutiva crónica; DRGE – doença do refluxo gastroesofágico; FP – fibrose pulmonar; IECA – inibidores da enzima conversora da angiotensina; MAV – malformação arteriovenosa; SAOS – síndrome apneia obstrutiva do sono; VAS – vias aéreas superiores

(DPOC) e síndrome de apneia obstrutiva do sono (SAOS) (14, 15). Em cerca de 30% dos doentes, a tosse crónica pode ser atribuída a mais do que uma causa (16). Em 40% dos doentes o quadro poderá ser classificado como tosse crónica idiopática (17).

Tosse crónica refratária define-se pela persistência da tosse apesar da avaliação clínica e abordagem terapêutica exaustiva, sendo portanto um diagnóstico de exclusão (8).

A asma, a SVAS, a DRGE e a BENA, isoladamente ou em conjunto, são responsáveis pela quase totalidade dos casos em doentes não fumadores, não medicados com

IECA e sem alterações radiológicas (18, 19), pelo que são de seguida explorados mais detalhadamente.

ASMA

A asma é uma doença inflamatória crónica das vias aéreas inferiores, caracterizada pela ocorrência de dispneia, pieira, tosse e opressão torácica que varia ao longo do tempo em frequência e intensidade e que se associa a limitação variável do débito expiratório. Embora a maioria dos doentes apresente múltiplos sintomas, a tosse pode ser o único ou principal sintoma, especialmente em idade pediátrica (variante de asma com tosse) (20). Os doentes com asma com tosse crónica apresentam maior prevalência de sintomas, maior utilização dos cuidados de saúde, e maior probabilidade de terem asma grave (21). A tosse crónica produtiva em doentes com asma foi identificada, no *NOVELTY study*, como potencial indicador de risco de eventos adversos (22). O diagnóstico de asma é confirmado pela demonstração da variabilidade do fluxo expiratório associado a um padrão obstrutivo, geralmente comprovado pela espirometria com broncodilatação (20). Em casos de suspeita diagnóstica, sem comprovação espirométrica, a prova de provocação brônquica com metacolina ou outros irritantes pode auxiliar na exclusão do diagnóstico, especialmente se negativa na presença de sintomas sugestivos (20).

SÍNDROME DAS VIAS AÉREAS SUPERIORES

O SVAS, previamente designado síndrome de rinorreia posterior, engloba uma diversidade de patologias: faringite, rinite e rinossinusite nos seus vários fenótipos, alterações anatómicas nasossinusais (p.e. desvio do septo nasal), doenças sistémicas (p.e. síndrome de Sjögren), discinesia ciliar primária, patologia do ouvido médio ou externo e, mais raramente, neoplasias (23). Existe ainda alguma controvérsia em considerar esta entidade uma doença ou

apenas uma manifestação sintomática. Isto deve-se à heterogeneidade de potenciais patologias associadas e à ausência de medidas objetivas de avaliação e de gestão terapêutica destes doentes. Como consequência desta dificuldade em uniformizar o conceito de SVAS, a sua prevalência é ainda indeterminada (23). Alguns estudos referem que é causa mais frequente de tosse crónica no adulto (24). Contudo, em função da população estudada, a prevalência estimada varia entre 6 a 87% (25). Na SVAS, a tosse é desencadeada pela estimulação mecânica ou química dos recetores aferentes do nervo vago decorrente da rinorreia nasal posterior, da presença de mediadores inflamatórios e de um eventual limiar reduzido para o reflexo da tosse (23). Geralmente associa-se a outros sintomas, como rinorreia anterior, obstrução nasal, disfonía e sensação de corpo estranho na garganta (orofaringe), mas a tosse é o único sintoma em até 20% dos doentes (19). O diagnóstico baseia-se na avaliação global do doente, mas os sintomas e sinais são inespecíficos. É ainda importante excluir asma e/ou DRGE concomitantes, pois estas patologias estão frequentemente associadas.

DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO

A DRGE é responsável pela tosse crónica em 5-41% dos casos (26). A tosse é um sintoma atípico de DRGE, e embora possa surgir isoladamente os doentes geralmente apresentam outros sintomas dispépticos associados, como azia, pirose ou regurgitação. Existem vários mecanismos propostos para explicar o reflexo da tosse na DRGE (27):

1. Microaspiração de conteúdo gástrico para a laringe e/ou árvore brônquica (nervos aferentes laríngeos ou traqueobrônquicos);
2. Reflexo esofágico mediado pelo vago estimulado pelo refluxo ácido ou não ácido (nervos aferentes esofágicos inferiores);

3. Estimulação das interconexões neurais esofago-brônquicas (reflexo esofago-brônquico);
4. Disfunção motora esofágica e redução da *clearance* esofágica;
5. Ciclo tosse-refluxo.

Em doentes com tosse crónica isolada, além de excluir outras causas, é recomendada a monitorização do refluxo esofágico através de um teste de pHmetria de 24 horas. Caso não sejam observadas alterações, deve-se considerar a realização de uma pHmetria prolongada. Na presença de sintomas típicos de DRGE associados a tosse crónica, deve ser considerada uma prova terapêutica com inibidores da bomba de prótons (IBP) 2x/dia durante 12 semanas. Contudo, a sensibilidade da resposta sintomática à terapêutica com IBP está reduzida em doentes com tosse crónica. Na ausência de melhoria, poder-se-á ponderar um estudo semelhante aos doentes com tosse crónica isolada. Adicionalmente, os doentes com disfagia ou sinais de alarme sugestivos de neoplasia gastrointestinal (perda ponderal e hemorragia gastrointestinal) devem realizar endoscopia digestiva alta (EDA) (28). Existem ainda questionários que ajudam a detetar características compatíveis com tosse mediada por refluxo laringo-faríngeo como o *Hull Airway Reflux Questionnaire* (HARQ) (29), validado para português do Brasil, e o *Reflux Symptom Index* (RSI) (30), traduzido e validado para a população portuguesa (31).

