

MARCOS RIBEIRO

**AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA E RESPOSTA TERAPÊUTICA AO
CORTICOSTERÓIDE INALATÓRIO EM PACIENTES COM DIAGNÓSTICO
CLÍNICO DE TOSSE CRÔNICA DE CAUSA INAPARENTE**

Tese apresentada à Universidade
Federal de São Paulo - Escola
Paulista de Medicina para
obtenção do Título de Doutor
em Medicina

São Paulo
2003

MARCOS RIBEIRO

**AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA E RESPOSTA TERAPÊUTICA AO
CORTICOSTERÓIDE INALATÓRIO EM PACIENTES COM DIAGNÓSTICO
CLÍNICO DE TOSSE CRÔNICA DE CAUSA INAPARENTE**

Tese apresentada à Universidade
Federal de São Paulo - Escola
Paulista de Medicina para
obtenção do Título de Doutor
em Medicina

Orientador : Prof. Dr. Clystenes Odyr Soares Silva
Co-orientador: Prof. Dr. Carlos Alberto de Castro Pereira

São Paulo
2003

Ribeiro, Marcos

Avaliação diagnóstica e resposta terapêutica ao corticosteróide inalatório em pacientes com diagnóstico clínico de tosse crônica de causa inaparente / Marcos Ribeiro.— São Paulo, 2003.
xviii, 122f.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-graduação em Medicina.

Título em inglês: Diagnostic evaluation and clinical trial with inhaled corticosteroid in patients with clinical diagnosis for chronic cough without apparent cause

1. Asma. 2. Tosse crônica. 3. Tosse variante de asma. 4. Bronquite eosinofílica. 5. Ensaio terapêutico.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA
DISCIPLINA DE PNEUMOLOGIA

Chefe da Disciplina: Prof. Dr. Osvaldo Shigueomi Beppu

Coordenador do Curso de Pós-graduação: Prof. Dr. Luiz Eduardo Nery

MARCOS RIBEIRO

**AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA E RESPOSTA TERAPÊUTICA AO
CORTICOSTERÓIDE INALATÓRIO EM PACIENTES COM DIAGNÓSTICO
CLÍNICO DE TOSSE CRÔNICA DE CAUSA INAPARENTE**

Presidente da banca:

Prof. Dr. Clystenes Odyr Soares Silva _____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Alberto Cukier _____

Prof. Dr. Luís Carlos Corrêa da Silva _____

Prof. Dr. Luiz Eduardo Nery _____

Prof. Dr. Virgílio A. N. de Aguiar _____

Aprovada em

DEDICATÓRIA

Dedico esta tese a minha esposa:

PRISCILA GAMES ROBLES RIBEIRO,

com o qual divido, com grande amor, todos os momentos de minha vida,
por toda a paciência, amor e companheirismo.

Foram momentos difíceis mas que sedimentaram todo o carinho e amor
que sentimos um pelo outro.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Manoel Lopes Santos, ex-coordenador do curso de Pós-Graduação em Pneumologia, pelo exemplo de dedicação ao ensino médico.

Ao Prof. Dr. Osvaldo Shigueomi Beppu, chefe da Disciplina de Pneumologia, pelo entusiasmo com que incentiva aqueles que se iniciam na área de pesquisa.

Ao Prof. Dr. Clystenes Odyr Soares Silva, orientador desta tese, pelo estímulo e amizade tão presentes na orientação segura e decisiva desta obra e principalmente pela pessoa humana. Tive o privilégio de ter sido orientado por pessoa tão especial para mim.

Ao Prof. Dr. Carlos Alberto de Castro Pereira, co-orientador desta tese, pelos ensinamentos na área de Pneumologia e principalmente pela sua sabedoria em transmitir tão claramente os conhecimentos da especialidade.

Ao Prof. Dr. Luiz Eduardo Nery, coordenador do curso de Pós-Graduação da Disciplina de Pneumologia, pelo exemplo de dedicação ao Serviço Público e de conduta universitária, pelo incentivo permanente ao meu aperfeiçoamento pessoal e profissional.

Às secretárias do Departamento de Pneumologia: Maria Ângela C. Figueira, Liliana S. Cominato, Sandra Regina Pereira e Cláudia P. S. Fernandez, pelas orientações durante o curso de pós-graduação.

A todos os amigos da Disciplina de Pneumologia: funcionários, residentes e estagiários pela colaboração neste trabalho e pelo encaminhamento dos pacientes

Aos professores e médicos da Disciplina de Pneumologia pelos anos de convívio e pela importância na minha formação como pós-graduando.

Aos vários funcionários do Setor de Pronto Atendimento em Pneumologia da Disciplina de Pneumologia que muito me auxiliaram na marcação e realização dos testes de função pulmonar.

Aos colegas Pós-Graduandos com quem tive o privilégio de conviver neste período da pós-graduação e que sempre me incentivaram a prosseguir.

Aos colegas da Disciplina de Pneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo que me receberam tão bem no seu convívio e que continuam a me incentivar na minha evolução como profissional e ser humano.

As minhas filhas Beatriz e Giulia, por me cederem tantos momentos que lhes pertenciam. Aprendi a conviver com vocês e a perceber que pequenos gestos significam muito para todos nós.

SUMÁRIO

Folha de identificação	iii
Termo de aprovação	iv
Dedicatória	v
Agradecimentos	vi
Lista de tabelas	xi
Lista de figuras	xiii
Lista de abreviaturas, unidades e símbolos	xiv
Resumo	xvii
1. Introdução	1
1.1. Epidemiologia	1
1.2. Duração e causas de tosse	2
1.3. Fisiopatologia	3
1.4. Evolução da pesquisa em Tosse Crônica	4
1.5. Trabalhos Nacionais em Tosse Crônica	7
1.6. Questionário Epidemiológico	7
1.7. Tosse Variante de Asma	8
1.8. Bronquite Eosinofílica	11
1.9. Hiperresponsividade Brônquica e Testes de Broncoprovocação	12
1.10. Hiperresponsividade Extratorácica	14
1.11. Desenvolvimento de uma investigação	17
2. Objetivos	21
3. Casuística e Métodos	23
3.1. Característica do estudo	23
3.2. Critérios de inclusão e exclusão	23
3.3. Protocolo de investigação	24
3.4. Fluxograma do estudo	25

3.5. Avaliação clínica	26
3.6. Espirometria	26
3.6.1. Equipamento	26
3.6.2. Técnica	27
3.7. Teste de broncoprovocação	28
3.7.1. Drogas	28
3.7.2. Equipamento	29
3.7.3. Técnica	30
3.8. Testes cutâneos por escarificação e puntura para diversos alérgenos inaláveis	33
3.8.1. Alérgenos inaláveis	33
3.8.2. Técnica	33
3.9. Diário de Sintomas e Diário Analógico Visual	34
3.10. Tratamento	35
3.11. Fase de extensão	36
3.12. Análise estatística	37
4. Resultados	40
4.1. Pacientes não selecionados	40
4.2. Pacientes incluídos	41
4.3. Dados antropométricos e funcionais nos Grupos I e II	42
4.4. Questionário respiratório modificado nos Grupos I e II	49
4.5. Testes de Broncoprovocação nos Grupos I e II	53
4.6. Teste cutâneo nos Grupos I e II	54
4.7. Pacientes respondedores e não respondedores	55
4.8. Dados antropométricos e funcionais nos Grupos III e IV	56
4.9. Questionário respiratório modificado nos Grupos III e IV	59
4.10. Exame Físico e Radiológico nos Grupos III e IV	63

4.11. Testes de Broncoprovocação nos Grupos III e IV	63
4.12. Testes cutâneos nos Grupos III e IV	67
4.13. Diário de Sintomas e Diário Analógico Visual nos Grupos III e IV	67
4.14. Resposta ao tratamento nos Grupos III e IV	71
4.15. Avaliação após 1 ano	71
5. Discussão	75
6. Conclusões	90
7. Considerações finais	93
8. Anexos	95
9. Referências	102
Abstract	
Bibliografia consultada	

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Diagnóstico dos pacientes excluídos do protocolo (n=79)	41
Tabela 2 – Características clínicas e demográficas dos pacientes do grupo I (n=20) e do grupo II (n=44)	43
Tabela 3 – Características clínicas dos pacientes do grupo I (n=20) e grupo II (n=44)	44
Tabela 4 – Tabagismo nos pacientes do grupo I (n=20) e do grupo II (n=44)	45
Tabela 5 – Características funcionais dos pacientes do grupo I (n=20) e do grupo II (n=44)	47
Tabela 6 – Características dos testes de broncoprovocação dos pacientes do grupo I (n=20) e do grupo II (n=44)	48
Tabela 7 – Respostas ao questionário para antecedentes dos pacientes do grupo I (n=20) e do grupo II (n=44)	50
Tabela 8 – Resposta ao questionário respiratório para broncoespasmo dos pacientes do grupo I (n=20) e do grupo II (n=44)	51
Tabela 9 – Resposta ao questionário respiratório para vias aéreas superiores dos pacientes do grupo I (n=20) e do grupo II (n=44)	52
Tabela 10 – Resultado dos teste de broncoprovocação e teste cutâneo dos pacientes do grupo I (n=20) e do grupo II (n=44)	54
Tabela 11 – Características clínicas e demográficas dos pacientes do grupo III (n=8) e do grupo IV (n=36)	56
Tabela 12 – Características clínicas dos pacientes do grupo III (n=8) e do grupo IV (n=36)	57
Tabela 13 – Tabagismo nos pacientes do grupo III (n=8) e do grupo IV (n=36)	57

Tabela 14 – Características funcionais dos pacientes do grupo III (n=8) e do grupo IV (n=36)	58
Tabela 15 – Características dos teste de broncoprovocação dos pacientes do grupo III (n=8) e do grupo IV (n=36)	58
Tabela 16 – Resposta ao questionário respiratório para antecedentes dos pacientes do grupo III (n=8) e do grupo IV (n=36)	60
Tabela 17 – Resposta ao questionário para broncoprovocação dos pacientes do grupo III (n=8) e do grupo IV (n=36)	61
Tabela 18 – Resposta ao questionário para vias aéreas superiores dos pacientes do grupo III (n=8) e do grupo IV (n=36)	62
Tabela 19 – Resultado dos teste de broncoprovocação e teste cutâneo dos pacientes do grupo III (n=8) e do grupo IV (n=36)	65
Tabela 20 – Valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo negativo e positivo para a hiperresponsividade brônquica e extratorácica dos pacientes do grupo III (n=8) e do grupo IV (n=36)	65
Tabela 21 – Descrição da hiperresponsividade brônquica e extra-torácica com metacolina e adenosina dos pacientes do grupo III (n=8) e do grupo IV (n=36)	66
Tabela 22 – Resultado dos teste de broncoprovocação e teste cutâneo dos pacientes que desenvolveram asma após um ano (n=45)	73

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Variação pré e pós tratamento no grupo III e IV para frequência da tosse do Diário de Sintomas	68
Figura 2 – Variação pré e pós tratamento nos grupos III e IV para a gravidade da tosse do Diário de Sintomas	68
Figura 3 – Variação pré e pós tratamento nos grupos III e IV para o momento da tosse do Diário de Sintomas	69
Figura 4 – Variação pré e pós tratamento nos grupos III e IV para o despertar noturno do Diário de Sintomas	69
Figura 5 – Variação pré e pós tratamento nos grupos III e IV para o Diário Analógico Visual	70

