

Tosse crónica

Chronic Cough

Isabel Rosmaninho¹ e José Ferraz de Oliveira²

¹ *Interna do Internato Complementar de Imunoalergologia*

² *Assistente Hospitalar Graduado de Imunoalergologia*

Resumo

A tosse é um dos sintomas mais frequentes pelo qual os doentes procuram o médico. Usando um protocolo diagnóstico, baseado na localização anatómica dos receptores e nervos aferentes do reflexo da tosse é possível diagnosticar e tratar a tosse com sucesso na maioria das situações. As causas mais frequentes de tosse crónica em todos os grupos etários são a síndrome de rinorreia posterior (SRP), a asma e a doença de refluxo gastroesofágica (DRGE). Devido à determinação da causa da tosse em 88 a 100 % dos casos, que permite uma utilização de terapêutica específica com sucesso na maioria das situações, resta um papel limitado à terapêutica inespecífica.

Palavras- chave: tosse crónica, protocolo diagnóstico, tríada patogénica

Summary

Cough is one of the most common symptoms for which patients seek medical attention. Using a diagnostic protocol based on the anatomic sites of the afferent limb of the cough reflex, it should be possible to diagnose and treat cough successfully in the great majority of cases. The most common causes of chronic cough in all age groups are: postnasal drip syndrome (PNDS), asthma and gastroesophageal reflux disease (GERD). There is only a limited role for nonspecific therapy for cough because of the determination of cause of chronic cough in 88 to 100 percent of cases with specific therapies with success rates.

Key- words: chronic cough, diagnostic protocol, pathogenic triad

Correspondência:
Isabel Rosmaninho
Rua de Courados, 247
4490 Póvoa de Varzim
Telemóvel: 936 205 403

INTRODUÇÃO

A tosse é o sintoma mais frequente de uma grande variedade de doenças respiratórias, englobando desde situações triviais como infecções respiratórias limitadas até patologias respiratórias crónicas como a asma ou o carcinoma brônquico.

De facto, a tosse crónica não produtiva sem factor identificável parece ocorrer em cerca de 30 a 40 % dos doentes referenciados para uma consulta de especialidade¹.

A duração da tosse, na altura em que o doente se nos apresenta, é que vai orientar a procura da etiologia. Existe controvérsia para uma melhor classificação da tosse; no entanto, a classificação mais aceite foi proposta por Irwin e colaboradores², que consideraram 3 categorias: **tosse aguda** com duração inferior a 3 semanas, **tosse subaguda**, com duração de 3 a 8 semanas e **tosse crónica**, com duração superior a 8 semanas.

Neste artigo vamos abordar o reflexo da tosse, a etiologia da tosse crónica e o tratamento específico e não específico da tosse.

REFLEXO DA TOSSE^{3, 4}

A tosse involuntária é um fenómeno vagal, e pode ser iniciada apenas em estruturas enervadas pelo vago ou seus ramos. Cada acesso de tosse envolve a estimulação de um arco reflexo complexo activado pela entrada de materiais estranhos na via aérea que vão estimular receptores localizados a vários níveis do aparelho respiratório (Fig1). Os receptores estimulados enviam impulsos através de nervos aferentes (vago, glossofaríngeo, trigémio ou frénico) ao centro da tosse, que se localiza na medula espinhal, que, por sua vez, se encontra sob controlo de centros corticais. O centro da tosse envia informação através dos nervo vago, frénico e radiculares aos órgãos efectores (os músculos respiratórios), que dão origem à tosse pela seguinte se-

quência: inspiração ampla, encerramento da glote, contracção do diafragma (com geração de pressão positiva no sistema brônquico) e abertura súbita da glote com produção de uma corrente de ar expiratória violenta⁵.

Os receptores da tosse são polimodais, isto é, respondem a uma grande variedade de estímulos: químicos (capsaicina, ácido tartárico, ácido cítrico, nicotina, agentes osmóticos e soluções hipoclorídricas), mecânicos (corpos estranhos, poeira, muco, instrumentalização) e inflamatórios (histamina, bradicinina, prostaglandina E2 e F2 α).

Receptores da tosse na laringe

Os receptores irritativos, que respondem a estímulos químicos e mecânicos, são os responsáveis pelo desencadear da tosse a este nível. Os outros receptores (Fig. 1) são activados pelo ciclo respiratório, não estando envolvidos no mecanismo da tosse.

Receptores da tosse na arvore traqueobrônquica

Fibras A δ mielinizadas (*Rapidly Adapting Receptors- RAR*): contêm fibras vagais mielinizadas e concentram-se na parede das grandes vias aéreas. São fibras irritativas, sensíveis a estímulos químicos e mecânicos, sendo as principais responsáveis pelo início da tosse.