BRONQUITE EOSINOFÍLICA NÃO ASMÁTICA

A bronquite eosinofílica não asmática (BENA) tem sido cada vez mais reconhecida como uma causa importante, representando cerca de 5-30% dos casos de tosse crónica (32). Esta patologia caracteriza-se pela presença de tosse seca ou pouco produtiva, acompanhada de eosinofilia nas vias aéreas, na ausência de obstrução das vias aéreas e de hiperreatividade brônquica. A análise citoló-

gica do esputo (espontâneo ou induzido) é considerado o *gold-standard* para a confirmação de eosinofilia das vias aéreas, sendo que a presença de >3% de eosinófilos no esputo é um dos critérios diagnósticos de BENA. Além disso, é fundamental a exclusão de hiperreatividade brônquica através de provas de broncoprovocação inespecífica, como a prova de metacolina. No entanto, dado que a avaliação do esputo induzido nem sempre está disponível, a abordagem inicial geralmente inclui uma prova terapêutica com corticoterapia inalada, já que a maioria dos doentes apresenta melhoria clínica com este tratamento. (11, 25).

Além das quatro causas mais frequentes que se exploraram, existem ainda outras causas relativamente comuns de tosse crónica que devem também ser consideradas numa primeira abordagem:

- **IECA:** Entre 5-20% dos doentes tratados com IECA desenvolvem tosse seca através de um mecanismo de acumulação de bradicinina que estimula as fibras-C das vias aéreas. Tem início, geralmente, 1 semana a 6 meses após a introdução do fármaco, mas pode iniciar a qualquer momento e é independente da dose. O fármaco deve ser substituído por outra classe farmacológica e é expectável a resolução da tosse entre 1 e 4 semanas (33, 34).
- **Pós- infecção respiratória:** Em contexto pós-infeccioso, existe inflamação da mucosa, lesão do epitélio e das terminações nervosas aferentes que condiciona aumento da hiperreatividade do reflexo da tosse (35). A tosse, por sua vez, desencadeia a libertação de mediadores químicos que potenciam a tosse pela inflamação, originando um *feedback* positivo (8). Outros mecanismos podem estar envolvidos, nomeadamente a *upregulation* dos receptores TRP (*transient receptor potential*) pelo rinovírus (35). Está descrita na síndrome pós-COVID a presença de tosse prolongada associada a outros sintomas debilitantes, como fadiga crónica, disfunção cognitiva, dispneia e dor (36).

- **Neoplasia do pulmão:** corresponde a <2% dos casos de tosse crónica. Ocorre principalmente em neoplasias localizadas nas vias aéreas centrais, local onde se encontram os recetores da tosse (37).
- **Síndrome de hipersensibilidade à tosse:** é um conceito recente, mais frequente em mulheres, que poderá ocorrer devido à hipersensibilidade a estímulos irritantes inócuos, resultante da sobreexpressão dos recetores TRPV1, TRPA1 na mucosa (8, 11, 25). A capsaicina, um agonista exógeno do TRPV1 derivado do pimento vermelho, tem sido usada experimentalmente para avaliar a sensibilidade do reflexo da tosse. Uma vez que a sensibilidade ao reflexo da tosse apresenta grande variabilidade na população geral e a superexpressão pode ocorrer em várias condições inflamatórias e pós-inflamatórias respiratórias, essa avaliação não apresenta valor diagnóstico. No entanto, esse método permite comparar a hipersensibilidade dos recetores aferentes da tosse de um mesmo doente em momentos diferentes, possibilitando a avaliação da resposta a determinada intervenção terapêutica (38).

ABORDAGEM

A abordagem diagnóstica inicial deve focar-se na exclusão de patologias graves e na identificação das etiologias mais frequentes e/ou potencialmente tratáveis (Figura 1). Uma história clínica detalhada é crucial para o diagnóstico diferencial da tosse crónica. As questões essenciais a serem abordadas durante a anamnese devem incluir:

1. características da tosse e da expectoração;
2. tempo de evolução;
3. início gradual ou súbito;
4. medicação habitual, especialmente IECAs;
5. exposição a aeroalergénios/irritantes;

6. tabagismo;
7. antecedentes pessoais;
8. infeção respiratória no início do quadro;
9. sintomas associados, incluindo sintomas constitucionais e hipersudorese noturna;
10. fatores de agravamento (riso, exercício, decúbito);
11. variação diurna;
12. história ocupacional;
13. contexto epidemiológico (p.e. tuberculose, tosse convulsa);
14. antecedentes familiares de atopia.

O exame físico geralmente é inespecífico e deve incluir nasofaringoscopia, sempre que disponível (32). Algumas alterações podem fornecer pistas sobre a etiologia:

- Sinais de dificuldade respiratória, cianose, baqueamento digital e alterações auscultatórias sugerem doença pulmonar;
- Secreções posteriores na orofaringe, pólipos nasais, aparência da mucosa nasal em pedra da calçada sugere síndrome das vias aéreas superiores.

É fundamental estar atento a sinais de alerta que podem sugerir causas graves subjacentes, como:

1. hemoptises;
2. tabagismo, especialmente se >20 UMA e/ou se fumador com idade > 45 anos com tosse de novo ou alteração do padrão de tosse habitual;
3. dispneia importante, especialmente se durante o repouso;
4. elevada produção de expectoração (> 1 colher de sopa/dia);
5. disfonia;
6. sintomas constitucionais, como febre e perda ponderal;
7. DRGE associada a perda de peso, anemia e hemorragia gastrointestinal;
8. pneumonias de repetição;

9. alterações no exame físico (p.e. baqueteamento digital, cianose, edema dos membros inferiores) (8).

Uma abordagem inicial simples e sequencial baseada nas hipóteses diagnósticas mais prováveis provou ser mais custo/eficaz do que uma investigação diagnóstica exaustiva. Esta abordagem permite ainda minimizar o impacto na qualidade de vida do doente. Numa primeira avaliação, é recomendado promover a cessação tabágica em doentes fumadores e a suspensão de IECA em doentes meditados com esta classe farmacológica. Adicionalmente, na

ausência de meios complementares de diagnóstico que permitam confirmar o diagnóstico num curto espaço temporal, o médico deve iniciar tratamento empírico para a causa mais provável, de acordo com a avaliação clínica e considerando as causas mais comuns de tosse crónica. A avaliação da resposta ao tratamento deverá ser realizada por volta dos 3 meses de tratamento, desencadeando uma abordagem sequencial na ausência de resposta significativa (6). Paralelamente, e de acordo com o raciocínio clínico, deverão ser selecionados os exames complementares de diagnóstico (Tabela 2). É recomendada a

Tabela 2. Principais etiologias de tosse crónica e respetiva proposta de investigação e terapêutica inicial.