LISTA DE ABREVIATURAS, UNIDADES E SÍMBOLOS

ATS – DLD-78	American Thoracic Society
BTPS	Condições controladas de temperatura corporal, saturação de vapor d'água e pressão atmosférica local
CPT	Capacidade Pulmonar Total
CVF	Capacidade Vital Forçada
CVF previsto	previsto da Capacidade Vital Forçada
CVF% previsto	relações entre o encontrado e o previsto da Capacidade Vital Forçada
DMM	Diâmetro de Massa Média
DRGE	Doença do refluxo gastroesofágico
DP20VEF1	dose cumulativa que desencadeou queda de 20% no Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo
DP25FIF50%	dose cumulativa que desencadeou queda de 25% no Fluxo Expiratório Forçado na metade da curva inspiratória
DP20AD	dose cumulativa que desencadeou queda de 20% no Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo com adenosina
DP20McH	dose cumulativa que desencadeou queda de 20% no Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo com metacolina
DP25AD	dose cumulativa que desencadeou queda de 25% no Fluxo Expiratório Forçado na metade da curva inspiratória com adenosina
DP25McH	dose cumulativa que desencadeou queda de 25% no Fluxo Expiratório Forçado na metade da curva inspiratória com metacolina
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
EPM	Escola Paulista de Medicina
FEF50%	Fluxo Expiratório Forçado na metade da curva expiratória
FIF50%	Fluxo Expiratório Forçado na metade da curva inspiratória

FEF50%/FIF50%	razão entre o Fluxo Expiratório Forçado na metade da curva da Capacidade Vital e o Fluxo Inspiratório Forçado na metade da curva inspiratória
FIF50%/FEF50%	razão entre o Fluxo Inspiratório Forçado na metade da curva inspiratória e o Fluxo Expiratório Forçado na metade da curva da Capacidade Vital
HRB	Hiperresponsividade brônquica
HRET	Hiperresponsividade das vias aéreas extratorácicas
HRET-A	Hiperresponsividade extratorácica com adenosina
HRET-M	Hiperresponsividade extratorácica com metacolina
PFE-PT	Pico de fluxo expiratório Teste cutâneo
RGE	Refluxo gastroesofágico
SPSS	SPSS for Windows
SigmaStat	SigmaStat for Windows
TBP	Teste de broncoprovocação
TBP-A	Teste de broncoprovocação com adenosina
TBP-M	Teste de Broncoprovocação com metacolina
UNIFESP	Universidade Federal de São Paulo
VEF1	Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo
VEF1previsto	previsto do Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo
VEF1/CVF	relação entre o Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo e a Capacidade Vital Forçada
VEF1% previsto	relação entre o encontrado e o previsto do Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo
VEF1/CVF previsto	previsto da relação entre o Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo e a Capacidade Vital Forçada
VEF1/CVF%	relação entre o Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo e a Capacidade Vital Forçada em porcentagem
VEF1/VEF0,5	razão entre o Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo e no meio segundo

VEF1/PFE

razão entre o Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo e o Pico de Fluxo Expiratório

VR

Volume Residual

RESUMO

Introdução: Tosse crônica sem causa aparente é comum e decorre de afecção de vias aéreas superiores, de hiperresponsividade brônquica ou de refluxo gastroesofageano em mais de 90% dos casos. Testes de broncoprovocação (TBP) são aplicados para avaliação desta condição com valor preditivo positivo e negativo insuficiente. **Objetivo:** Realizar uma avaliação diagnóstica através de um questionário respiratório, de testes broncoprovocação e de testes cutâneos e a resposta a um ensaio terapêutico com corticosteróide inalatório em pacientes com diagnóstico clínico de tosse crônica de causa inaparente. **Métodos:** Foram avaliados após exclusão de causas extrapulmonares como rinossinusite e refluxo gastroesofágico 64 pacientes de forma prospectiva, aleatorizada, duplo-cega e paralela por 14 dias. Foi utilizado tratamento com beclometasona inalatória 1500mg/dia para 44 pacientes (Grupo 1) e placebo na forma inalatória para 20 pacientes (Grupo 2). Questionário respiratório, TBP com adenosina e metacolina, curvas inspiratórias e expiratórias e teste cutâneo foram comparados nos dois grupos e a resposta ao tratamento foi avaliada através de dois diários de sintomas. **Resultados:** Não houve diferenças para o questionário respiratório, os TBP, testes cutâneos e o ensaio terapêutico tanto para o Grupo 1 quanto para o Grupo 2. Posteriormente os pacientes que utilizaram tratamento com corticosteróide (Grupo 2) foram separados em : Grupo 3 ou não respondedores ao tratamento (n=8) e Grupo 4 ou respondedores ao tratamento (n=36). O questionário respiratório não mostrou correlação com a resposta favorável ao tratamento para a maioria das perguntas nos Grupos 3 e 4. Entretanto a duração da tosse em meses ($p < 0,032$) e o uso de medicamentos nas últimas semanas ou meses ($p < 0,001$) no Grupo 4 foram significativamente menores. Os testes de broncoprovocação, independentemente da substância utilizada, foram semelhantes quanto ao resultado na identificação dos casos. Nos pacientes com TBP positivo, ou seja, nos portadores de tosse variante de asma, houve melhora dos sintomas em 95% (n=21) dos casos com o tratamento. Por outro lado, nos pacientes com teste de broncoprovocação negativo, ou seja, nos possíveis portadores de bronquite eosinofílica houve resposta ao tratamento em 68% (n=15) dos casos. Quando analisamos apenas a resposta ao tratamento, independentemente da doença subjacente (tosse variante de asma ou possível bronquite eosinofílica) obtivemos uma melhora em 82% (n=36) dos pacientes que utilizaram corticosteróide inalatório. Após 1 ano houve o desenvolvimento de asma em 27% (n=12) de quarenta e cinco pacientes analisados.

Conclusões: Excluídas condições como drenagem retrorinal e doença do refluxo gastroesofágico, o questionário respiratório não tem valor preditivo para a avaliação de pacientes com tosse variante de asma e possível bronquite eosinofílica. O valor preditivo positivo do TBP foi de 95% para os casos de tosse variante de asma e 68% para os casos de possível bronquite eosinofílica. O ensaio terapêutico com corticosteróide inalatório mostrou excelente resposta com resolução completa da tosse em 82% dos pacientes, sendo 95% nos pacientes com tosse variante de asma e 68% nos pacientes com possível bronquite eosinofílica.

1 . INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

“ A tosse é o cão de guarda dos pulmões, não apenas no sentido de repelir os intrusos impedindo-os de entrar, como eliminando elementos perigosos de dentro dos pulmões ”. Este pensamento, de Chevalier Jackson⁽¹⁾ em 1922, já expressava a importância deste reflexo para o ser humano.

O reconhecimento de que a saúde humana está relacionada com o meio ambiente e o clima e de que os reflexos respiratórios fazem parte da defesa do organismo já estavam descritos nas observações de Galeno⁽²⁾ há cerca de dois mil anos. Em seus escritos encontram-se registros sobre a função preventiva da tosse e da expectoração.

1.1 Epidemiologia

A tosse, na sua apresentação crônica, é um dos cinco sintomas mais comuns que leva o paciente ao médico e estima-se que foi a queixa principal em mais de trinta milhões de consultas nos Estados Unidos da América no ano de 1981 tendo-se gasto cerca de seiscentos milhões de dólares, sendo responsável por 2,2% do total de visitas feitas durante aquele ano a médicos⁽³⁻⁴⁾.

A prevalência da tosse crônica na população geral depende da incidência do tabagismo e de fatores ambientais e em diferentes populações varia de 5 a 40%⁽⁵⁾. Nos Estados Unidos da América entre adultos não fumantes esta prevalência tem variado de 8 a 23%⁽⁶⁻⁷⁾. No Brasil, estima-se que ela seja a responsável por um milhão e meio de consultas por ano⁽⁸⁾.

A asma pode ser responsabilizada por cerca de 24% de todos os casos de tosse crônica e o sintoma de tosse pode ser o único encontrado em 28% dos pacientes portadores de asma⁽⁹⁻¹⁰⁾.

Não apenas o sintoma tosse causa uma série de problemas, mas as doenças relacionadas com este sintoma têm provocado sérios distúrbios para os pacientes tornando-se um importante problema médico e econômico. Os gastos com avaliações e medicações para a tosse são elevados e os pacientes necessitam procurar serviços médicos com muita frequência, pois esta afeta significativamente a sua qualidade de vida⁽¹¹⁻¹²⁾.

1.2 Duração e Causas de Tosse

Baseada na sua duração a tosse pode ser classificada em duas categorias: aguda com duração de até três semanas e crônica com duração além de três semanas^(13,14). Outros autores tendem a classificar os episódios de tosse em aguda com duração até oito semanas e crônica com duração maior que oito semanas ⁽¹⁵⁻¹⁸⁾.

Recentemente classificou-se a tosse em três categorias: aguda, com duração de até três semanas, sub-aguda com duração entre três e oito semanas ou crônica com duração maior do que oito semanas⁽¹⁹⁾ sendo atualmente a mais utilizada.

A tosse pode persistir e tornar-se um problema crônico. Alguns indivíduos com episódios de infecção respiratória aguda mais grave que um episódio de resfriado comum podem ter seu sintoma durando mais do que três semanas e estes podem desaparecer espontaneamente após este período, geralmente em até oito semanas. Além da causa pós-infecciosa poderemos ter a sinusite e a asma como possíveis causas de tosse sub-aguda⁽¹⁹⁾.

As causas mais comuns de tosse crônica são a drenagem retrorrenal, a asma, o refluxo gastroesofágico (RGE), a bronquite crônica e as bronquiectasias⁽²⁰⁾.

1.3 Fisiopatologia

A tosse envolve um complexo arco reflexo. Este impulso começa com uma estimulação a alguns receptores. Os impulsos destes receptores são conduzidos para uma área central cerebral através de nervos aferentes. A função desta área central é a de receber estes impulsos e iniciar o reflexo da tosse através de mensagens enviadas a nervos eferentes situados no diafragma, musculatura laríngea, torácica e abdominal.

O reflexo da tosse tem cinco componentes: 1) receptores da tosse 2) nervos aferentes 3) centros medulares da tosse 4) nervos eferentes e 5) músculos eferentes. Evidências experimentais sugerem que em humanos estes receptores estão localizados na laringe, traquéia e brônquios de grande calibre; estes receptores estão distribuídos em maior número nas grandes vias aéreas diminuindo à medida que se dirige para as pequenas vias aéreas⁽¹⁰⁾.

A irritação dos receptores subepiteliais por diferentes estímulos pode produzir a tosse diretamente via mecanismos vagais ou pode indiretamente causar broncoconstricção local através do reflexo de tosse. Pacientes asmáticos são considerados mais sensíveis a estes estímulos possivelmente por causa do baixo limiar em seus receptores subepiteliais⁽²¹⁾.

A tosse em indivíduos asmáticos é iniciada pela estimulação ou sensibilização de receptores aferentes nas vias aéreas através de três tipos: 1) receptores lentos e rápidos concentrados na carina, mas que podem ser encontrados também nos brônquios de primeira geração em nível subepitelial, responsivos a substâncias inaladas e à luz 2) fibras C

na laringe, árvore traqueobronquica e em alvéolos que são responsivos a estimulantes químicos como a capsaicina, dióxido sulfúrico e bradicinina e 3) receptores de estiramento pulmonar em músculos das vias aéreas que respondem à deformidade mecânica das vias aéreas⁽²²⁾.