Fibras C-aferentes não mielinizadas: contêm neuropéptidos como a substância P (SP), neuroquinina A (NKA), neuropéptido Y (NPY) e o péptido relacionado com o gene da calcitonina (CGRP). Englobam as fibras C brônquicas que medeiam o reflexo da tosse. Foi demonstrado experimentalmente, em porcos da Índia, que estas fibras são estimuladas pela capsaicina. Por outro lado, as fibras C pulmonares parecem inibir o reflexo da tosse, devido à sua localização nas pequenas vias aéreas e alvéolos, que são locais em que é impossível induzir tosse.

Slowly adapting stretch receptors (SAR): contêm fibras aferentes mielinizadas e são encon-

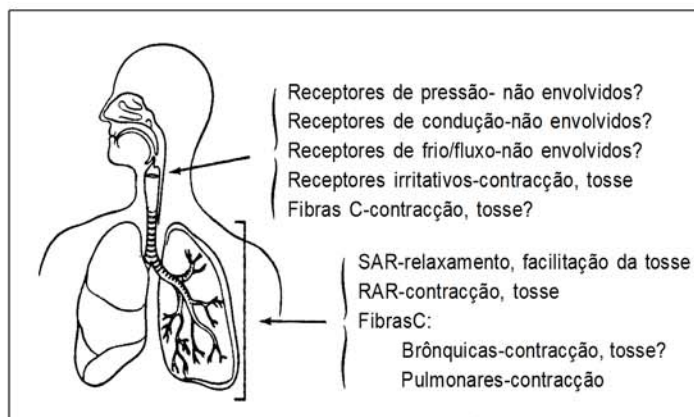


Figura 1 – Receptores da tosse na laringe e árvore traqueobrônquica (traduzido de J. Appl Physiol, 1988).

tradas predominantemente na musculatura lisa. São insensíveis à maioria dos estímulos químicos e mecânicos que causam a tosse. O seu papel parece ser o de facilitar o reflexo da tosse.

De uma maneira geral, as RAR e as fibras C brônquicas medeiam a tosse, as SAR facilitam o reflexo da tosse e as fibras C pulmonares inibem a tosse.

Na Fig. 2 está representado o modelo do reflexo da tosse nas vias aéreas.

Por outro lado, a tosse está normalmente associada a outros mecanismos de defesa como a broncoconstrição e a secreção de muco, que tornam a tosse mais eficaz.

Reflexo de Broncoconstrição

Os estímulos que causam tosse também podem estar envolvidos no reflexo de broncoconstrição. Existe, no entanto, evidência de que os reflexos de broncoconstrição e tosse podem ser dissociados e conduzidos por vias diferentes⁶. De uma maneira geral, as fibras Aδ são responsáveis pela tosse, enquanto as fibras C brônquicas e pulmonares causam broncoconstrição. Contudo, a possibilidade do reflexo de broncoconstrição poder facilitar o reflexo

da tosse é bem suportada, pelo efeito dos agonistas β₂ na diminuição da tosse. Este efeito não será pelo relaxamento da musculatura lisa, mas por outras acções no epitélio, nomeadamente pela inibição da libertação de mediadores dos mastócitos ou pelo aumento da secreção mucociliar^{7,8}.

Secreção de Muco

Os mesmos irritantes químicos e mecânicos que provocam tosse também podem causar secreção de muco pelas glândulas brônquicas submucosas pela activação das vias aferentes (fibras Aδ mielinizadas na laringe e árvore traqueobrônquica e receptores das fibras C nas vias aéreas). A estimulação das fibras C é um poderoso estímulo para a secreção glandular na traqueia mas não para produzir tosse o que sugere que existe uma certa dissociação. As fibras C, embora não causando primariamente tosse, causam secreção de muco, produzindo tosse desta forma, por um mecanismo secundário⁹.

A influência do sexo no reflexo da tosse

A tosse provocada pelos inibidores da enzima de conversão (IECA) é mais frequente no sexo femi-