Etiologia	Investigação	Terapêutica inicial
Asma	Espirometria com broncodilatação; FeNO	ICS ± LABA
SVAS	Nasofaringoscopia; TC seios perinasais	Lavagem nasal; corticoide, anti-histamínico e/ou anticolinérgico tópicos nasais; anti-histamínico 2.ª geração oral; descongestionantes nasais
DRGE	Prova terapêutica com IBP; EDA; monitorização ambulatória de refluxo (pHmetria ou impedância-pHmetria esofágica de 24 horas)	Medidas higieno-dietéticas anti-refluxo; IBP
BENA	Eosinófilos (esputo); FeNO; prova de broncoprovocação; LBA; biópsia brônquica	ICS
IECA	Rever medicação habitual e intervalo de tempo entre início IECA	Substituir IECA por outro anti-hipertensor adequado não IECA
Tabagismo	Questionar hábitos tabágicos; procurar estigmas; monóxido de carbono exalado	Cessação tabágica; ponderar estratégias farmacológicas e referência a consulta específica.
SAOS	Questionários (p.e. STOP-Bang); polissonografia	Medidas higieno-dietéticas; referência a consulta específica
DPOC	Espirometria com broncodilatação	Broncodilatador(es) inalados ± ICS
Bronquiectasias	TC tórax de alta resolução	Referência a consulta específica; reabilitação respiratória
Neoplasia pulmonar	TC tórax de alta resolução; biópsia	Referência a consulta específica
S. hipersensibilidade à tosse	Provocação com capsicina	Tiotrópio inalado; terapia da fala; neuromoduladores (antidepressivos; opioides)

BENA – bronquite eosinofílica não asmática; DPOC – doença pulmonar obstrutiva crónica; DRGE – doença do refluxo gastroesofágico; EDA – endoscopia digestiva alta; IBP – inibidor da bomba de prótons; ICS – corticosteroides inalados; IECA – inibidores da enzima conversora da angiotensina; FeNO – fração exalada de óxido nítrico; LABA – agonista dos recetores β de longa ação; LBA – lavado broncoalveolar; SAOS – síndrome de apneia obstrutiva do sono; SVAS – síndrome das vias aéreas superiores; TC – tomografia computadorizada

realização de provas funcionais respiratórias e medição da fração exalada de óxido nítrico (FeNO) se apresentarem outros sintomas sugestivos de doença pulmonar obstrutiva, como dispneia de esforço, pieira/sibilância, opressão torácica ou expetoração mucosa, mesmo sem alterações no exame objetivo (6). A radiografia torácica pode ser útil, numa fase inicial, na exclusão de doenças potencialmente graves (14). De acordo com a norma da DGS n.º 044/2011 de 23/12/2011, na ausência de um diagnóstico a radiografia do tórax é mandatária quando a tosse sugere ser um sintoma de doença de maior gravidade (p.e., pneumonia, insuficiência cardíaca), e em doentes com idade superior a 40 anos e queixas torácicas (39).

Avaliações diagnósticas mais detalhadas através de exames mais onerosos e/ou invasivos devem ficar reservadas para casos selecionados: ausência de causa identificada na avaliação inicial, suspeita de doença grave ou refratoriedade à terapêutica. A TC do tórax é muito útil na avaliação do parênquima pulmonar e fundamental em situações de quadro clínico grave/agravado ou para documentar a extensão da doença. Outros exames, como prova de broncoprovocação, endoscopia digestiva alta, monitorização ambulatória de refluxo, broncofibroscopia deverão ser realizados se clinicamente apropriado (32, 40).

A avaliação do doente com tosse crónica deve ainda incluir a avaliação da gravidade do sintoma e o seu impacto na qualidade de vida. Foram desenvolvidos vários questionários de avaliação do impacto na qualidade de vida e da gravidade, sendo os mais utilizados o *Leicester Cough Questionnaire* (LCQ) (41) e o *Cough Severity Index* (CSI) (42), respetivamente.