1.4 Evolução da pesquisa em Tosse Crônica

“A tosse é um sintoma comum que freqüentemente não é bem avaliado nem tratado adequadamente. Embora seja reconhecida como um reflexo, deve-se realizar um manejo adequado da investigação deste sintoma para o benefício do paciente “, segundo a avaliação de Clerf⁽²³⁾ já em 1947.

Em 1954, McAuliffe⁽²⁴⁾ publicou uma excelente revisão sobre os mecanismos neurológicos que controlavam a tosse, além de descrever as várias maneiras de apresentação deste sintoma, reforçando o caráter inflamatório presente na maioria das causas. Termina esta revisão chamando a atenção que a tosse é um sintoma e não uma doença específica e que a investigação da mesma deveria ser feita de maneira racional.

Em 1961 Sokoloff⁽²⁵⁾ descreveu os possíveis mecanismos envolvidos na causa da tosse e preconizou que a terapia para a tosse crônica deveria ser usada apenas como adjuvante quando a causa não pudesse ser encontrada, chamando a atenção para uma freqüente causa de tosse que foi denominada tosse alérgica.

Em 1981, o grupo liderado por Irwin e colaboradores⁽¹³⁾ publicou uma avaliação prospectiva, baseada em um diagnóstico anatômico de tosse crônica em quarenta e nove pacientes não selecionados e demonstrou que as principais causas da tosse crônica eram o gotejamento pós-nasal, seguido da asma, gotejamento pós-nasal associado à asma, bronquite crônica e refluxo gastroesofágico.

Vários autores tem relacionado à tosse crônica com a asma e a hiperresponsividade brônquica acreditando ser apenas graus diferentes da mesma situação, além de correlacionar os diversos testes envolvidos nesta investigação^(3, 26-29).

Em 1989 Poe e colaboradores⁽¹⁷⁾ avaliaram retrospectivamente cento e trinta e nove pacientes consecutivos e aplicaram uma avaliação semelhante ao protocolo anatômico proposto por Irwin⁽¹³⁾ e encontraram a causa da tosse em 88% dos casos, sendo que nos 12% restantes apesar de toda esta investigação, não foi possível chegar à conclusão da causa anatômica desta tosse. Além disso, sugeriram que uma boa parte destes pacientes teve boa evolução com a terapia com corticosteróide.

Em outro trabalho Irwin e colaboradores⁽⁹⁾, realizaram estudo semelhante ao de 1981, acrescido de medidas do pH esofágico, tendo conseguido determinar o diagnóstico em cento e um de cento e dois pacientes (99%).

Milgrom e colaboradores⁽³⁰⁾ em 1990 sugeriram que uma abordagem completa deveria ser realizada na investigação e tratamento dos pacientes com tosse crônica.

Em 1991, Irwin e colaboradores⁽³¹⁾ em novo trabalho de revisão sobre o tratamento da tosse crônica, descreveram também as razões e as preocupações pelas quais os pacientes com tosse crônica buscam tratamento médico.

Em 1993, Pratter e colaboradores⁽⁴⁾ utilizaram um algoritmo de investigação de tosse crônica onde os pacientes eram tratados com antihistamínicos e descongestionantes e se não houvesse melhora após uma semana, seriam realizados testes laboratoriais e radiológicos como radiograma de tórax, tomografia computadorizada da face, teste de broncoprovocação, estudo do refluxo gastroesofágico e broncoscopia. Com este algoritmo, houve resolução de 96% dos casos ao final de toda a investigação, sendo que em 36% dos casos, apenas com antihistamínicos e descongestionantes, sem a necessidade de exames.

Gibson e colaboradores⁽³²⁾ em 1995, utilizando escarro induzido para a contagem de eosinófilos, teste de broncoprovocação com metacolina e adenosina e medidas seriadas do pico de fluxo expiratório avaliaram o tratamento com beclometasona e demonstraram que este tratamento poderia reduzir o nível da responsividade brônquica à metacolina e reduzir a contagem de eosinófilos no escarro.

Mello e colaboradores⁽¹¹⁾, em trabalho prospectivo, onde foi utilizado um protocolo de avaliação em tosse crônica, encontraram diagnóstico da causa desta situação em 98% dos pacientes. Analisando informações da história, tempo de duração e complicações concluíram que estes dados não foram úteis para o diagnóstico da tosse isoladamente.

Irwin e colaboradores⁽³³⁾ em 1997 avaliaram a correlação entre a positividade dos testes com broncoprovocação e o resultado de tratamento com broncodilatador no auxílio em prever se estas duas intervenções poderiam ser utilizadas para o diagnóstico e tratamento de tosse variante de asma. Baseados no desaparecimento da tosse, esta foi correlacionada com asma em nove de quinze pacientes (60%), demonstrando que o teste pode auxiliar no diagnóstico desta doença em boa parte dos indivíduos com tosse crônica.

Smyrnios e colaboradores⁽³⁴⁾ publicaram estudo da avaliação sistemática da tosse crônica, sendo este realizado apenas em pacientes idosos e demonstraram que três causas (gotejamento pós-nasal, asma e refluxo gastroesofágico) ocorriam em 85% dos pacientes e que este protocolo poderia ser aplicado para este grupo etário sem problemas.

McGarvey e colaboradores⁽³⁵⁾ em 1998, aplicando um protocolo sistemático para avaliação de tosse crônica encontraram resposta utilizando um tratamento para asma em quinze de dezessete pacientes (88%).

Faniran e colaboradores⁽³⁶⁾ realizaram uma avaliação através de questionário e testes cutâneos para determinar se em crianças com tosse variante de asma estas poderiam ser consideradas asmáticas. Os autores julgaram que se o diagnóstico não fosse asma a utilização de uma terapia para esta doença poderia trazer prejuízo para estas crianças ao longo do tempo e que estudos prospectivos deveriam ser realizados para determinar o verdadeiro diagnóstico e o melhor tratamento para estes pacientes.

1.5 Trabalhos Nacionais em Tosse Crônica

Em nosso meio, vários grupos tem realizado pesquisa sobre tosse crônica e doenças relacionadas⁽³⁷⁻⁴⁵⁾. Palombini e colaboradores⁽⁴²⁾ avaliaram setenta e oito pacientes onde sistematicamente foram realizados testes de função pulmonar, tomografia computadorizada de seios paranasais e de tórax, teste de broncoprovocação com carbacol, broncoscopia e rinofibrosopia. Realizaram o diagnóstico em 100% dos casos e em 93,6% as causas principais foram a asma, a síndrome do gotejamento pós-nasal e o refluxo gastroesofágico.

Fiss e colaboradores⁽⁴³⁾ avaliaram dezessete pacientes asmáticos através de endoscopia digestiva alta e pHmetria esofágica para verificar a existência de reflexo esôfago-bronquico e concluíram que o refluxo gastroesofágico teve incidência elevada neste grupo de pacientes, além de um aumento da resistência das vias aéreas após a instilação de ácido clorídrico no terço proximal do esôfago.

1.6 Questionário Epidemiológico

Em epidemiologia a coleta de informações pode ser feita através de prontuários médicos, fichas ambulatoriais, internações, registro civil, questionários, etc.

Um dos primeiros questionários a ser utilizado como padrão para estudos epidemiológicos sobre o aparelho respiratório foi o British Medical Research Council desenvolvido em 1960, depois dos trabalhos de Fletcher, Elmes e Fairbairn⁽⁴⁶⁾. Ferris Jr⁽⁴⁷⁾ coordenou para a American Thoracic Society um trabalho de padronização e recomendações para a utilização de um questionário epidemiológico padronizado em pneumologia, que ficou conhecido pelo nome de ATS-DLD-78.

O questionário ATS-DLD-78 já teve a sua validade devidamente testada e comprovada em trabalhos na literatura mundial⁽⁴⁸⁻⁵³⁾ e, no nosso meio, através dos estudos de Aguiar⁽⁵⁴⁾ e Ribeiro⁽⁵⁵⁾.

A tosse que é recorrente, muito freqüentemente durante a noite ou ao amanhecer e que é usualmente não produtiva é atualmente aceita para o diagnóstico clínico de asma.

A tosse pode ser desencadeada por fármacos como, por exemplo, os inibidores da enzima conversora da angiotensina e betabloqueadores.

A informação sobre doenças anteriormente diagnosticadas ou mesmo tratados, como tuberculose, resfriados freqüentes, asma, rinite, sinusite pode ser de auxílio para a hipótese de um recrudescimento.

Stulberg e colaboradores⁽⁵⁶⁾ referem que uma história médica apropriada aponta-nos um diagnóstico em 80% dos casos de tosse crônica. Ressaltam ainda a necessidade de que sejam esmiuçados alguns dados da anamnese como, por exemplo, a identificação de fatores precipitantes no início do surto da tosse.

1.7 Tosse Variante de Asma

A tosse crônica pode estar relacionada à asma por duas formas de apresentação clínica. A primeira é denominada tosse predominante de asma, quando o sintoma principal é a tosse, mas episódios de dispnéia, principalmente ao exercício, chiado no peito diurno e noturno e a reversibilidade da limitação das vias aéreas com ou sem tratamento estão

presentes de maneira mais ou menos freqüente e não há necessidade de realização de exames para este diagnóstico.

A segunda situação pode ser denominada tosse variante de asma, tosse equivalente de asma, tosse tipo asma ou asma variante⁽⁵⁷⁾ sendo que nesta forma de apresentação o único sintoma existente é a tosse, não sendo encontrado outras manifestações clínicas da asma.

Na década de 70, Glauser⁽⁵⁸⁾ foi um dos primeiros a estudar pacientes asmáticos cujo sintoma principal era a tosse e que esta poderia representar um aspecto variante de uma crise de asma.

Em 1975 McFadden⁽⁵⁹⁾ descreveu sete pacientes que apresentavam apenas a tosse como sintoma, além de obstrução reversível das vias aéreas demonstradas por espirometria, sendo que estes pacientes responderam bem ao tratamento com corticosteróide. Foi o primeiro autor a denominar esta situação como tosse variante de asma.

Corrao⁽²¹⁾ em 1979 relatou mais seis pacientes apenas com tosse como sintoma de asma. Estes pacientes tinham espirometria normal, mas apresentavam positividade ao teste de broncoprovocação com metacolina. Nenhum destes pacientes tinha chiado ou episódios de dispnéia e todos ficaram livres dos sintomas após um tratamento com terapia broncodilatadora.

A tosse variante de asma é uma forma de asma onde o sintoma respiratório presente é apenas a tosse; não existe chiado ou dispnéia ou estes são mínimos; a espirometria é normal ou próxima ao normal; ocorre a presença de hiperresponsividade brônquica; a tosse do paciente se resolve com tratamento para asma e ocorre o retorno do sintoma com a suspensão do tratamento e posteriormente desenvolvem-se achados típicos de asma^(10, 21, 58-61).

O diagnóstico é feito pela demonstração da hiperresponsividade das vias aéreas e uma excelente resposta a tratamento com broncodilatador e/ou corticosteróide⁽⁶²⁻⁶⁴⁾.

A tosse variante de asma tem sido identificada como causa de tosse em crianças, adultos jovens e idosos^(26-27, 60).

Para a tosse variante de asma a intensidade deste sintoma pode variar de tosse leve até episódios explosivos com grande repercussão clínica. Nestas situações o tratamento com corticosteróide pode ser utilizado devido à presença de fatores inflamatórios como fator principal na patogênese desta situação⁽⁶⁵⁾.