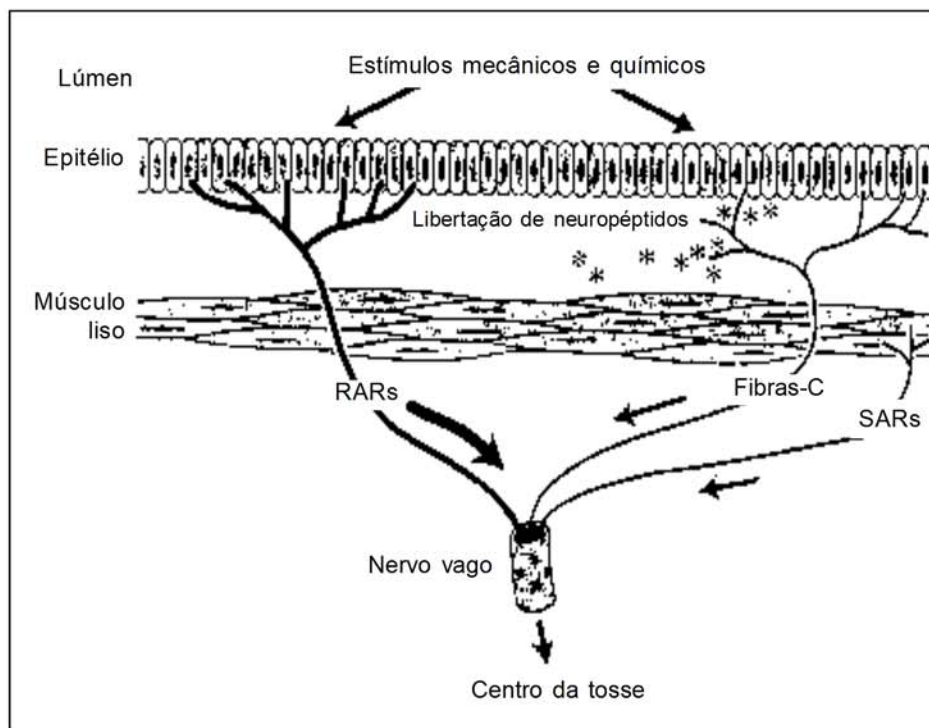


Figura 2 — modelo do reflexo da tosse nas vias aéreas (tradução de Am J Med 2000)

nino. Este facto levanta a hipótese de diferenças relacionadas com o sexo na sensibilidade do reflexo da tosse. Também foi demonstrada nas mulheres uma sensibilidade aumentada do reflexo da tosse pela inalação da capsaicina e ácido tartárico^{10,11}. Uma das hipóteses para explicar este facto é a de que as mulheres possam intrinsecamente ter maior número de fibras Aδ ou fibras C¹².

ETIOLOGIA

Tríada patogénica da tosse crónica

Em 1981, Irwin¹³ propôs pela 1.^a vez um protocolo diagnóstico, baseado na localização anatómica dos receptores e nervos aferentes do reflexo da tosse (Quadro I). A utilização deste protocolo per-

mitiu que as doenças pulmonares bem como as extrapulmonares, passassem a ser consideradas como potenciais causas de tosse. Posteriormente, o protocolo foi utilizado por outros investigadores e sofreu modificações em 1990¹⁴. Desde então, as causas mais frequentes de tosse crónica são: síndrome de rinorreia posterior (SRP), asma e doença de refluxo gastro-esofágica (DRGE). Irwin e colaboradores encontraram SRP em 41 %, asma em 24 % e DRGE em 21 % dos casos. Num estudo realizado por Palombini e colaboradores¹⁵, a causa da tosse crónica foi determinada em 89 % dos doentes, a SRP, a asma e a DRGE isoladas ou em associação foram responsáveis por 93,6 % dos casos de tosse crónica. A presença destas três patologias era tão frequente que a expressão «Tríada patogénica da tosse crónica» foi introduzida na literatura. Em múltiplos estudos prospectivos e descritivos, foi

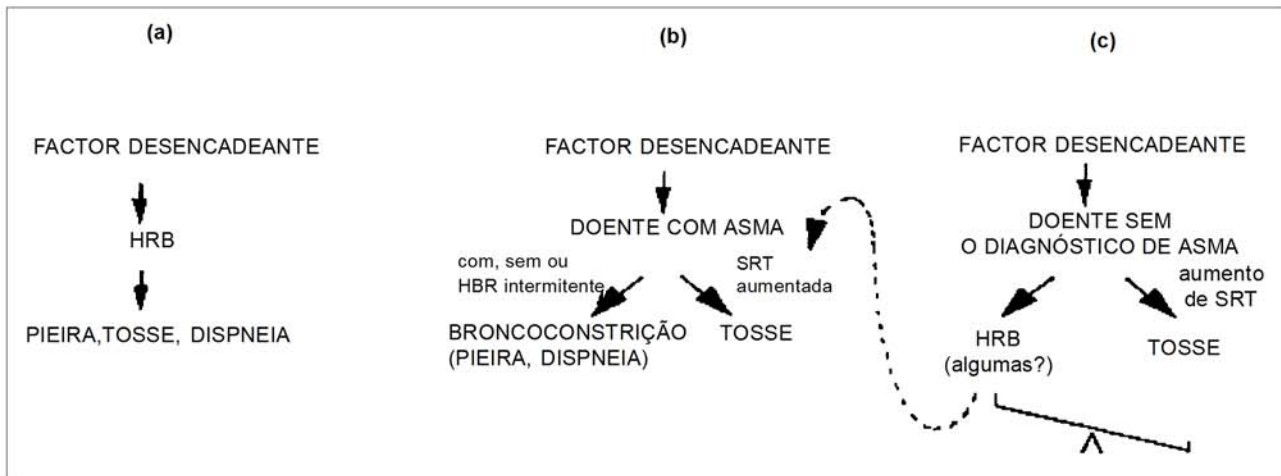


Figura 3 — Asma, tosse e sensibilidade dos receptores da tosse em crianças (tradução de *Pediatric Pulmonology*, 1999)
SRT-sensibilidade dos receptores da tosse.