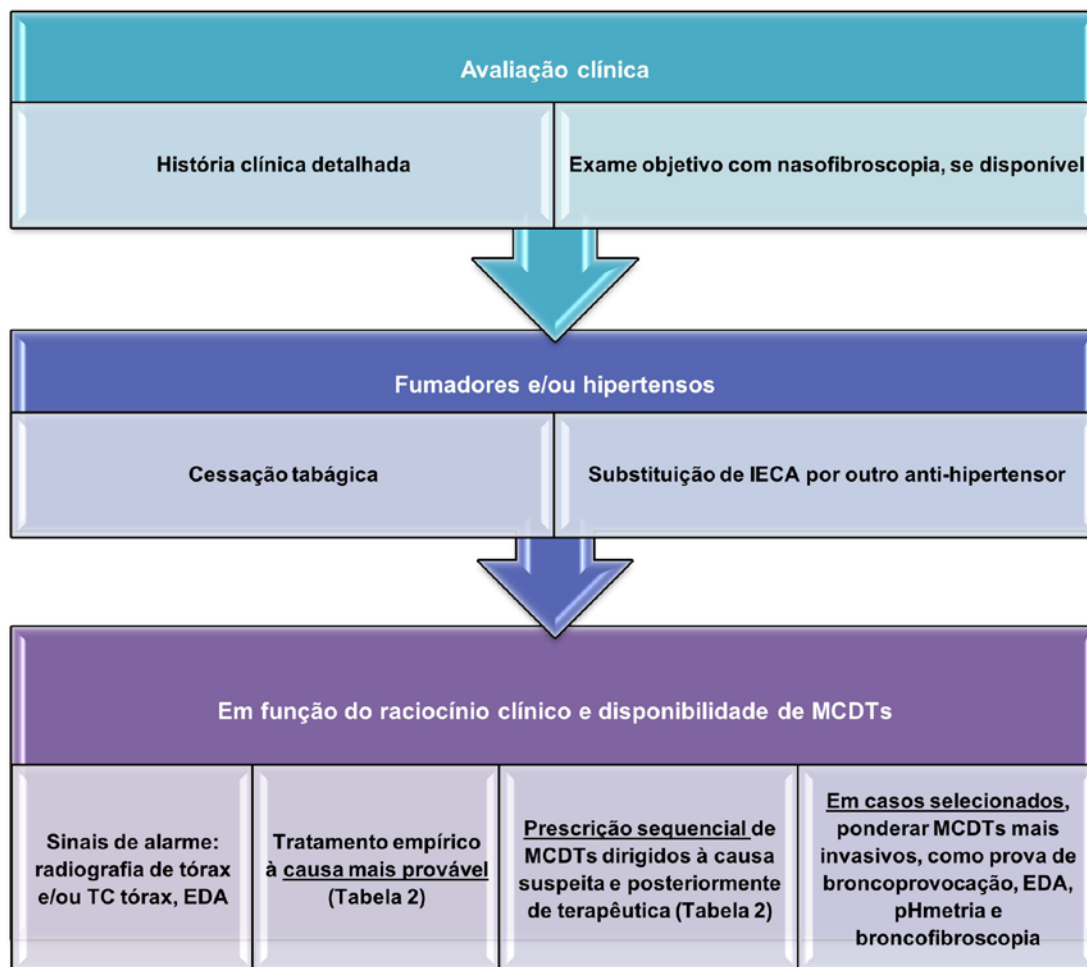
Devem ser avaliadas potenciais complicações da tosse crónica não tratada, incluindo cansaço/exaustão, cefaleias, tonturas, dor musculoesquelética, hipotensão, síncope, arritmias, refluxo gastroesofágico, vômito, incontinência urinária e fratura de costelas (geralmente múltiplas da 5.ª à 7.ª costelas), uma vez que durante acessos de tosse vigorosos as pressões intratorácicas podem atingir 300 mmHg e as velocidades expiratórias 500 km/h (43).

TRATAMENTO

Tratamento dirigido à etiologia provável/confirmada

Idealmente a etiologia da tosse crónica deve ser determinada antes de iniciar qualquer tratamento farmacológico. Em muitos casos, a investigação diagnóstica não pode ser realizada em tempo oportuno. Nessas situações, é essencial que o médico implemente um tratamento empírico focado na causa mais provável, a fim de preservar a qualidade de vida do doente e prevenir possíveis complicações (Figura 1). Como cerca de 1/3 dos casos de tosse crónica apresentam múltiplas etiologias, poderá ser necessário iniciar tratamento empírico para mais do que uma causa simultaneamente. Adicionalmente, em doentes com melhoria parcial deverá ser considerada a prescrição adicional de terapêutica dirigida a outra etiologia. Nesses casos, após controlo sintomático, deverá ser ponderada a interrupção sequencial dos tratamentos, mantendo-se a monitorização da evolução clínica (6, 15).

A terapêutica das principais causas de tosse crónica deve ser fundamentada nas recomendações internacionais, baseando-se na terapêutica farmacológica e não farmacológica. O tratamento da **asma** tem como objetivo o controlo sintomático e a minimização do risco futuro, de acordo com as *guidelines* GINA (20). A avaliação global do doente permite a seleção da terapêutica mais adequada, a nível da terapêutica de manutenção e em crise. Independentemente do grau de tratamento, é fundamental a prescrição de corticosteroide inalado (ICS), de forma a minimizar o risco de exacerbações (20). A otimização da patência das vias aéreas superiores no **SVAS** pode ser conseguida com lavagem/irrigação nasal associada a corticoide tópico nasal, com ou sem anti-histamínico e/ou anticolinérgico tópicos associados. A utilização de anti-histamínico de 2.ª geração oral e de descongestionantes tópicos por um curto período também podem ser utilizados como adjuvantes ao tratamento tópico (44, 45). Nos doentes com **DRGE** está indicado, para além da terapêutica farmacológica, alterações do



MCDT – meios complementares de diagnóstico; EDA – endoscopia digestiva alta; IECA – inibidor da enzima de conversão da angiotensina; TC – tomografia computadorizada)

Figura 1. Abordagem diagnóstica da tosse crónica

estilo de vida, nomeadamente perda ponderal em doentes com excesso de peso; elevação da cabeceira da cama; cessaçào tabágica; evicçào de alimentos indutores de refluxo (ex. gorduras, álcool, chocolate) e de bebidas ácidas (ex. vinho, sumo de laranja, refrigerantes) e evicçào de refeições 2-3h antes de deitar (28). Nos doentes com sintomas típicos associados, deverá ser realizada uma prova terapêutica com IBP durante 8-12 semanas. Na ausência de sintomas típicos, está recomendada a documentação, através de monitorizaçào ambulatoria de refluxo, antes da prescriçào de IBP (28, 46). Em casos re-

fratários aos IBP, deverá ser otimizada a dose e o princípio ativo desta linha terapêutica, pois não estão recomendados outros fármacos (28). Em doentes com (suspeita de) **bronquite eosinofílica não asmática**, deverá ser ponderada uma prova terapêutica com ICS durante pelo menos 4 semanas (17, 47). Nos casos de **tosse após infeçõe virais** foi observado um efeito benéfico de anticolinérgicos tópicos nasais, como o tiotropio (8). Nestas situaçõe, na presença de rinorreia posterior poderá ser pertinente realizar terapêutica dirigida a SVAS.

A ausência de resposta ao tratamento inicial deverá motivar a realização de uma investigação adicional. Na presença de outro diagnóstico, este deve ser abordado e tratado de acordo com a *leges artis*. O diagnóstico de tosse crónica idiopática deve ser presumido após a reavaliação da medicação habitual, para exclusão de fármacos que possam potencialmente desencadear tosse, exclusão de todos os diagnósticos diferenciais (isoladamente ou com contributo de várias patologias), a otimização e adesão à terapêutica prescrita e avaliação psicológica (48).