Niimi e colaboradores⁽⁶⁶⁾ avaliando pacientes com tosse variante de asma através da proteína catiônica eosinofílica, do número de eosinófilos no lavado broncoalveolar e do número de eosinófilos na biópsia brônquica observaram que as mesmas características citológicas estavam presentes tanto nos pacientes com tosse variante de asma quanto nos pacientes com asma, concluindo que a inflamação eosinofílica estava envolvida nestas duas situações clínicas.

Pizzichini e colaboradores⁽⁶⁷⁾ em estudo de avaliação de tosse crônica com a utilização de escarro induzido conjuntamente com o tratamento com corticosteróide demonstraram que nos pacientes com tosse crônica houve evidência de neutrofilia leve e que estes indivíduos não responderam ao tratamento com budesonida, talvez porque a causa não estava associada com eosinofilia no escarro neste estudo.

Alguns autores têm sugerido que especialmente a tosse variante de asma tem sido subdiagnosticada e subtratada⁽¹⁴⁾. A tosse variante de asma pode persistir sem diagnóstico por muitos anos devido à sua manifestação ser principalmente à noite e ser variável.

Indivíduos com tosse crônica tem apresentado uma incidência aumentada de asma nos anos seguintes à manifestação deste sintoma e isto pode sugerir que a coexistência da inflamação das vias aéreas e a hiperresponsividade brônquica possa ocorrer precedendo o diagnóstico final de asma^(16, 68).

Entretanto, isso deve ser evitado, já que a maior parte dos estudos mostra que a maioria dos pacientes não evoluiu para asma, quando observados a longo prazo, especialmente em adultos.

1.8 Bronquite Eosinofílica

Pode ocorrer uma obstrução variável das vias aéreas responsiva a corticosteróide, com células inflamatórias bronquicas semelhantes à da asma (eosinófilos, células metacromáticas) sem a presença de hiperresponsividade das vias aéreas sendo esta situação denominada bronquite eosinofílica sem asma⁽⁶⁹⁾.

Em estudo de Brightling⁽⁷⁰⁾ e colaboradores, foram avaliados prospectivamente noventa e um pacientes onde o escarro induzido para a contagem de eosinófilos foi o principal exame e após o tratamento os autores demonstraram que a situação clínica denominada bronquite eosinofílica era causa comum de tosse crônica e que este exame foi importante para o diagnóstico.

Mais recentemente Brightling⁽⁷¹⁻⁷⁵⁾ relatou uma série de casos onde 10-15% tiveram como causa da tosse a bronquite eosinofílica, além de sugerir vários meios para o diagnóstico desta situação.

Para o diagnóstico tanto de tosse variante de asma quanto de bronquite eosinofílica as condições necessárias são:

- 1- presença de tosse isoladamente
- 2- exame físico normal
- 3- espirometria normal
- 4- resposta ao tratamento com corticosteróide e/ou broncodilatador
- 5- presença de células inflamatórias no escarro ou no tecido bronquico

A diferença entre estas duas entidades encontra-se nos testes de broncoprovocação sendo positivo nos casos de tosse variante de asma e negativo nos casos de bronquite eosinofílica.

Estudo recente de Holgate⁽⁷⁶⁾ em pacientes com bronquite eosinofílica e asma demonstrou não haver diferenças na quantidade de infiltrado eosinofílico nestes pacientes, entretanto ocorreram diferenças quanto à presença de infiltrado de mastócitos na musculatura lisa nestes indivíduos sendo substancialmente maior nos pacientes com asma do que nos com bronquite eosinofílica.

1.9 Hiperresponsividade Brônquica e Testes de Broncoprovocação

Na definição da asma faz parte a presença de uma situação clínica-funcional que é a hiperresponsividade brônquica (HRB), expressão que descreve a facilidade pela qual a via aérea reage quando exposta a estímulos provocativos. Clinicamente a hiperresponsividade das vias aéreas manifesta-se por sintomas como a tosse, falta de ar e chiado no peito após exercício, com stress ou com a exposição a ar frio ou outros agentes ambientais, podendo ser suscitada com manobra de ventilação voluntária máxima ou com exercícios físicos⁽¹⁰⁾. A identificação da exposição a alérgenos ou irritantes, tanto no domicílio como no ambiente de trabalho relacionando esta exposição à tosse é muito útil.

Em 1992 o Instituto Nacional do Coração, Pulmão e Sangue dos Estados Unidos da América⁽⁷⁷⁾ definiu a HRB como uma resposta exageradamente broncoconstrictora a muitos agentes físicos, químicos e farmacológicos (alérgenos, irritantes ambientais, infecções virais, ar frio ou exercício), o que foi comprovado por diversos autores^(3, 78-80).

Em avaliação epidemiológica de uma população geral, pacientes com queixa de tosse crônica apresentavam hiperresponsividade em 20% dos casos⁽⁸¹⁾.

A hiperresponsividade brônquica é universalmente medida pelos testes de broncoprovocação (TBP). Broncoprovocação pode ser definida como a administração de estímulos a indivíduos susceptíveis, seguida por medidas do broncoespasmo resultante. O método provocativo por

inalação é semiquantitativo, permitindo identificar relações dose-resposta entre os agonistas inalados e os parâmetros de função pulmonar.

No Brasil, Fernandes⁽⁸²⁾ publicou uma revisão sobre as diversas técnicas de avaliação da reatividade brônquica inespecífica e as dificuldades na padronização destes métodos em nosso meio.

Em 1995 Ribeiro e colaboradores⁽⁵⁵⁾ descreveram a avaliação comparativa de testes de broncoprovocação (TBP) e medidas seriadas de pico de fluxo expiratório (PFE) em indivíduos normais e asmáticos concluindo que o TBP era melhor para a identificação dos casos de asma que o PFE.

Para a tosse crônica, Poe e colaboradores⁽⁸³⁾ avaliaram esta situação, utilizando o TBP e/ou broncoscopia e concluíram que este teste (TBP) deveria ser o primeiro a ser realizado após um teste de função pulmonar normal, devido ao grande número de casos identificados por este método.

Os testes de broncoprovocação podem ser classificados segundo o modo de ação do agente inalado em específicos (antígenos, sensibilizantes ocupacionais, exercício, ar frio, soluções hipo e hipertônicas) e inespecíficos (carbacol, metacolina, histamina, adenosina, leucotrienos, bradicininas, metabisulfito, taquicininas)⁽⁸⁴⁾. Estes estímulos induzem a uma broncoconstrição aguda que pode ser por ação direta do agente sobre o músculo liso das vias aéreas (metacolina, histamina e carbacol) ou por uma atividade indireta, através de efeitos nos nervos, epitélio ou células inflamatórias (adenosina, leucotrieno, bradicinina).

A escolha do estímulo broncoconstrictor a ser utilizado depende de critérios fisiopatológicos, metodológicos e clínicos. Agentes farmacológicos como a metacolina tem sido bem padronizados e validados em pacientes com asma. A metacolina é uma das drogas mais utilizadas para a realização do teste de broncoprovocação⁽⁸⁵⁾. A

metacolina é um agente agonista muscarínico sintético, mais estável que a acetilcolina e que não é degradado pela colinesterase.

Outro agente descrito para a realização do TBP é a adenosina (adenosina 5`-monofosfato) que é considerada um agente estimulante indireto das vias aéreas por exercer um efeito em mediadores através de mecanismos imunológicos ativando os mastócitos das vias aéreas e provavelmente ativando reflexos neuronais⁽⁸⁶⁻⁸⁹⁾.

Em geral, a adenosina promove uma estimulação específica de receptores de superfície, promovendo broncoconstricção em indivíduos asmáticos em concentrações menores do que aquelas com a metacolina sendo considerada uma droga mais específica para o diagnóstico de HRB⁽⁹⁰⁻⁹²⁾.

Entretanto Gibson e colaboradores⁽³⁸⁾ em 1995, realizando testes de broncoprovocação com adenosina e metacolina em pacientes com bronquite eosinofílica não encontraram hiperresponsividade significativa nestes pacientes com nenhuma das duas substâncias. Este foi o único trabalho que utilizou adenosina para avaliar esta condição.

1.10 Hiperresponsividade Extratorácica

O teste ideal para a medida do calibre das vias aéreas durante o teste de broncoprovocação seria o que preenchesse os seguintes critérios: que fosse sensível, reprodutível, não invasivo e capaz de distinguir obstrução de grandes e pequenas vias aéreas, de regiões intra ou extratorácicas, utilizando um equipamento simples, barato e de confiança. Infelizmente não existe um método que preencha todos estes requisitos.

Os parâmetros que mais se aproximam destas exigências são o Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (VEF1) para as vias aéreas intratorácicas e o Fluxo Inspiratório Forçado na metade da curva inspiratória (FIF50%) para as vias aéreas extratorácicas.

Rotman e colaboradores⁽⁹³⁾ descrevem quatro índices de função pulmonar para o diagnóstico de obstrução das vias aéreas superiores. Estes são a) o fluxo inspiratório forçado na metade da curva da Capacidade Vital (FIF50%) < 100 l/min; b) a razão entre o fluxo expiratório forçado na metade da curva da Capacidade Vital e o FIF50% (FEF50%/FIF50%) ≥ 1 ; c) a razão entre o volume expiratório forçado no primeiro segundo e o pico de fluxo expiratório (VEF1/PFE) ≥ 10 ml/L/min; d) a razão entre o VEF no primeiro e 0,5 segundo (VEF1/VEF0,5) $\geq 1,5$.

Lisboa e colaboradores⁽⁹⁴⁾ em 1980 avaliando a curva pressão-fluxo em pacientes com asma para detectar a importância de obstrução de vias aéreas extratorácicas nestes indivíduos consideraram que os achados sugeriram que a obstrução da glote e da traquéia extratorácica tinham um importante papel em alguns pacientes asmáticos.

A reação de hiperresponsividade extratorácica pode ser detectada indiretamente pelas medidas da curva inspiratória fluxo-volume que refletiria a patência das vias aéreas extratorácicas⁽⁹⁵⁻⁹⁷⁾.

As medidas das vias aéreas superiores tem sido pouco descrita para a avaliação de tosse e principalmente na tosse variante de asma.

Irwin⁽⁹⁸⁾ em 1984 estudou nove pacientes com tosse e com gotejamento pós-nasal para demonstrar a existência de uma obstrução das vias aéreas extratorácicas, através de testes de broncoprovocação e observaram uma redução da relação FIF50%/FEF50% nestes casos, o que foi diferente em indivíduos normais.

Curley⁽⁹⁹⁾ em 1988, avaliando pacientes com tosse aguda e gripe, demonstrou que o único parâmetro fisiológico alterado foi o FIF50%, provavelmente relacionado com as alterações das vias aéreas superiores nesta situação.

Infelizmente a responsividade das vias aéreas extratorácicas não tem sido tão investigada quanto a hiperresponsividade brônquica; este

ultimo método não é tão sensível para as vias aéreas extratorácicas por utilizar a alça expiatoria da curva fluxo-volume na sua avaliação ⁽¹⁰⁰⁻¹⁰¹⁾.

Bucca e colaboradores⁽¹⁰²⁻¹⁰⁶⁾ publicaram vários trabalhos relacionando as medidas dos parâmetros inspiratórios da curva fluxo-volume como indicativos de obstrução das vias aéreas extratorácicas e varias situações respiratórias sugerindo que estas medidas seriam muito sensíveis para a detecção funcional de anormalidades extratorácicas.