verificado que a tosse crónica é muitas vezes o resultado de mais do que uma condição; uma causa isolada tem sido encontrada em 38 a 82 % dos casos, múltiplas causas em 18 a 62 % dos casos e três causas em simultâneo foram encontradas em 42 % dos casos. Nas crianças com idade superior a um ano e adultos de todas as idades, incluindo os idosos, as três causas mais frequentes de tosse crónica são: a SRP, a asma e a DRGE, se excluirmos os doentes fumadores, os que estão a fazer IECA, e os que têm uma radiografia do tórax anormal.

Através da utilização deste protocolo (Quadro I), a causa de tosse crónica pode ser determinada em 88 % a 100 % dos casos que permite, assim, a utilização de terapêutica específica em 84-98 % das situações^{14,16}.

Síndrome de rinorreia posterior (SRP)

É a causa mais frequente de tosse crónica nos adultos de todas as idades e a segunda nas crianças.

O diagnóstico da SRP é baseado na história clínica, exame físico, achados radiológicos e resposta à terapêutica específica^{14,16}. Os sintomas e os sinais são inespecíficos. Os doentes queixam-se frequentemente de rinorreia anterior, sensação de líquido a escorrer para a orofaringe, obstrução nasal e tosse. É frequente uma história prévia de síndrome gripal, mas os sintomas podem estar ausentes¹⁷. Ao exame físico podemos observar secreções na orofaringe. Radiologicamente podem ser evidentes sinais de sinusite crónica, tais como, espessamento da mucosa, líquido com ou sem opacificação dos seios perinasais¹⁸.

As causas da SRP são a rinite alérgica, a rinite não alérgica, a rinite pós-infecciosa e a sinusite. O mecanismo fisiopatológico responsável implica a estimulação mecânica da via aferente do reflexo da tosse nas vias aéreas superiores (pela drenagem de secreções do nariz e dos seios perinasais para a orofaringe).

O tratamento é dirigido à causa. Na SRP, secundária a síndrome gripal, não associada a um

Quadro I – Protocolo diagnóstico Localização anatômica dos receptores e nervos aferentes da tosse (traduzido de Am J Med, 2000)
Realização de história clínica, exame físico (tendo em conta a localização anatômica da via aferente do reflexo da tosse e as causas mais frequentes da tosse) e realização de radiografia do tórax.
Afastamento de irritantes do ambiente de trabalho e abandono do fumo do tabaco.
Se história e exame físico sugerem SRP: estudo alergológico e TAC dos seios perinasais. Realização de espirometria com broncodilatação e metacolina se história e exame físico excluem SRP. Se radiografia anormal, realização de exame de esputo/ broncofibroscopia.
Estudo do refluxo gastroesofágico (mesmo na ausência de sintomatologia gastrointestinal: RX esôfago-gastro- duodenal, pHmetria de 24 horas.
Se história, exame físico e exames laboratoriais sugerem mais do que uma causa, a terapêutica específica deve ser administrada na mesma sequência por que as causas foram descobertas.

mecanismo mediado pela histamina, está indicada a terapêutica com um antihistamínico de velha geração em combinação com um descongestionante nasal por um período de 2 semanas¹⁹. Na rinite alérgica, para além da evicção ambiental está indicado o tratamento médico com corticóide nasal e antihistamínico da nova geração. O tratamento da sinusite crónica inclui antibióterapia durante três semanas, antihistamínico de velha geração associado a descongestionante nasal (2vezes/dia).

ASMA

Variante de asma com tosse

Nos indivíduos asmáticos a tosse está geralmente associada a sibilância e dispneia.

Em 1979, Corrao e colaboradores²⁰, descreveram 6 pessoas que se queixavam de tosse crónica persistente sem pieira ou dispneia. Apresentavam espirometria basal normal mas com hiperreactividade brônquica demonstrada pela prova de metacolina. Posteriormente, em vários estudos prospec-

tivos, a tosse como o único sintoma de asma foi descrita em 6,5 a 75 % dos casos e, actualmente, a entidade «variante de asma com tosse» é reconhecida como uma causa frequente de tosse crónica. De acordo com vários estudos, a asma é a primeira causa de tosse crónica na criança e a segunda mais frequente nos adultos^{16, 21}. O diagnóstico da variante de asma com tosse é sugerido pela presença de hiperreactividade brônquica num doente com tosse crónica que não apresenta obstrução variável das vias aéreas. O diagnóstico definitivo é estabelecido quando a tosse desaparece com a mesma terapêutica usada na forma clássica de asma.