Tratamento da tosse crónica idiopática

Nos casos de tosse crónica refratária existe evidência a suportar o benefício de terapêuticas não farmacológicas, nomeadamente terapia da fala, com inclusão de técnicas de supressão da tosse, exercícios respiratórios e aconselhamento psicoeducacional (8). As opções terapêuticas farmacológicas são escassas, não consensuais e com baixo nível de evidência, suportada por estudos pequenos e pouco representativos. O tratamento com neuromoduladores de ação central não específicos (p.e. antidepressivos e opioides) apresenta alguma evidência e deve ser ponderado na tosse crónica refratária. Contudo, a ocorrência de efeitos adversos limita a dose máxima, pelo que deve ser realizada, em conjunto com o doente, uma avaliação ponderada do risco/benefício destas terapêuticas (8). Para além disso, estas terapêuticas não têm efeitos sustentados após cessação e, portanto, é pertinente combiná-las com terapêuticas não farmacológicas para minimizar a dose necessária e eventualmente permitir a sua suspensão.

Em relação à terapêutica farmacológica, apenas a gabapentina é recomendada como terapêutica empírica na tosse crónica refratária nas recomendações do *American College of Chest Physicians (CHEST guidelines)* (17), enquanto as recomendações da *European Respiratory Society (ERS guidelines)* dão preferência aos opioides (6). A gabapentina foi associada a melhoria da qualidade de vida, diminuição da gravidade e frequência da tosse (49). É importante ponderar os potenciais efeitos adversos descritos, nomeadamente cansaço, tonturas, xerostomia, fadiga,

cefaleia, perda de memória e queixas gastrointestinais, sendo que os mesmos podem diminuir com o tempo. A dose inicial recomendada é baixa para reduzir o risco de efeitos adversos: 300 mg diários com aumentos graduais até alívio da tosse ou até aparecimento de sintomas adversos, até um máximo de 1800 mg em duas tomas diárias. A reavaliação do perfil risco/benefício deve ser realizada após 6 meses de tratamento, tendo em consideração que o tempo de início de ação pode tardar até 4 semanas e o efeito máximo surge às 8 semanas (17).

A pregabalina, cujo efeito é semelhante à gabapentina, também mostrou melhoria na redução da gravidade da tosse e na melhoria da qualidade de vida na dose de 300 mg diários em associação com a terapia da fala, em comparação com terapia da fala e placebo num estudo com 40 doentes (50). Uma limitação importante na utilização da pregabalina é também a ocorrência de efeitos adversos, nomeadamente tonturas, sonolência, ataxia, amnésia, astenia, alterações gastrointestinais, aumento ponderal e distúrbios psiquiátricos (51).

O recurso a opioides no tratamento da tosse crónica está recomendado pela *European Respiratory Society (ERS guidelines)*, em detrimento dos fármacos referidos por estes últimos apresentarem menor resposta e mais efeitos adversos (6). É sugerido uma prova terapêutica com morfina em baixa dose, 5-10 mg 2x/dia, com reavaliação a curto prazo, e descontinuação do fármaco ao fim de 1-2 semanas na ausência de benefícios. Esta recomendação baseia-se num ensaio clínico randomizado duplamente cego controlado com placebo e com crossover em que este fármaco foi eficaz no controlo da tosse em um terço dos doentes (52). Os efeitos adversos mais comuns são obstipação e sonolência. O risco de dependência deve ser sempre considerado e discutido com o doente. A epidemia dos opioides nos Estados Unidos da América foi considerada aquando da decisão de não recomendar morfina nas *CHEST guidelines* (17). A codeína, apesar de aprovada pelo INFARMED para o tratamento da tosse crónica irritativa em doentes >12 anos, não é recomendada nas *guidelines* da ERS pela variabilidade interindividual

do metabolismo e consequente imprevisibilidade da resposta à terapêutica (6).

O dextrometorfano é um fármaco de venda livre não-opiídeo com indicação na tosse não produtiva. Tem um mecanismo de ação central e mostrou reduzir moderadamente a gravidade e intensidade da tosse. A dose habitual é de 60 mg 2x/dia, e doses superiores estão associadas a efeitos alucinogénios (53).

A amitriptilina mostrou superioridade na melhoria da tosse em relação à associação codeína/guaifenesina num estudo com 28 doentes com tosse crónica e neuropatia vagal pós-infeção viral (54). Tendo em conta o elevado potencial de viés de seleção, este fármaco não foi incluído nas CHEST *guidelines* (17).

O potencial benefício de terapêuticas inaladas também tem sido estudado. Um estudo retrospectivo demonstrou a eficácia da lidocaína inalada na redução da gravidade da tosse, contudo a sua utilização é limitada pelos efeitos adversos locais (55), e atualmente apenas é utilizada em cuidados paliativos (56). O brometo de ipratrópio inalado demonstrou inibir a atividade do TRPV1 através de um mecanismo não relacionado com a sua atividade anticolinérgica, inibindo a tosse induzida pela capsaicina (57). Um ensaio clínico randomizado aleatorizado duplamente cego e com crossover em 14 doentes com tosse crónica pós-infeção viral, mostrou uma melhoria clínica do grupo sob brometo de tiotrópio 320ug/dia em relação ao placebo, com um bom perfil de segurança (58).

Das terapêuticas em desenvolvimento destacam-se os antagonistas dos recetores P2X3, cuja sensibilidade aumentada nas vias aferentes da tosse são uma potencial causa de tosse crónica refratária.(56) Dois ensaios de fase 3 com gefapixant, um antagonista dos recetores P2X3 e P2X2/3, de formulação oral, mostrou eficácia na redução da frequência da tosse na dose de 45 mg, tendo como efeitos laterais principais alterações do paladar, que, em alguns casos, levaram a suspensão da terapêutica(59). Previamente tinham sido testadas terapêuticas dirigidas aos recetores TRPV1, mas falharam em mostrar eficácia (48). Recentemente, estão sendo investigadas outras moléculas

com elevada seletividade para o recetor P2X3, uma vez que os recetores P2X2/3 parecem desempenhar um papel relevante na sinalização do paladar. Estas moléculas antagonistas seletivas do recetor P2X3, como por exemplo, eliapixant, sivopixant, filapixant e quercetina, em estudos com modelos animais, demonstraram eficácia similar ao gefapixant, sem condicionar alterações do paladar (60). Outros alvos terapêuticos como os recetores purigénicos P2X4 (61) e os recetores NK-1 (62) estão a ser explorados.