Anormalidades das vias aéreas extratorácicas podem produzir sintomas semelhantes aos da asma. Bucca e colaboradores⁽¹⁰⁷⁾ em 1991 avaliaram a responsividade das vias aéreas intra e extratorácicas em quarenta pacientes com sintomas de asma e em nove indivíduos como controle. Destes, treze pacientes apresentavam hiperresponsividade das vias aéreas extratorácicas (HRET), doze pacientes apresentavam hiperresponsividade brônquica (HRB), doze apresentavam as duas e três pacientes e os nove controles não apresentavam nenhuma das duas responsividades. Concluem que a HRET pode ser útil na avaliação dos sintomas relacionados à asma.

Em 1995, Bucca e colaboradores⁽¹⁰⁸⁾ avaliaram quatrocentos e quarenta e um pacientes que apresentavam tosse, chiado e dispnéia, mas que não apresentavam asma ou obstrução brônquica funcional documentada. Encontraram 79% que relatavam tosse, 53% chiado e 40% dispnéia. Os pacientes que relatavam apenas a tosse como sintoma (34%), tinham a razão de chance de apresentar HRET igual a 5.35 e HRB igual a 0.45. A tosse nestes pacientes estava significativamente associada a gotejamento pós-nasal (2.16).

Em editorial sobre este artigo⁽¹⁰⁹⁾ Harrison e Tattersfield⁽¹⁰⁸⁾ comentam a dificuldade da realização das curvas inspiratórias e que a reprodutibilidade das medidas da broncoprovocação das vias aéreas extratorácicas não foram testadas e terminam sugerindo que as associações destas medidas (HRET e HRB) deveriam torna-se rotina na investigação de tosse, dispnéia e chiado.

Em 1997, Carney⁽¹¹⁰⁾ e colaboradores utilizando um protocolo sistemático incluindo a avaliação da hiperresponsividade das vias aéreas extratorácicas (HRET) para a tosse crônica demonstraram anormalidade em pelo menos um dos testes aplicados em 95% dos casos e que a HRET não poderia ser implicada como sendo o único mecanismo causal de tosse crônica.

1.11 Desenvolvimento de uma investigação

A tosse crônica é uma situação muito comum e o seu diagnóstico definitivo pode ser realizado pelo uso de algoritmos padronizados de investigação e de uma terapêutica específica para a suposta causa⁽¹¹¹⁻¹¹⁵⁾.

A tosse variante de asma é relatada como causa de tosse crônica isolada ou conjuntamente com outras causas em até 60% dos casos⁽³³⁾ e a bronquite eosinofílica é responsável por cerca de 10-15% dos casos⁽⁷¹⁻⁷⁵⁾, porém todos os estudos foram feitos a partir de séries de pacientes com tosse crônica sem a exclusão de causas extrapulmonares como drenagem retrorinal e refluxo gastroesofágico e, portanto estes índices podem não corresponder à realidade das prováveis causas para a tosse crônica.

O diagnóstico de tosse crônica pode ser imediatamente sugerido pela presença de sintomas típicos, antecedentes de doenças relacionadas, uso de determinados medicamentos, alterações funcionais na prova de função pulmonar ou achados radiológicos anormais no radiograma simples de tórax e de seios da face⁽⁹⁾.

Entretanto, quando os dados clínicos e radiológicos não são conclusivos, são sugeridos exames como: testes de broncoprovocação (TBP); pesquisa de eosinófilos no escarro; tomografia computadorizada de seios da face e/ou rinoscopia e medidas do pH esofágico⁽¹¹¹⁻¹¹²⁾.

O questionário respiratório, ferramenta epidemiológica de eficácia conhecida acrescida de algumas questões específicas poderia ser

utilizada para o levantamento de sinais, sintomas e antecedentes de diversas doenças respiratórias como a tosse crônica⁽¹¹⁶⁻¹¹⁸⁾.

Estudos epidemiológicos demonstraram ocorrer uma boa correlação entre pacientes que responderam afirmativamente terem chiado no peito, falta de ar e tosse seca com a presença de teste de broncoprovocação positivo, concluindo que estas questões poderiam indicar indivíduos mais susceptíveis a desenvolver asma⁽¹¹⁹⁾.

Nos indivíduos portadores de asma os seus antecedentes alérgicos e de seus familiares são bastante valorizados⁽¹²⁰⁾. Os testes alérgicos cutâneos também são muito utilizados em diversos estudos para caracterizar populações atópicas e não atópicas, pois talvez os indivíduos atópicos poderiam apresentar evolução da doença e resposta diferente ao tratamento⁽¹²⁰⁾.

Já os testes com agentes farmacológicos tem sido recomendados como úteis na investigação de tosse no indivíduo com testes de função pulmonar normal⁽⁹⁾. A premissa é de que a presença de hiperresponsividade das vias aéreas nestes casos indicaria o diagnóstico de asma ou tosse variante de asma, sendo que o tratamento com medicação anti-inflamatória para tal situação promoveria resultados satisfatórios.

A realização de pesquisa envolvendo pacientes utilizando agentes broncoconstrictores como a metacolina e adenosina permitiria uma comparação entre estas duas substâncias, pois até o presente momento não temos conhecimento de qual agente apresentaria melhor resultado em indivíduos com tosse crônica.

São raros os estudos que avaliaram exclusivamente a causa brônquica (tosse variante de asma e bronquite eosinofílica) quanto à resposta ao tratamento e mesmo assim não utilizaram um grupo com tratamento com placebo para esta comparação. A utilização de um grupo placebo é importante em um ensaio clínico, pois serve como parâmetro para a resposta espontânea a um medicamento.

Os custos anuais para o tratamento da tosse crônica são altíssimos⁽³⁾ e o tempo entre o início da investigação, o diagnóstico e o término do tratamento são muito longos⁽⁴²⁾ .

A disponibilidade de um conjunto de perguntas simples, ou de um teste rápido ou um tratamento previamente validado, com valores preditivos positivos e negativos elevados poderia ter um impacto clínico imediato no manejo destes pacientes com tosse crônica.

A maioria dos estudos sobre pacientes com exclusivamente tosse variante de asma ou bronquite eosinofílica não avaliou questionários, testes diagnósticos ou um ensaio terapêutico específico pois apresentavam número reduzido de pacientes.

Sendo assim resolvemos estudar pacientes com tosse variante de asma e possível bronquite eosinofílica utilizando um questionário respiratório, testes de broncoprovocação com diversas substâncias, teste cutâneo e tratamento com corticosteróide inalatório na tentativa de encontrarmos maneiras de abreviar o diagnóstico e tratamento destes indivíduos.

2 . OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

Os objetivos deste estudo em pacientes com diagnóstico clínico de tosse crônica de causa inaparente foram:

1 - Avaliar o valor preditivo positivo e negativo de um questionário respiratório, de testes de broncoprovocação e de testes cutâneos em identificar resposta a um ensaio terapêutico com corticosteróide inalatório.

2 - Diagnosticar possível etiologia de tosse variante de asma ou bronquite eosinofílica através dos referidos testes e do tratamento proposto.

3 - Comparar os resultados dos testes de broncoprovocação utilizando metacolina e adenosina para a hiperresponsividade brônquica e para a hiperresponsividade extratorácica e avaliar a contribuição da hiperresponsividade extratorácica na tosse crônica de causa inaparente.

4- Comparar diários descritivos e analógico no acompanhamento de pacientes com tosse crônica de causa inaparente.

3 . CASUÍSTICA E MÉTODOS

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 Características do estudo

Foi um estudo prospectivo, com distribuição aleatória, duplo-cego, placebo controlado e com grupos paralelos.

Foram avaliados pacientes provenientes do Pronto Atendimento de Pneumologia da Disciplina de Pneumologia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP – EPM), no período de 1999 a 2001.

Os pacientes selecionados, após receberem orientação sobre o estudo, assinaram o termo de consentimento. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital São Paulo – UNIFESP – EPM.

3.2 Critérios de inclusão e exclusão

Para a inclusão dos pacientes os critérios foram:

- 1- Adultos de ambos os sexos.
- 2- Idade entre 18 e 90 anos.
- 3- Tosse com duração igual ou superior a oito semanas.
- 4- Radiograma de tórax em duas incidências normais.
- 5- Radiograma de seios da face em quatro incidências normais.
- 6- Consentimento do paciente após esclarecimento do protocolo, mediante assinatura de termo de consentimento.
- 7- Condições psicológicas e sociais favoráveis para a colaboração no estudo.

Para a exclusão dos pacientes os critérios foram:

- 1- História de refluxo gastroesofágico (RGE) evidente (pirose ou queimação em mais de três de sete dias, gosto amargo na boca ao acordar, regurgitação e rouquidão matinal).
- 2- Diagnóstico prévio de RGE ou hérnia de hiato.

- 3- Utilização de drogas como inibidor da enzima de conversão de angiotensina ou betabloqueadores.
- 4- Infecções respiratórias nas últimas seis semanas (dois ou mais dos três sintomas seguintes – febre, tosse ou expectoração purulenta).
- 5- História de asma (dois episódios de chiado com necessidade de tratamento com broncodilatador no último ano).
- 6- Indivíduos fumantes ou ex-fumantes com história de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (tosse e expectoração por pelo menos três meses e pelo menos por dois anos ou de mais de 30 ml/dia, estimados pelo paciente como duas colheres de sopa).
- 7- Evidência funcional de obstrução ao fluxo aéreo caracterizado por relação VEF1/CVF % menor ou igual a setenta.
- 8- Com episódios de gripe nos últimos seis meses.
- 9- História de rinosinusite crônica (dois episódios de obstrução nasal com necessidade de tratamento no último ano).

3.3 Protocolo de Investigação

A aplicação de um questionário epidemiológico respiratório⁽⁵⁵⁾ foi realizada antes do início dos testes. Antes do estudo as perguntas foram debatidas no Pronto Atendimento de Pneumologia da Disciplina de Pneumologia da UNIFESP – EPM para uniformidade da aplicação do mesmo.

O radiograma de tórax incluía a incidência frontal e perfil. O radiograma dos seios da face foi obtido nas projeções de mento-naso-placa (Waters), fronto-naso-placa (Caldwell), vista de base (Hirtz) e em perfil da rinofaringe em decúbito dorsal, com raios horizontais. Os exames radiológicos foram interpretados por dois médicos pneumologistas experientes para a avaliação de possíveis anormalidades.

Eram consideradas anormalidades no radiograma de tórax a presença de imagens radiológicas compatíveis com doenças pulmonares

como bronquiectasias, cicatrizes, processos intersticiais, grandes massas ou atelectasias. As anormalidades dos seios da face foram consideradas quando ocorria o aparecimento de qualquer alteração como espessamento mucoso, cistos, massas polipóides e cistos de retenção.