Vários estudos demonstraram que a inflamação eosinofílica estava envolvida na variante de asma com tosse^{22,23,24} e que as células inflamatórias das vias aéreas, não só estão aumentadas, como também estão activadas, o que foi demonstrado pela concentração aumentada de histamina, triptase e ECP no lavado broncoalveolar de doentes com tosse crónica²⁵. Por outro lado os neuropéptidos sensitivos parecem estar envolvidos na patogénese da tosse. Forsythe e colaboradores²⁶ demonstraram que a histamina libertada pelos mastócitos do lavado

broncoalveolar, nos doentes com a variante de asma com tosse, aumenta com a estimulação de um neuropeptídeo — o péptido relacionado com o gene da calcitonina (CGRP). Contudo, os mecanismos propostos para a ocorrência de tosse sem sibilância, na variante de asma com tosse, têm sido controversos. O porquê de alguns doentes com asma apresentarem tosse como a única manifestação da doença e a forma como a inflamação se correlaciona com a tosse não são questões claras. Alguns estudos^{27,28} demonstraram que a inflamação nestes doentes está localizada nas grandes vias aéreas, onde os receptores da tosse são abundantes, sendo que, pelo contrário, a sibilância reflecte broncoconstrição das vias aéreas periféricas. Salem e Aviado propuseram que a estimulação dos receptores da tosse pela broncoconstrição local poderia ser uma hipótese, uma vez que os broncodilatadores são eficazes na variante de asma com tosse³⁰.

Asma, tosse e sensibilidade dos receptores da tosse em crianças³¹, Figura 3.

No modelo (a), já abandonado, a tosse e a broncoconstrição eram conduzidos pela mesma via. Actualmente uma combinação do modelo (b) e (c) tem sido proposta para explicar um aumento de sensibilidade dos receptores da tosse nas crianças com tosse e asma. De acordo com o modelo (b), a hiperreactividade brônquica nem sempre está presente nas crianças com asma. Um factor precipitante pode levar a um processo inflamatório causando dispneia e pieira. Nas crianças vários factores controlam a hiperreactividade brônquica, sendo complexa a relação entre hiperreactividade brônquica e asma. Nas crianças assintomáticas, a prevalência de hiperreactividade brônquica é de 6,7 a 33 %. Contrariamente, nas crianças com pieira recorrente a hiperreactividade brônquica está ausente em 6 a 33 % dos casos. Segundo o modelo (c), a maioria das crianças com tosse isolada não

tem asma, mas apresenta sensibilidade dos receptores da tosse aumentada. Um pequeno número de crianças que se apresenta com tosse e sem episódios prévios de asma clássica apresenta hiperreactividade brônquica durante um episódio de tosse. Não se sabe até que ponto algumas dessas crianças vão desenvolver tosse como o componente principal dos episódios de asma.

Recentemente, Koh e colaboradores³² demonstraram que o nível de resposta brônquica máxima na curva dose-resposta à metacolina era mais importante que o grau de hipersensibilidade das vias aéreas traduzido pelo nível de PC20 de metacolina em prever o desenvolvimento de asma clássica nas crianças que apresentavam a variante de asma com tosse.

Doença do refluxo gastro-esofágico

O refluxo gastro esofágico (RGE) é o movimento do suco gástrico do estômago para o esófago, o qual é um acontecimento normal e assintomático em indivíduos saudáveis. Quando origina sintomas ou complicações, estamos na presença de doença do refluxo gastro-esofágico (DRGE). Embora muitas vezes esquecido como causa de tosse, o RGE é uma causa frequente de tosse crónica, responsável por 6 a 10 % dos casos em adultos e cerca de 15 % em crianças¹⁶. Nas crianças com idade inferior a 16 anos e com radiografia do tórax normal, a DRGE foi a causa mais frequente de tosse a seguir à asma e sinusite.

Em percentagens que podem atingir os 75 % dos casos, a tosse é o único sintoma de manifestação de DRGE³³. Vários mecanismos para explicar a tosse no RGE foram propostos: irritação (pelo RGE) a nível do esófago distal com a produção de um reflexo esófago-traqueobrônquico, mediado pelo vago, com estimulação de receptores no tracto respiratório superior (é o mecanismo mais frequente)^{16,34}; microaspiração com estimulação dos receptores do tracto respiratório superior (laringe); macroaspiração com

estimulação dos receptores no tracto respiratório inferior¹⁶. O diagnóstico de DRGE é efectuado quando a tosse desaparece com terapêutica antirefluxo. A phmetria de 24 horas é o exame mais sensível (91 %) e o mais específico (82 %)³⁵.