A tosse é um mecanismo muito complexo. Os fármacos disponíveis e em investigação, até ao momento, apresentam uma eficácia aquém do desejado e com variabilidade interindividual. Assim, a gestão da tosse crónica refratária irá exigir uma abordagem multidisciplinar, com recomendação de medidas higieno-dietéticas e, eventualmente, de múltiplos fármacos (61).

CONCLUSÃO

A tosse crónica é uma das queixas mais comuns para a procura de cuidados de saúde, contudo, apesar de apresentar um elevado impacto na qualidade de vida dos doentes, é frequentemente subdiagnosticada e subvalorizada. Na abordagem ao doente é fundamental uma avaliação clínica exaustiva e detalhada, com particular atenção a sinais de alarme. O diagnóstico deve ter em conta essa avaliação e as causas mais comuns. Na ausência de um diagnóstico definitivo inicial, deve ser efetuada terapêutica empírica de forma sequencial dirigida à causa mais provável dentro das causas mais comuns. Perante a ausência de resposta a várias terapêuticas, num doente aderente, deve ser considerada tosse crónica refratária. Nesses casos, a abordagem conjunta de terapia da fala e tratamento neuromodulador parece promissora apesar de limitada pelos efeitos adversos. Os antagonistas dos recetores P2X3 podem ser uma alternativa no futuro. A melhor compreensão dos complexos mecanismos fisiopatológicos envolvidos é fundamental para identificar e desenvolver novos alvos terapêuticos para o tratamento da tosse crónica.

Conflito de interesses

Os autores declaram que não existem conflitos de interesses.


ORCID

Mariana Bragança  0000-0002-7273-7031

Maria João Vasconcelos  0000-0002-1176-153X

Luís Amaral  0000-0002-0264-5967

Autor correspondente:

Mariana Bragança 

Serviço de Imunoalergologia

Unidade Local de Saúde de São João, Porto, Portugal

Alameda Prof. Hernâni Monteiro

4200-319 Porto, Portugal

E-mail: m_lbraganca@hotmail.com

REFERÊNCIAS

- Magni C, Chellini E, Lavorini F, Fontana GA, Widdicombe J. Voluntary and reflex cough: similarities and differences. *Pulm Pharmacol Ther.* 2011;24(3):308-11. [10.1016/j.pupt.2011.01.007](https://doi.org/10.1016/j.pupt.2011.01.007)
- Achilleos A. Evidence-based Evaluation and Management of Chronic Cough. *Med Clin North Am.* 2016;100(5):1033-45. [10.1016/j.mcna.2016.04.008](https://doi.org/10.1016/j.mcna.2016.04.008)
- Chamberlain SA, Garrod R, Douiri A, Masefield S, Powell P, Bucher C, et al. The impact of chronic cough: a cross-sectional European survey. *Lung.* 2015;193(3):401-8. [10.1007/s00408-015-9701-2](https://doi.org/10.1007/s00408-015-9701-2)
- Dicpinigaitis PV, Tso R, Banauch G. Prevalence of depressive symptoms among patients with chronic cough. *Chest.* 2006;130(6):1839-43. [10.1378/chest.130.6.1839](https://doi.org/10.1378/chest.130.6.1839)
- Mazzone SB, Chung KF, McGarvey L. The heterogeneity of chronic cough: a case for endotypes of cough hypersensitivity. *Lancet Respir Med.* 2018;6(8):636-46. [10.1016/S2213-2600\(18\)30150-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30150-4)
- Morice AH, Millqvist E, Bieksiene K, Birring SS, Dicpinigaitis P, Domingo Ribas C, et al. ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. *Eur Respir J.* 2020;55(1). [10.1183/13993003.01136-2019](https://doi.org/10.1183/13993003.01136-2019)
- Everett CF, Kastelik JA, Thompson RH, Morice AH. Chronic persistent cough in the community: a questionnaire survey. *Cough.* 2007;3:5. [10.1186/1745-9974-3-5](https://doi.org/10.1186/1745-9974-3-5)
- Gibson PG, Vertigan AE. Management of chronic refractory cough. *BMJ.* 2015;351:h5590. [10.1136/bmj.h5590](https://doi.org/10.1136/bmj.h5590)
- Song WJ, Chang YS, Faruqi S, Kim JY, Kang MG, Kim S, et al. The global epidemiology of chronic cough in adults: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2015;45(5):1479-81. [10.1183/09031936.00218714](https://doi.org/10.1183/09031936.00218714)
- Zemp E, Elsasser S, Schindler C, Kunzli N, Perruchoud AP, Domenighetti G, et al. Long-term ambient air pollution and respiratory symptoms in adults (SAPALDIA study). The SAPALDIA Team. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(4 Pt 1):1257-66. [10.1164/ajrccm.159.4.9807052](https://doi.org/10.1164/ajrccm.159.4.9807052)
- Morice AH, Jakes AD, Faruqi S, Birring SS, McGarvey L, Canning B, et al. A worldwide survey of chronic cough: a manifestation of enhanced somatosensory response. *Eur Respir J.* 2014;44(5):1149-55. [10.1183/09031936.00217813](https://doi.org/10.1183/09031936.00217813)
- Rouadi PW, Idriss SA, Bousquet J, Laidlaw TM, Azar CR, Sulaiman Al-Ahmad M, et al. WAO-ARIA consensus on chronic cough - Part I: Role of TRP channels in neurogenic inflammation of cough neuronal pathways. *World Allergy Organ J.* 2021;14(12):100617. [10.1016/j.waojou.2021.100617](https://doi.org/10.1016/j.waojou.2021.100617)
- McCool FD. Global physiology and pathophysiology of cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2006;129(1 Suppl):48S-53S. [10.1378/chest.129.1_suppl.48S](https://doi.org/10.1378/chest.129.1_suppl.48S)
- Michaudet C, Malaty J. Chronic Cough: Evaluation and Management. *Am Fam Physician.* 2017;96(9):575-80.
- Irwin RS, French CL, Chang AB, Altman KW, Panel* CEC. Classification of Cough as a Symptom in Adults and Management Algorithms: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2018;153(1):196-209. [10.1016/j.chest.2017.10.016](https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.10.016)
- Smyrniotis NA, Irwin RS, Curley FJ, French CL. From a prospective study of chronic cough: diagnostic and therapeutic aspects in older adults. *Arch Intern Med.* 1998;158(11):1222-8.
- Gibson P, Wang G, McGarvey L, Vertigan AE, Altman KW, Birring SS, et al. Treatment of Unexplained Chronic Cough: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2016;149(1):27-44. [10.1378/chest.15-1496](https://doi.org/10.1378/chest.15-1496)
- Mello CJ, Irwin RS, Curley FJ. Predictive values of the character, timing, and complications of chronic cough in diagnosing its cause. *Arch Intern Med.* 1996;156(9):997-1003.
- Pratter MR. Overview of common causes of chronic cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2006;129(1 Suppl):59S-62S. [10.1378/chest.129.1_suppl.59S](https://doi.org/10.1378/chest.129.1_suppl.59S)
- Asthma Gf. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. www.ginasthma.org2024.
- Hirons B, Rhatigan K, Kesavan H, Turner RD, Birring SS, Cho PSP. Cough in chronic lung disease: a state of the art review. *J Thorac Dis.* 2023;15(10):5823-43. [10.21037/jtd-22-1776](https://doi.org/10.21037/jtd-22-1776)
- Hughes R, Rapsomaniki E, Janson C, Keen C, Make BJ, Burgel PR, et al. Frequent productive cough: Symptom burden and future ex-