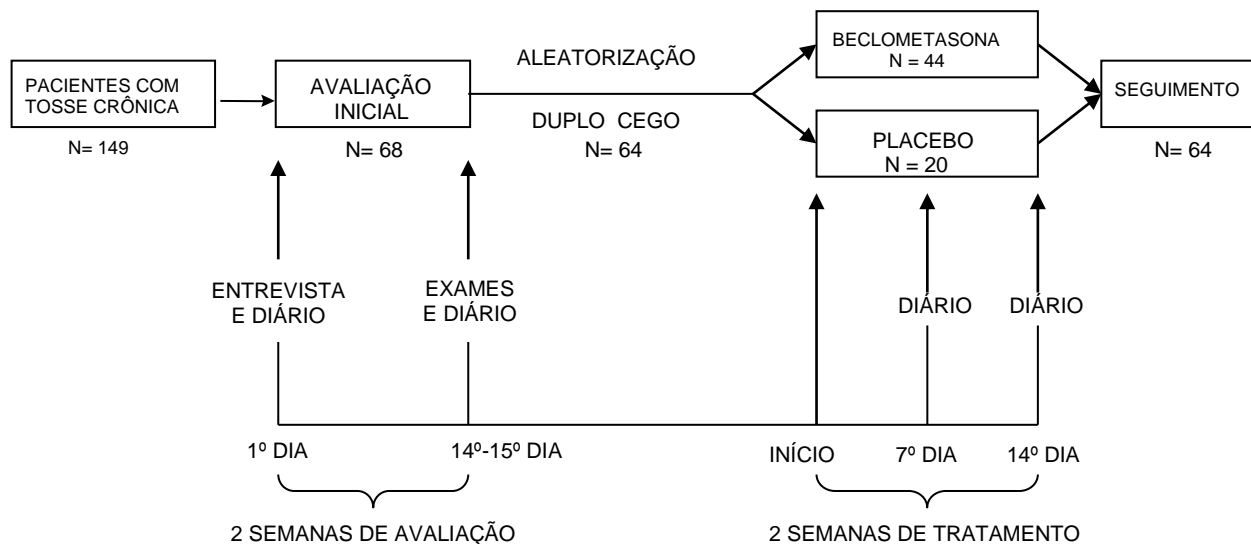
Após a inclusão no protocolo os pacientes eram submetidos à investigação diagnóstica que constava dos seguintes testes:

- 1- Espirometria com curvas inspiratórias e expiratórias no primeiro e segundo dias.
- 2- Teste de Broncoprovocação para medidas do VEF1 e do FIF50% com:
 - a- metacolina no primeiro dia.
 - b- adenosina no segundo dia.
- 3- Teste cutâneo para diversos alérgenos inaláveis no segundo dia.

Durante o protocolo controlou-se a presença de infecções de vias aéreas superiores e inferiores, bem como episódios de agudização de rinite. Pacientes que apresentassem tais condições eram retirados do estudo para tratamento.

3.4 Fluxograma do estudo

Segue o organograma utilizado para o estudo.



3.5 Avaliação Clínica

Empregou-se questionário (Anexo 1) com perguntas relacionadas à : história de broncoespasmo desencadeado por diversas situações e sintomas relacionados no passado e atualmente; história de doenças de vias aéreas superiores e de sintomas relacionados com doenças de vias aéreas superiores no presente; história de doença do refluxo gastroesofágico e de sintomas relacionados com doença do refluxo gastroesofágico; antecedentes de doenças pulmonares, cardíacas, de vias aéreas superiores e alérgicas, além de antecedentes de uso de medicamentos. Este questionário foi aplicado apenas por este investigador.

O exame físico procedia-se na seqüência formal utilizada em Clínica Médica acrescentado de exame otorrinolaringológico com avaliação especular das cavidades nasais e orofaringe, estando o paciente sentado, sob visão direta, com iluminação artificial.

3.6 Espirometria

3.6.1 Equipamento

Após a obtenção dos dados antropométricos os testes foram realizados em espirômetro da marca MultiSPIRO. O sistema era conectado a um computador que fornecia os resultados dos traçados.

O acúmulo de volume deste espirômetro é de oito litros e o acúmulo de tempo é de 30 segundos. Tempo mínimo de 15 segundos é sugerido. Sua precisão é de $\pm 2\%$ do valor lido ou 50 ml para os volumes e para os fluxos sua precisão é de $\pm 2\%$ ou 50 ml por segundo.

Os valores obtidos foram automaticamente corrigidos, através de sistema computadorizado, para condições de temperatura corporal, saturada com vapor de água, à pressão atmosférica local (BTPS).

Foram realizadas calibrações diárias antes do início dos testes com seringa de três litros, esvaziada rápida e lentamente; a calibração da linearidade foi realizada esvaziando a seringa com diferentes volumes iniciais no espirômetro e a estabilidade repetindo-se os testes após o uso.

3.6.2 Técnica

A espirometria foi realizada sempre no período matutino durante os anos de 1999 e 2000, de janeiro a dezembro. Clipe nasal foi utilizado.

Os pacientes realizaram o exame com o aparelho acima descrito em condições de repouso, sentados em posição ereta e em ar ambiente. Foram inseridos no computador os dados individuais dos pacientes (idade, peso, sexo e altura), permitindo o cálculo dos valores previstos, baseados nas equações de Knudson⁽¹²¹⁾ e colaboradores e Pereira⁽¹²²⁾ e colaboradores.

Foi realizada uma demonstração correta da técnica aos pacientes que, a seguir, foram conectados ao aparelho através de uma traquéia com um bocal descartável. Após obter um padrão estável, com pelo menos três respirações, os pacientes foram instruídos a realizar uma inspiração profunda até a Capacidade Pulmonar Total (CPT), seguida de uma expiração forçada tão rapidamente quanto possível até o Volume Residual (VR) e, a seguir, uma inspiração completa forçada para o término da manobra, sempre com estímulo vigoroso. Uma série de pelo menos três curvas aceitáveis foi obtida.

Os critérios de aceitação das curvas seguiram os propostos pela Associação Torácica Americana⁽¹²³⁾ :

- 1- mínimo de três curvas realizadas com variação menor que 3% ou duzentos mililitros na Capacidade Vital Forçada.
- 2- estimulação verbal para soprar o máximo e pelo maior tempo possível.
- 3- tempo expiratório mínimo de seis segundos e fluxo terminal inalterado por pelo menos dois segundos.

- 4- início da curva sem hesitação.
- 5- volume extrapolado inicial menor que 5% da Capacidade Vital Forçada ou cento e cinquenta mililitros, o que for maior.

A partir das três curvas aceitáveis foram obtidos a Capacidade Vital Forçada (CVF), o Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo da CVF (VEF1), a relação VEF1/CVF e o Fluxo Inspiratório na metade da curva da Capacidade Vital Inspiratória (FIF50%).

3.7 Teste de Broncoprovocação (TBP)

3.7.1 Drogas

A metacolina (acetil- β -metil colina clorida) é um agente broncoconstrictor parasimpaticomimético análogo da acetilcolina. A sua apresentação é na forma de pó. Deve ser diluída em solução fisiológica e nesta situação mantem-se estável quimicamente por três a quatro meses após a preparação em temperatura ambiente. A metacolina deve ser estocada em geladeira em torno de 4°C para uma melhor conservação (em torno de um ano). A metacolina utilizada tinha concentrações de 0,2 % e 1%. Esta droga não é comercializada no Brasil.

Estudos farmacológicos mostram que a metacolina, assim como a acetilcolina, é um agonista muscarínico não seletivo que estimula diferentes tipos de receptores muscarínicos (M1, M2, M3). Nas vias aéreas de humanos a estimulação sobre receptores M3 localizados na membrana celular de musculatura lisa respiratória determinam a contração das vias aéreas.

A adenosina (adenosina 5'-monofosfato) é considerada uma droga que atua como estimulante indireto das vias respiratórias. Ela se comporta como um autacóide modulando uma discreta variação na função celular, mediando a ativação de receptores específicos de

membrana (purino receptores) nos quais promove uma inibição (tipo A1) ou estimulando (tipo A2) uma atividade da adenilciclase.

In vitro sugere-se que a adenosina pode modular a liberação dos mediadores dos mastócitos, promovendo a liberação de mediadores que atuam sobre a musculatura lisa respiratória permitindo o broncoespasmo.

Deve ser diluída em solução fisiológica e nesta situação mantém-se estável quimicamente por três a quatro meses após a preparação em temperatura ambiente. A adenosina deve ser estocada em geladeira em torno de 4°C para uma melhor conservação (em torno de um ano). Esta droga não é comercializada no Brasil.

3.7.2 Equipamento

Após a obtenção dos valores espirométricos basais os testes de broncoprovocação foram realizados em dosímetro MultiCHALLENGE da marca MultiSPIRO. O sistema era conectado a um compressor DeVILBISS Pulmo Aide modelo 5650 D.

A pressão fornecida por este dosímetro MultiCHALLENGE é de 20 psi, com a liberação de cada dose do agente inalante durando 6 segundos. A liberação de cada dose era feita mediante um sistema de gatilho que era apertado manualmente pelo autor.

O compressor DeVILBISS Pulmo Aide tem pressão máxima variando de 30 a 45 psi, fluxo máximo entre 9,4 a 16 L/min e fluxo de 5 a 7 L/min.

Os nebulizadores eram da marca DeVILBISS # 646, em número de seis; com débito médio de 0,30 ml/min, sendo que para cada respiração o débito foi de 16,66 µl; liberando partículas com diâmetro de massa média (DMM) entre 1,5 µm a 3,5 µm com média de 2,7 µm. Estes nebulizadores são os mais utilizados no mundo para a realização deste teste.

3.7.3 Técnica

Os pacientes não deveriam estar utilizando qualquer medicação respiratória.

A metacolina era obtida pela compra do sal (Sigma Farma - EUA) e a diluição com soro fisiológico era realizada em farmácia de manipulação. A metacolina é solúvel em água, estável e de pH neutro. Foram utilizadas 2 concentrações: 0,2% e 1%.

O protocolo de realização do teste de broncoprovocação seguiu o utilizado pela Sociedade Européia de Pneumologia⁽¹²⁴⁾.

As seguintes etapas foram obedecidas na realização dos testes: colocação de três mililitros de solução fisiológica a 0,9% no nebulizador; conexão do dosímetro ao compressor que fornecia uma pressão fixa de 20 psi; conexão do nebulizador ao dosímetro, que liberava após apertar o gatilho, a solução escolhida por seis segundos.

Esta nebulização com solução fisiológica foi iniciada com o indivíduo respirando com uma peça bucal conectada ao nebulizador com a colocação de clipe nasal, por cinco aplicações.

Após 120 segundos o paciente realizava nova espirometria. Os indivíduos foram orientados para não tossir, pigarrear ou falar, durante este período, o que poderia acarretar irregularidade na dose fornecida.

Quando houve queda do VEF1 em 20% ou mais com curva aceitável em relação ao basal o teste era encerrado. Quando isto não ocorria, diluições consecutivas eram fornecidas seguindo o seguinte protocolo:

- a- Diluição de 0,2 % - 03 mililitros - uma aplicação
- b- Diluição de 0,2 % - 03 mililitros - uma aplicação
- c- Diluição de 0,2 % - 03 mililitros - duas aplicações
- d- Diluição de 0,2 % - 03 mililitros - quatro aplicações
- e- Diluição de 1 % - 03 mililitros - uma aplicação
- f- Diluição de 1 % - 03 mililitros - duas aplicações

g- Diluição de 1 % - 03 mililitros - quatro aplicações

h- Diluição de 1 % - 03 mililitros - oito aplicações

Utilizando estes equipamentos e esta técnica, as doses simples fornecidas para a diluição de 0,2 % foram de 50 mcg e para a diluição de 1 % foram de 150 mcg.

Sendo a metacolina uma droga cumulativa, o cálculo da dose fornecida foi feito multiplicando-se a dose fornecida pelo débito do nebulizador utilizado. A dose total foi à soma obtida após todas as inalações realizadas.

O teste era interrompido quando doses cumulativas de 24 mg eram atingidas sem queda de 20% ou mais do VEF1 ou quando houvesse queda de 20% ou mais do VEF1 com doses intermediárias. Quando a manobra expiratória ou inspiratória foi considerada inaceitável era repetida após intervalo de sessenta segundos.

O resultado do teste foi expresso pela dose cumulativa que desencadeou queda de 20% no VEF1 (DP20VEF1%) e também pela dose cumulativa que desencadeou queda de 25% no FIF50 (DP25FIF50%), obtida pela interpolação das doses log-transformadas em torno do ponto de queda desejado.