OUTRAS CAUSAS DE TOSSE CRÓNICA

Bronquite eosinofílica

A bronquite eosinofílica (BE) apresenta-se com tosse crónica caracterizada por eosinofilia do esputo semelhante ao que acontece na asma, mas ao contrário da asma estes doentes não apresentam sintomas ou sinais de obstrução variável das vias aéreas, nem hiperreactividade brônquica^{36,37}. É causa de tosse em 10 a 20 % dos doentes adultos que procuram um especialista³⁸. Apesar da sintomatologia respiratória superior estar presente na BE, vários estudos demonstraram que a inflamação das vias aéreas superiores não era importante nesta situação. Os corticóides inalados melhoravam a tosse, com redução da eosinofilia do esputo, suportando a presença de inflamação das vias aéreas inferiores na BE³⁹. Várias hipóteses surgiram para explicar as diferenças entre a asma e a bronquite eosinofílica: é possível que a inflamação na BE predomine nas pequenas vias aéreas, ou que a inflamação eosinofílica seja menos intensa na BE, com menor libertação de mediadores broncoconstritores; que a concentração de mediadores que atingem a musculatura lisa na BE seja inferior à da asma; ou que a inflamação eosinofílica na BE provoque hiperreactividade brônquica dentro dos limites normais^{39, 40}.

Inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA)

A tosse crónica não produtiva secundária à administração de IECA ocorre em cerca de 10 % dos

doentes medicados com este tipo de fármacos⁴¹. É mais frequente nas mulheres e nos não fumadores e não provoca disfunção pulmonar. Os asmáticos não parecem ter risco aumentado de tosse induzida pelos IECA^{16, 42}. A tosse parece agravar à noite e na posição supina, mimetizando a tosse provocada pela DRGE. A enzima de conversão da angiotensina (ECA), transforma a angiotensina I em angiotensina II e é responsável pela degradação da bradicinina. Com a inibição da ECA há acumulação da bradicinina que pode estimular as fibras C aferentes da via aérea e, consequentemente, provocar tosse⁴³.

Tosse pós infecciosa

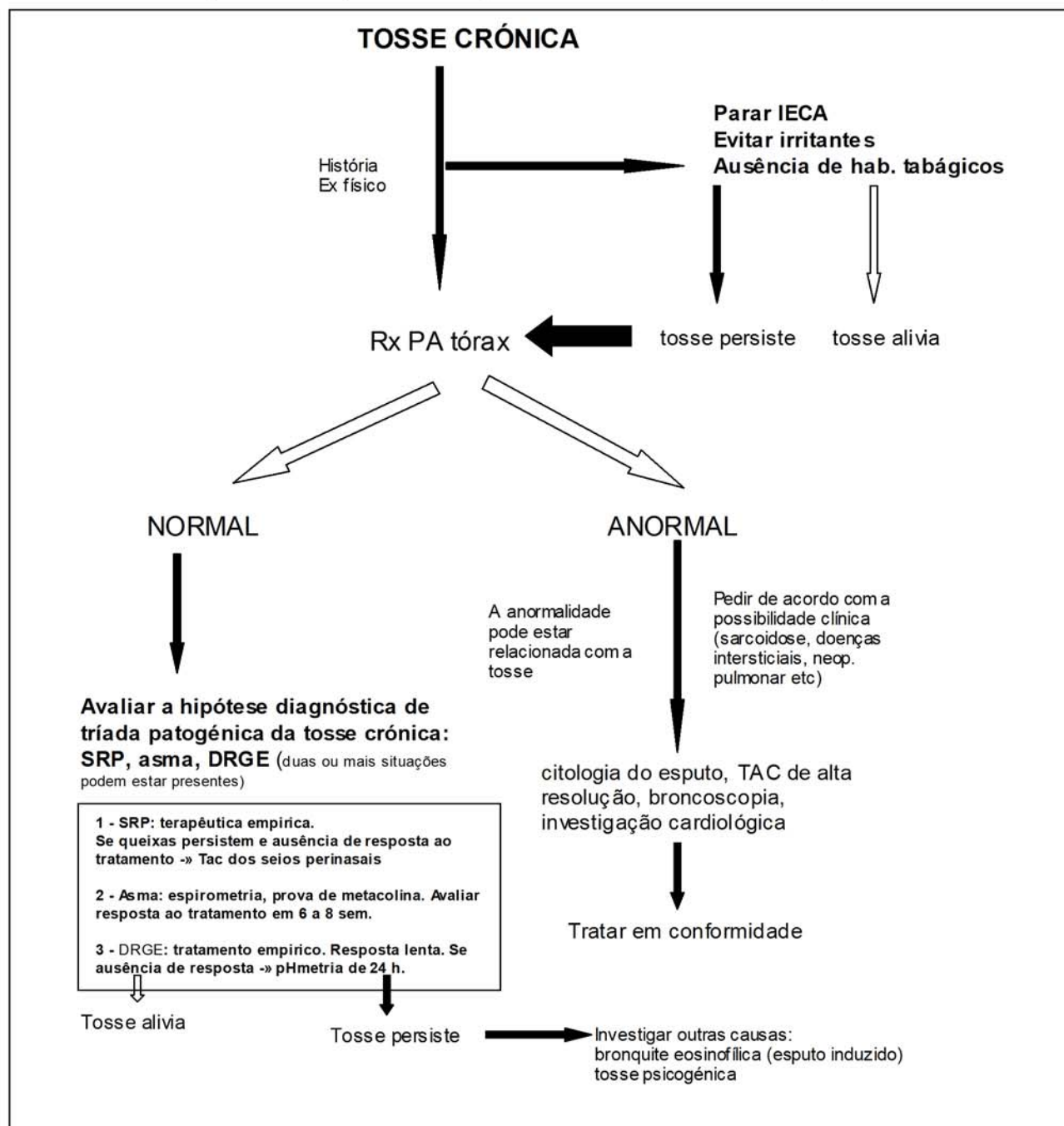
O diagnóstico de tosse pós infecciosa é clínico e de exclusão. Deve ser considerado quando os doentes se queixam de tosse após uma infecção respiratória e têm uma radiografia do tórax normal. Geralmente a tosse tem duração limitada e resolve com o decorrer do tempo, mas em certas ocasiões parece responder a um curso de corticóides orais. Os corticóides inalados ou o brometo de ipratrópio também podem eliminar a tosse. O mecanismo patogénico envolvido parece ser a inflamação das vias aéreas acompanhada ou não de hiperreactividade brônquica transitória^{16, 44}.