- acerbation risk among patients with asthma and/or COPD in the NOVELTY study. *Respir Med.* 2022;200:106921. 10.1016/j.rmed.2022.106921
23. Rouadi PW, Idriss SA, Bousquet J, Laidlaw TM, Azar CR, Al-Ahmad MS, et al. WAO-ARIA consensus on chronic cough - Part II: Phenotypes and mechanisms of abnormal cough presentation - Updates in COVID-19. *World Allergy Organ J.* 2021;14(12):100618. 10.1016/j.waojou.2021.100618
 24. Irwin RS, French CT, Lewis SZ, Diekemper RL, Gold PM, Panel CEC. Overview of the management of cough: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2014;146(4):885-9. 10.1378/chest.14-1485
 25. Chung KF, Pavord ID. Prevalence, pathogenesis, and causes of chronic cough. *Lancet.* 2008;371(9621):1364-74. 10.1016/S0140-6736(08)60595-4
 26. Irwin RS, Baumann MH, Bolser DC, Boulet LP, Braman SS, Brightling CE, et al. Diagnosis and management of cough executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2006;129(1 Suppl):1S-23S. 10.1378/chest.129.1_suppl.1S
 27. Dicipinigaitis PV. Cough: an unmet clinical need. *Br J Pharmacol.* 2011;163(1):116-24. 10.1111/j.1476-5381.2010.01198.x
 28. Katz PO, Dunbar KB, Schnoll-Sussman FH, Greer KB, Yadlapati R, Spechler SJ. ACG Clinical Guideline for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol.* 2022;117(1):27-56. 10.14309/ajg.0000000000001538
 29. Morice AH, Faruqi S, Wright CE, Thompson R, Bland JM. Cough hypersensitivity syndrome: a distinct clinical entity. *Lung.* 2011;189(1):73-9. 10.1007/s00408-010-9272-1
 30. Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. Validity and reliability of the reflux symptom index (RSI). *J Voice.* 2002;16(2):274-7. 10.1016/s0892-1997(02)00097-8
 31. Guimaraes I, Batista AP, Quintal A, Bom R, Romeiro C, Saraiva M, et al. The Reflux Symptom Score-12: Cross-cultural Adaptation and Validation for European Portuguese Speakers With Laryngopharyngeal Reflux. *J Voice.* 2023. 10.1016/j.jvoice.2023.06.016
 32. Betancor D, Valverde-Monge M, Barroso B, Gomez-Lopez A, Sastre J. Non-asthmatic eosinophilic bronchitis review. A systematic review of current treatment options. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2023;0. 10.18176/jiaci.0984
 33. Israili ZH, Hall WD. Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. A review of the literature and pathophysiology. *Ann Intern Med.* 1992;117(3):234-42.
 34. Dicipinigaitis PV. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2006;129(1 Suppl):169S-73S. 10.1378/chest.129.1_suppl.169S
 35. Abdullah H, Heaney LG, Cosby SL, McGarvey LP. Rhinovirus up-regulates transient receptor potential channels in a human neuronal cell line: implications for respiratory virus-induced cough reflex sensitivity. *Thorax.* 2014;69(1):46-54. 10.1136/thoraxjnl-2013-203894
 36. Song WJ, Hui CKM, Hull JH, Birring SS, McGarvey L, Mazzone SB, et al. Confronting COVID-19-associated cough and the post-COVID syndrome: role of viral neurotropism, neuroinflammation, and neuroimmune responses. *Lancet Respir Med.* 2021;9(5):533-44. 10.1016/S2213-2600(21)00125-9
 37. Molassiotis A, Smith JA, Mazzone P, Blackhall F, Irwin RS, Panel CEC. Symptomatic Treatment of Cough Among Adult Patients With Lung Cancer: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2017;151(4):861-74. 10.1016/j.chest.2016.12.028
 38. Couto M, de Diego A, Perpini M, Delgado L, Moreira A. Cough reflex testing with inhaled capsaicin and TRPV1 activation in asthma and comorbid conditions. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2013;23(5):289-301.
 39. DGS. Abordagem Imagiológica da Pessoa com Tosse. 2011.
 40. Spanevello A, Beghe B, Visca D, Fabbri LM, Papi A. Chronic cough in adults. *Eur J Intern Med.* 2020;78:8-16. 10.1016/j.ejim.2020.03.018
 41. Birring SS, Prudon B, Carr AJ, Singh SJ, Morgan MD, Pavord ID. Development of a symptom specific health status measure for patients with chronic cough: Leicester Cough Questionnaire (LCQ). *Thorax.* 2003;58(4):339-43.
 42. Shembel AC, Rosen CA, Zullo TG, Gartner-Schmidt JL. Development and validation of the cough severity index: a severity index for chronic cough related to the upper airway. *Laryngoscope.* 2013;123(8):1931-6. 10.1002/lary.23916
 43. Irwin RS, Boulet LP, Cloutier MM, Fuller R, Gold PM, Hoffstein V, et al. Managing cough as a defense mechanism and as a symptom. A consensus panel report of the American College of Chest Physicians. *Chest.* 1998;114(2 Suppl Managing):133S-81S.
 44. Lee JH, Lee JW, An J, Won HK, Park SY, Lee JH, et al. Efficacy of non-sedating H1-receptor antihistamines in adults and adolescents with chronic cough: A systematic review. *World Allergy Organ J.* 2021;14(8):100568. 10.1016/j.waojou.2021.100568
 45. Dykewicz MS, Wallace DV, Amrol DJ, Baroody FM, Bernstein JA, Craig TJ, et al. Rhinitis 2020: A practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(4):721-67. 10.1016/j.jaci.2020.07.007
 46. Kahrilas PJ, Altman KVV, Chang AB, Field SK, Harding SM, Lane AP, et al. Chronic Cough Due to Gastroesophageal Reflux in Adults: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2016;150(6):1341-60. 10.1016/j.chest.2016.08.1458
 47. Johnstone KJ, Chang AB, Fong KM, Bowman RV, Yang IA. Inhaled corticosteroids for subacute and chronic cough in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(3):CD009305. 10.1002/14651858.CD009305.pub2
 48. Guillemainault L, Grassin-Delyle S, Mazzone SB. Drugs Targeting Cough Receptors: New Therapeutic Options in Refractory or Unexplained Chronic Cough. *Drugs.* 2024;84(7):763-77. 10.1007/s40265-024-02047-y