O teste com metacolina era realizado antes do teste com a adenosina, com diferença mínima de 24 horas entre eles.

A adenosina era obtida pela compra do sal (Sigma Farma - EUA) e a diluição com soro fisiológico era realizada em farmácia de manipulação. A adenosina é solúvel em água, estéril, estável e de pH neutro. Foram utilizadas 2 dosagens: 6,25 mg e 50 mg.

O protocolo de realização do teste de broncoprovocação seguiu o utilizado pela Sociedade Européia de Pneumologia⁽¹²⁴⁾.

Após a obtenção dos valores espirométricos basais o teste de broncoprovocação foi realizado.

As seguintes etapas foram obedecidas na realização dos testes: colocação de três mililitros de solução fisiológica a 0,9% no nebulizador; conexão do dosímetro ao compressor que fornecia uma pressão fixa de 20 psi; conexão do nebulizador ao dosímetro, que liberava após apertar o gatilho, a solução escolhida por seis segundos.

Esta nebulização com solução fisiológica foi iniciada com o indivíduo respirando com uma peça bucal conectada ao nebulizador com a colocação de clipe nasal, por cinco aplicações.

Após 120 segundos o paciente realizava nova espirometria. Os indivíduos foram orientados para não tossir, pigarrear ou falar, durante este período, o que poderia acarretar irregularidade na dose fornecida.

Quando houve queda do VEF1 em 20% ou mais com curva aceitável em relação ao basal o teste era encerrado. Quando isto não ocorria, diluições consecutivas eram fornecidas seguindo o seguinte protocolo:

- a- Diluição de 6,25 mg - 03 mililitros - uma aplicação
- b- Diluição de 6,25 mg - 03 mililitros - uma aplicação
- c- Diluição de 6,25 mg - 03 mililitros - duas aplicações
- d- Diluição de 6,25 mg - 03 mililitros - quatro aplicações
- e- Diluição de 50 mg - 03 mililitros - uma aplicação
- f- Diluição de 50 mg - 03 mililitros - duas aplicações
- g- Diluição de 50 mg - 03 mililitros - quatro aplicações
- h- Diluição de 50 mg - 03 mililitros - oito aplicações

Sendo a adenosina uma droga cumulativa, o cálculo da dose fornecida foi feito multiplicando-se a dose fornecida pelo débito do nebulizador utilizado. A dose total foi à soma obtida após todas as inalações realizadas.

O teste era interrompido quando doses cumulativas de 800 mg eram atingidas sem queda de 20% ou mais do VEF1 ou quando houvesse queda de 20% ou mais do VEF1 com doses intermediárias. Quando a

manobra expiratória ou inspiratória foi considerada inaceitável era repetida após intervalo de sessenta segundos.

O resultado do teste foi expresso pela dose cumulativa que desencadeou queda de 20% no VEF1 (DP20VEF1%) e também pela dose cumulativa que desencadeou queda de 25% no FIF50% (DP25FIF50%), obtida pela interpolação das doses log-transformadas em torno do ponto de queda desejado.

3.8 Testes cutâneos por escarificação e punctura para diversos alérgenos inaláveis

3.8.1 Alérgenos inaláveis

Os alérgenos inaláveis utilizados foram os para poeira domiciliar (*Dermatophagoides pteronyssinus* e *Blomia tropicalis*), fungos do ar (*Aspergillus fumigatus*), epitélio de animais (cão e gato) além da histamina e diluente fornecidas pela IPI – ASAC – Brasil.

3.8.2 Técnica

Uma gota de cada extrato em fila dupla era colocada na face ventral do antebraço e terminando até dez centímetros aquém do punho, mantendo uma distância de dois centímetros entre as gotas.

Com o auxílio de uma agulha de dois centímetros, descartável, com invólucro apropriado, e previamente autoclavada, fazia-se uma picada no local da gota, suficiente para penetrar na superfície da pele, sem acarretar saída de sangue.

A leitura dos testes foi feita quinze minutos após sua execução, mas após 5 a 10 minutos inspeções do local dos testes eram feitas, com a finalidade de poder interromper o teste se tivesse ocorrido reações intensas.

As intensidades das reações foram expressas de acordo com os seguintes critérios:

- a- eritema até três cm ou maior que o controle (+).
- b- eritema maior do que três cm com pápula central (++)
- c- eritema mais pápula urticarióide central com pseudópodos(+++).

Estes resultados foram válidos quando o controle, representado por uma gota apenas do diluente, submetido à mesma técnica, não apresentou nenhuma reação além da picada e com histamina que apresentava teste positivo de até três centímetros.

Os mesmos foram realizados após o teste de broncoprovocação com adenosina.

3.9 Diário de Sintomas e Diário Analógico Visual

Todos os pacientes realizaram após o questionário um período de inclusão, com duração entre 10 a 14 dias, quando não utilizaram qualquer tipo de medicação.

Foram orientados exaustivamente a preencher um diário de sintomas (Anexo 2) para a avaliação da frequência, gravidade, momento da tosse e intensidade e uma escala analógica⁽¹²⁵⁻¹³¹⁾ (Anexo 3).

Os critérios foram:

Frequência

Nenhuma – 0

Rara – 1

Ocasional – 2

Frequente – 3

Constante – 4

Gravidade

Nenhuma – 0

Leve – 1

Moderada – 2

Acentuada – 3

Grave-4

Momento da tosse

Não tossiu – 0

Principalmente pela manhã – 1

Principalmente tarde / noite – 2

Durante o sono – 3

Ao longo do dia / noite – 4

Despertar noturno

Não – 0

1 vez – 1

2 vezes – 2

3 vezes – 3

4 ou mais vezes - 4

iria pertencer. Esta foi na proporção 1:2 sendo um paciente para o grupo placebo e dois pacientes para o grupo corticosteróide (I e II).

O grupo que recebeu tratamento com beclometasona foi orientado a utilizar duas aplicações (500 mcg) a cada oito horas (1500 mcg/dia) e o grupo que recebeu placebo também foi orientado a utilizar duas aplicações a cada oito horas, todos por quatorze dias.

Foram fornecidos novamente o diário de sintoma e a escala analógica para preenchimento e ao término da primeira semana de tratamento os pacientes foram orientados a retornar para conferência dos mesmos e das técnicas de aplicação da medicação.

Ao final da segunda semana os pacientes foram orientados a retornar para a entrega do diário e da escala analógica e devolução da medicação.

3.11 Fase de Extensão

Após 1 ano da realização da avaliação de tosse crônica seria estabelecido um contato telefônico com os pacientes e lhes seria perguntado sobre a evolução de sua doença (Anexo 4). As questões seriam:

- 1- A sua tosse: desapareceu
 está presente, melhor
 está presente, inalterada
 está presente, pior
- 2- Teve 2 ou mais crises de chiado neste período: Sim Não
- 3- Tosse aliviada com broncodilatador e/ou corticosteróide: Sim Não
- 4- Recebeu o diagnóstico de asma após estes episódios: Sim Não

O diagnóstico de asma seria confirmado se o paciente respondesse afirmativamente as questões 2, 3 e 4 sucessivamente.

3.12 Análise Estatística

Os cálculos estatísticos foram realizados através do programa SPSS e SigmaStat.

Para todas as variáveis foram calculadas as médias, o desvio padrão, o erro padrão, a mediana, e o valor mínimo e máximo.

Variáveis de distribuição normal foram comparadas através do teste t de Student. Comparações com valores previstos foram feitas por teste pareado. Quando os dados não tinham distribuição normal foram empregados testes não-paramétricos para as comparações – de Wilcoxon ou Kruskal-Wallis.

Pacientes foram agrupados em respondedores e não respondedores e foram comparados utilizando o teste de Mann-Whitney.

Correlações entre variáveis foram avaliadas por coeficiente de Spearman para os dados não-paramétricos e de Pearson para os dados com distribuição normal.

As respostas ao questionário foram avaliadas pelo teste exato de Fisher.

O diário de sintomas da tosse e a escala visual analógica para cada indivíduo foram analisados pelo coeficiente de correlação de Spearman para cada grupo.

Para as variáveis com valores contínuos (idade, altura, peso, duração da tosse em semanas, duração da tosse em meses, CVF, CVF previsto, CVF% previsto, VEF1, VEF1 previsto, VEF1% previsto, VEF1/CVF, VEF1/CVF previsto, VEF1/CVF% previsto, FIF50, DP20McH, DP25McH, DP20AD e DP25AD) foi feito o teste de Kolmogorov-Smirnov para verificar se estas variáveis apresentavam distribuição Normal.

Para as variáveis com resposta discreta, ou seja, as variáveis que apresentavam como resposta Sim ou Não foi utilizado o teste exato de Fisher.

O tipo de distribuição da resposta aos testes de broncoprovocação foram avaliados pelo teste de Kolmogorov-Smirnov e Coeficiente de Correlação de Spearman. Para estes fins os dados foram transformados em log se a distribuição normal não se ajustasse aos dados.

Foi utilizado o modelo de regressão logística para a correlação dos sintomas com os diversos testes aplicados.

O nível de significância mínimo exigido para se rejeitar a hipótese de nulidade foi de α menor ou igual a 0,05^(132,133).

4 . RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1 Pacientes não selecionados

Foram avaliados no período de 1999 a 2001 cento e quarenta e sete pacientes com tosse crônica de causa inaparente, isto é, tosse com duração igual ou maior do que oito semanas.

Destes, setenta e nove pacientes foram excluídos devido a não preenchimento de algum critério de inclusão ou preenchimento de algum critério de exclusão (Item 3.2 – Casuística e Métodos).

Os motivos de não inclusão em nosso estudo foram (Tabela 1):

- vinte e um pacientes apresentavam critérios para o diagnóstico de asma.
- dezenove pacientes apresentavam critérios para o diagnóstico de infecção respiratória nas últimas seis semanas, sendo doze com rinosinusite e sete com exacerbação de bronquite crônica.
- quatorze pacientes eram ou foram fumantes além de apresentarem critérios para o diagnóstico de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica.
- treze pacientes apresentavam história de refluxo gastroesofágico evidente e/ou diagnóstico prévio de RGE ou hérnia de hiato.
- oito pacientes vinham utilizando drogas como inibidor da enzima de conversão da angiotensina (cinco) ou betabloqueadores (três).
- quatro pacientes apresentavam alterações no radiograma de tórax (dois com doença intersticial, um com seqüela importante de tuberculose e um com bronquiectasia).

Todos estes pacientes não fizeram parte da avaliação deste estudo, mas foram acompanhados e realizados os diagnósticos destas causas, como parte de futura publicação.

TABELA 1 – Diagnósticos dos pacientes excluídos do protocolo (n=79)

Diagnósticos	N	%
Asma	21	26,6
Infecções Respiratórias (12 – rinosinusite; 7 – bronquite crônica)	19	24
Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica	14	18
Refluxo Gastroesofágico	13	16,4
Uso de medicamentos	8	10
Alterações radiológicas	4	5

4.2 Pacientes incluídos

Ao final de 10-14 dias da avaliação inicial foram reavaliados sessenta e oito pacientes que haviam preenchido os diários de sintomas conforme orientação, sendo que neste momento foram excluídos mais quatro pacientes pois através da verificação dos diários estes pacientes apresentaram melhora nos dois diários de no mínimo 70% dos mesmos.

Foram então aleatorizados sessenta e quatro pacientes sendo que todos os pacientes responderam o questionário respiratório, realizaram a espirometria, os dois testes de broncoprovocação e o teste cutâneo.