CONCLUSÃO

A tosse crónica é uma situação clínica bastante frequente. As três causas mais frequentes se a radiografia do tórax for normal são: SRP, Asma e DRGE. Em mais de 80% dos doentes estão presentes múltiplas causas. Utilizando um protocolo diagnóstico baseado na localização anatómica dos receptores e nervos aferentes do reflexo da tosse, consegue-se um diagnóstico e terapêutica adequada em mais de 95 % dos casos, restando um papel limitado à terapêutica não específica.

No Quadro II apresenta-se um algoritmo de avaliação da tosse crónica no adulto imunocompetente.

Quadro II — Algoritmo de avaliação de tosse crónica no adulto imunocompetente



BIBLIOGRAFIA

1. Hansson L. The human cough reflex in health and disease. A role for sensory hyperresponsiveness in patients with chronic cough. PhD Thesis. University of Lund, Sweden, 1995.
2. Irwin RS and Madison JM: The Diagnosis and treatment of cough. *The New England Journal of Medicine*. 2000; 343: 1715-1721.
3. Widdicombe JG: Physiology of cough. Braga PC, Allegra L: Cough, Raven Press, New York. 1989; 3-25.
4. Karlsson JA, Fuller RW: Pharmacological regulation of the cough reflex – from experimental Models to antitussive effects in man. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. 1999; 12: 215-228.
5. Ziment, I.: Respiratory Pharmacology and therapeutics, Saunders Co., Philadelphia. 1978; 286
6. Forsberg K, Collier JG (1987): Bronchoconstriction and cough mediated by C- fibre endings and irritant receptors in guinea pig airways. *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.*, 23 (suppl.12): 384S.
7. Widdicombe J. Neurophysiology of the cough reflex. *Eur Resp J*. 1995; 8 : 1193-1202.
8. Karlsson JA, Ambrogio G, Widdicombe J: Afferent neural pathways in cough and reflex bronchoconstriction. *J. Appl. Physiol.* 1988; 65:1007-1023.
9. Davis B, Roberts AM, Coleridge HM, Coleridge JCG: Reflex tracheal gland secretion evoked by stimulation of bronchial C-fibres in dogs. *J. Appl. Physiol*, 53, 985-991.
10. Fujimura M, Kasahara K, Kamio Y, et al: Female gender as a determinant of cough threshold to inhaled capsaicin. *Eur Respir J*. 1996 ; 9 : 1624-26.
11. Fujimura M, Sakamoto S, Kamio Y, et al : Sex difference in the inhaled tartaric acid cough threshold in non-atopic healthy subjects. *Thorax*. 1990; 45: 633-34.
12. Peter V, Dicipinigitis, Khalid R: The influence of gender on cough reflex sensitivity. *Chest*. 1998; 113: 1319-21.
13. Irwin RS, Corrao WM, Pratter MR. Chronic persistent cough in the adult: the spectrum and frequency of causes and successful outcome of specific therapy. *Am Rev Respir Dis*. 1981; 123: 413-7.
14. Irwin RS, Curley FJ, French CL: Chronic Cough, the spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy. *Am Rev Respir dis*. 1990; 141: 640-647.
15. Palombini BR, Villanova CAC, Araújo E, et al: A pathogenic triad in chronic cough. *Chest*. 1999; 116: 279-284.
16. Irwin RS, Boulet L-P, Cloutier MM, et al. Managing cough as a defense mechanism and as a symptom: a consensus panel report of the American College of Chest Physicians. *Chest*. 1998; 114 (suppl) 133S-181S.
17. Pratter MR, Bartter T, Akers S. An algorithm approach to chronic cough. *Ann Intern Med*; 119: 977.
18. Pratter MR, Bartter T, Lotano R: The role of sinus Imaging in the treatment of chronic cough in adults. *Chest*. 1999; 116: 1287-1291.
19. Curley FJ, Irwin RS, Pratter MR, et al: Cough and the common cold. *Am Rev Respir Dis*. 1988; 138: 305-11.
20. Corrao WM, Braman SS, Irwin RS. Chronic cough as the sole presenting manifestation of bronchial asthma. *N Engl J Med*. 1979; 300: 633-637.