49. Ryan NM, Birring SS, Gibson PG. Gabapentin for refractory chronic cough: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9853):1583-9. 10.1016/S0140-6736(12)60776-4
50. Vertigan AE, Kapela SL, Ryan NM, Birring SS, McElduff P, Gibson PG. Pregabalin and Speech Pathology Combination Therapy for Refractory Chronic Cough: A Randomized Controlled Trial. *Chest*. 2016;149(3):639-48. 10.1378/chest.15-1271
51. Meaadi J, Obara I, Eldabe S, Nazar H. The safety and efficacy of gabapentinoids in the management of neuropathic pain: a systematic review with meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Clin Pharm*. 2023;45(3):556-65. 10.1007/s11096-022-01528-y
52. Morice AH, Menon MS, Mulrennan SA, Everett CF, Wright C, Jackson J, et al. Opiate therapy in chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(4):312-5. 10.1164/rccm.200607-892OC
53. Yancy WS, Jr., McCrory DC, Coeytaux RR, Schmit KM, Kemper AR, Goode A, et al. Efficacy and tolerability of treatments for chronic cough: a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2013;144(6):1827-38. 10.1378/chest.13-0490
54. Jeyakumar A, Brickman TM, Haben M. Effectiveness of amitriptyline versus cough suppressants in the treatment of chronic cough resulting from postviral vagal neuropathy. *Laryngoscope*. 2006;116(12):2108-12. 10.1097/01.mlg.0000244377.60334.e3
55. Lim KG, Rank MA, Hahn PY, Keogh KA, Morgenthaler TI, Olson EJ. Long-term safety of nebulized lidocaine for adults with difficult-to-control chronic cough: a case series. *Chest*. 2013;143(4):1060-5. 10.1378/chest.12-1533
56. Visca D, Beghe B, Fabbri LM, Papi A, Spanevello A. Management of chronic refractory cough in adults. *Eur J Intern Med*. 2020;81:15-21. 10.1016/j.ejim.2020.09.008
57. Birrell MA, Bonvini SJ, Dubuis E, Maher SA, Wortley MA, Grace MS, et al. Tiotropium modulates transient receptor potential V1 (TRPV1) in airway sensory nerves: A beneficial off-target effect? *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(3):679-87 e9. 10.1016/j.jaci.2013.12.003
58. Holmes PW, Barter CE, Pierce RJ. Chronic persistent cough: use of ipratropium bromide in undiagnosed cases following upper respiratory tract infection. *Respir Med*. 1992;86(5):425-9. 10.1016/s0954-6111(06)80010-7
59. McGarvey LP, Birring SS, Morice AH, Dicipingaitis PV, Pavord ID, Schelfhout J, et al. Efficacy and safety of gefapixant, a P2X3 receptor antagonist, in refractory chronic cough and unexplained chronic cough (COUGH-1 and COUGH-2): results from two double-blind, randomised, parallel-group, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet*. 2022;399(10328):909-23. 10.1016/S0140-6736(21)02348-5
60. Guo CR, Zhang ZZ, Zhou X, Sun MY, Li TT, Lei YT, et al. Chronic cough relief by allosteric modulation of P2X3 without taste disturbance. *Nat Commun*. 2023;14(1):5844. 10.1038/s41467-023-41495-0
61. Zhang M, Sykes DL, Sadofsky LR, Morice AH. ATP, an attractive target for the treatment of refractory chronic cough. *Purinergic Signal*. 2022;18(3):289-305. 10.1007/s11302-022-09877-z
62. Drake MG, McGarvey LP, Morice AH. From bench to bedside: The role of cough hypersensitivity in chronic cough. *Clin Transl Med*. 2023;13(8):e1343. 10.1002/ctm2.1343