21. Irwin RS, Corrao, WM, Pratter MR. chronic persistent cough and frequency of causes and successful outcome of specific therapy. *Am. Rev. Resp. Dis*. 1991; 640-47.
22. Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY, et al: Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med*. 1990 ; 323: 1033-1039.
23. Niimi A, Amitani R, Suzuki K, et al: Eosinophilic inflammation in cough variant asthma. *Eur Respir J*. 1998 ; 11:1064-1069.
24. Okada C, Horiba M, Matsumoto H, et al : A study of clinical features of cough variant asthma. *Int Arch Allergy Immunol*. 2001; 125 (supl 1): 51-54.
25. Mcgarvey LPA, Forsythe P, Heaney LG, et al: Bronchoalveolar lavage in patients with chronic nonproductive cough. *Eur Resp J*. 1999; 13 : 59-65.
26. Forsythe P, Mcgarvey LPA, Heaney LG, et al : Sensory neuropeptides induce histamine release from bronchoalveolar lavage cells in both nonasthmatic coughers and cough variant asthmatics. *Clinical and Experimental Allergy*. 2000; 30: 225-232.
27. O'Connell EJ, Rojas AR, Sachs MI. Cough-type asthma: a review. *Ann Allergy*. 1991; 66: 278-285.
28. Woolcock AJ. How does inflammation cause symptoms? *Am J Respir Crit care Med*. 1996; 153: S21- S22.
29. Salem H, Aviado DM. Antitussive drugs. *Am J Med Sci*. 1964; 247: 585-600.
30. Koh YY, Chae SA, Min KU. Cough variant asthma is associated with a higher wheezing threshold than classic asthma. *Clin Exp Allergy*. 1993; 23: 696-701.
31. Chang AB, FRACP: Cough, cough receptors, and asthma in children. *Pediatric Pulmonology*. 1999; 28: 59-70.
32. Koh YY, Park Y, Kim K. The importance of maximal airway response to methacoline in the prediction of wheezing development in patients with cough-variant asthma. *Allergy* .2002; 57: 1165-1170.
33. Irwin RS, Zawaski JK, Curley FJ. Chronic cough as a sole presenting manifestation of gastroesophageal reflux. *Am Rev Respir Dis*. 1989; 140: 1294.
34. Irwin RS, Madison JM, Fraire AE. The cough reflex and its relation to gastroesophageal reflux. *Am J Med*. 2000; 108: 73S-78S.
35. Ing AJ, Ngu MC. Cough and gastro-esophageal reflux. *Lancet*. 1999; 353: 944-946.
36. Gibson PG, Dolovich J, Denburg J, Ramsdale EH, Hargreave FE. Chronic cough: eosinophilic bronchitis without asthma. *Lancet*. 1989; I, 1346-1348.
37. Gibson PG, Hargreave FE, Girgis-Gabardo, Morris M, Denburg JA, Dolovich J. Chronic cough with eosinophilic bronchitis: examination for variable airflow obstruction and response to corticosteroid. *Clin Exp Allergy*. 1995; 25: 127-132.
38. Brightling CE, Ward, Goh KL, Wardlaw AJ, Pavord ID. Eosinophilic bronchitis is an important cause of chronic cough. *Am J Respir Crit Care*. 1999; 160: 406-410.
39. Brightling CE, Ward R, Wardlaw AJ, Pavord ID. Airway inflammation, airway responsiveness and cough before and after inhaled budesonide in patients with eosinophilic bronchitis. *Eur Respir J*. 2000; 15: 682-686.
40. Brightling CE, Ward R, Woltmann G, et al: Induced sputum inflammatory mediator concentrations in eosinophilic bronchitis and asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 162: 878-882.
41. Berkin KR. Respiratory effects of angiotensin converting enzyme inhibition. *Eur Respir J*. 1989 ; 2 : 198-201.
42. Martinez EJ, Seleznick MJ: Respiratory tract side effects of angiotensin converting enzyme inhibitors, current knowledge. *South Med J*. 1991; 84: 1343-1346.
43. Karlberg BE: Cough and inhibition of the renin-angiotensin system. *J Hypertens*. 1993; 11: S49-S52.
44. Boulet L-P, Milot j, Boutet M, et al: Airway inflammation in non-asthmatic subjects with chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994; 149: 482-489.