4.3 Dados antropométricos e funcionais nos Grupos I e II

Os dados antropométricos e funcionais são mostrados nas Tabelas 2, 3, 4, 5 e 6 sendo as diferenças estatisticamente significantes assinaladas com asterisco.

Os indivíduos que receberam tratamento com placebo foram definidos como grupo placebo (grupo I) e os indivíduos que receberam tratamento com corticosteróide foram definidos como grupo corticosteróide (grupo II). Com isto vinte pacientes pertenceram ao grupo I e quarenta e quatro pacientes pertenceram ao grupo II.

O grupo I (placebo) foi composto por vinte pacientes sendo dezesseis mulheres e quatro homens com média de idade de 50 anos (22 a 82 anos; mediana de 48 anos). Dos quarenta e quatro pacientes do grupo II (corticosteróide) vinte e seis eram mulheres e dezoito homens com média de idade de 46 anos (18 a 80 anos; mediana de 44,5 anos).

A média de altura dos pacientes do grupo I foi de 158 cm (148 a 175 cm) e a média de altura dos pacientes do grupo II foi de 161 centímetros (140 a 183 cm); a média de peso dos pacientes do grupo I foi de 60 quilos e a média de peso dos pacientes do grupo II foi de 66 quilos.

Tabela 2 – Características clínicas e demográficas dos pacientes do grupo I (n=20) e grupo II (n=44)

	Grupo I	Grupo II	P valor
Idade (anos; x ± DP)	50 ± 18	46 ± 17	0,481 [§]
Altura (cm; x ± DP)	158 ± 8	161 ± 9	0,251 [§]
Peso (kg; x ± DP)	60 ± 9	66 ± 15	0,119 [§]
Duração da tosse (semanas; Md e variação)	19 (8-192)	20 (8-540)	0,632 ^{§§}
Volume expectorado (ml/dia; x ± DP)	10 ± 0	15 ± 5	0,181 [§]

GI = Placebo

GII = Corticosteróide

(§) Teste t - Student

(§§) Teste Mann-Whitney

Md = Mediana

Quanto à escolaridade 95% dos pacientes do grupo I e 70% dos pacientes do grupo II tinham escolaridade no nível fundamental e 5% dos pacientes do grupo I e 27% dos pacientes do grupo II tinham escolaridade no nível médio.

Em relação ao uso de medicamentos, dez pacientes (50%) do grupo I utilizaram medicamentos nas últimas semanas ou meses e dois pacientes (10%) nas últimas 24 horas.

Dos pacientes do grupo II, vinte e quatro pacientes (54%) utilizaram medicamentos nas últimas semanas ou meses e três pacientes (7%) utilizaram medicamentos nas últimas 24 hs.

A mediana do tempo de duração da tosse para o grupo I foi de 19 semanas (8 – 192 semanas) e para o grupo II foi de 20 semanas (8 – 540 semanas).

Em três (15%) dos pacientes do grupo I e em dois (5%) dos pacientes do grupo II a expectoração estava presente, sendo sempre menor que 30 ml/dia .

Tabela 3 – Características clínicas dos pacientes do grupo I (n=20) e grupo II (n=44)

Pergunta	Resposta	Grupo I		Grupo II		p-valor
Sexo	F	16	80%	26	59%	0,184§
	M	04	20%	18	41%	
Medicamentos nas últimas 24 horas?	Não	18	90%	41	93%	0,644§§§
	Sim	02	10%	03	7%	
Medicamentos nas últimas semanas ou meses?	Não	10	50%	20	46%	0,791§§§
	Sim	10	50%	24	54%	
Ingestão de café, chá, Refrigerantes nas últ. 12hs?	Não	20	100%	44	100%	N/A
	Sim	0	0%	0	0%	
Infecção respiratória	Não	20	100%	44	100%	N/A
	Sim	0	0%	0	0%	
Expectoração?	Não	17	85%	42	95%	0,171§§§
	Sim	03	15%	02	5%	

GI = Placebo

GII = Corticosteróide

(§) Teste t-Student

(§§§) Teste exato de Fisher

Para as variáveis com valores contínuos como idade, altura, peso e duração da tosse em semanas verificamos que elas apresentaram distribuição normal para ambos os grupos e o teste t-Student para estas variáveis não mostrou significância para nenhuma das variáveis.

No grupo I seis pacientes (30%) e no grupo II quinze pacientes (34%) relatavam antecedente de tabagismo mas nenhum deles continuava fumando nos últimos doze meses.

Quanto à escolaridade tanto para o grupo I quanto para o grupo II houve predomínio da escolaridade no nível fundamental, sendo as diferenças estatisticamente não significantes.

Em relação ao uso de medicamentos nas últimas 24 horas e nas últimas semanas e meses, tanto para o grupo I quanto para o grupo II não ocorreram diferenças estatisticamente significantes em relação ao uso de medicamentos independentemente do tempo.

Tabela 4 – Tabagismo nos pacientes do grupo I (n=20) e grupo II (n=44)

Pergunta	Grupo I	Grupo II	p – valor
Fumou? Sim	(14) 70%	(29) 66%	0,549§
	(06) 30%	(15) 34%	
Quantos por dia? (Md e variação)	15 (5-40)	20 (10-20)	0,353§§
Deixou há? (meses; Md e variação)	54 (12-180)	120 (12-360)	0,095§§
Total de anos/maço? (Md e variação)	22,5 (3-40)	15 (3-30)	0,302§§

GI = Placebo
GII = Corticosteróide

(§) Teste t-Student
(§§) Teste Mann-Whitney
Md = Mediana

A mediana de duração do tempo da tosse em semanas foi semelhante para o grupo I e para o grupo II não apresentando diferenças estatisticamente significantes apesar da variação ter sido maior no grupo II que no grupo I .

Os pacientes do grupo I relataram a presença de expectoração numa proporção maior que os pacientes do grupo II, mas esta proporção não foi estatisticamente significativa.

A média da CVF nos pacientes do grupo I foi semelhante ($x \pm DP = 3,47 \pm 0,89L$) à média prevista ($x \pm DP = 3,21 \pm 0,69L$; Mann-Whitney $p = 0,72$) e a média da CVF nos pacientes do grupo II foi semelhante ($x \pm DP = 3,41 \pm 0,92L$) à média prevista ($x \pm DP = 3,34 \pm 0,80L$; $t = 1,01$ $p = 0,31$). Não houve diferença estatisticamente significativa para a CVF entre os pacientes do grupo I e os pacientes do grupo II ($t = 0,23$ $p = 0,813$).

A média da relação entre a CVF encontrada e a CVF prevista para o grupo I foi semelhante ($x \pm DP = 108,45 \pm 17,45\%$) à média para os pacientes do grupo II ($x \pm DP = 102,13 \pm 12,96\%$; $t = 1,61$ $p = 0,111$).

A média do VEF1 nos pacientes do grupo I foi semelhante ($x \pm DP = 2,79 \pm 0,75L$) à média prevista ($x \pm DP = 2,70 \pm 0,58L$; Mann-Whitney $p = 0,65$) e a média do VEF1 nos pacientes do grupo II foi semelhante ($x \pm DP = 2,80 \pm 0,83L$) à média prevista ($x \pm DP = 2,90 \pm 0,89L$; $t = 0,37$ $p = 0,70$). Não houve diferença estatisticamente significativa para o VEF1 entre os pacientes do grupo I e os pacientes do grupo II ($t = -0,10$ $p = 0,914$).

A média da relação entre o VEF1 encontrado e o VEF1 previsto para o grupo I foi semelhante ($x \pm DP = 103,45 \pm 18,17\%$) à média para os pacientes do grupo II ($x \pm DP = 97,55 \pm 15,33\%$; $t = 1,34$ $p = 0,183$).

A média da relação VEF1/CVF nos pacientes do grupo I foi semelhante ($x \pm DP = 80,70 \pm 7,15$) à média prevista ($x \pm DP = 84,10 \pm 3,31$; Mann-Whitney $p = 0,004$) e a média da relação VEF1/CVF nos pacientes do grupo II foi semelhante ($x \pm DP = 81,66 \pm 6,10$) à média prevista ($x \pm DP = 84,73 \pm 4,42$; $t = -1,93$ $p = 0,06$). Não houve diferença estatisticamente significativa para a relação VEF1/CVF entre os pacientes do grupo I e os pacientes do grupo II ($t = -0,56$ $p = 0,574$).

A média da relação entre o VEF1/CVF encontrado e o VEF1/CVF previsto para o grupo I foi semelhante ($x \pm DP = 96,13 \pm 9,67\%$) à média para os pacientes do grupo II ($x \pm DP = 96,47 \pm 6,63\%$; $t = -0,16$ $p = 0,869$).

A média do FIF50% nos pacientes do grupo I foi de $x \pm DP = 4,12 \pm 1,39L$ e nos pacientes do grupo II foi de $x \pm DP = 4,10 \pm 1,51L$. Não houve diferença estatisticamente significativa para o FIF50 entre os pacientes do grupo I e os pacientes do grupo II ($t = 0,05$ $p = 0,960$).

**Tabela 5 – Características funcionais dos pacientes do grupo I (n=20)
e do grupo II (n=44)**

	Grupo I	Grupo II	p – valor
CVF (L; $\bar{x} \pm DP$)	3,47 \pm 0,89	3,41 \pm 0,92	0,813
CVF %previsto($\bar{x} \pm DP$)	108,45 \pm 17,45	102,13 \pm 112,96	0,111
VEF1 (L; $\bar{x} \pm DP$)	2,79 \pm 0,75	2,80 \pm 0,83	0,914
VEF1 %previsto ($\bar{x} \pm DP$)	103,45 \pm 18,17	97,55 \pm 15,33	0,183
VEF1/CVF (%; $\bar{x} \pm DP$)	80,70 \pm 7,15	81,66 \pm 6,10	0,583
VEF1/CVF %previsto ($\bar{x} \pm DP$)	96,13 \pm 9,67	96,47 \pm 6,63	0,869
FIF 50 (L/s; $\bar{x} \pm DP$)	4,12 \pm 1,39	4,10 \pm 1,51	0,960

GI = Placebo

GII = Corticosteróide

Teste t - Student

A média da DP20 metacolina (DP20Mch) nos pacientes do grupo I foi semelhante ($\bar{x} \pm DP = 4,56 \pm 3,73$ mg) à média da DP20 metacolina nos pacientes do grupo II ($\bar{x} \pm DP = 5,35 \pm 3,24$ mg). Não houve diferença estatisticamente significativa para a DP20 metacolina entre os pacientes do grupo I e os pacientes do grupo II ($t = - 1,75$ $p = 0,556$).

A média da DP25 metacolina (DP25Mch) nos pacientes do grupo I foi semelhante ($\bar{x} \pm DP = 7,76 \pm 0,75$ mg) à média da DP25 metacolina nos pacientes do grupo II ($\bar{x} \pm DP = 7,20 \pm 2,17$ mg). Não houve diferença estatisticamente significativa para a DP25 metacolina entre os pacientes do grupo I e os pacientes do grupo II ($t = - 0,293$ $p = 0,770$).

A mediana da DP20 adenosina (DP20AD) nos pacientes do grupo I não foi semelhante {Md e variação = 800mg (25-800)} à mediana da DP20 adenosina nos pacientes do grupo II {Md e variação = 431mg (25-800)}. Houve diferença estatisticamente significativa para a DP20 adenosina entre os pacientes do grupo I e os pacientes do grupo II ($t = -2,33$ $p = 0,019$).

A mediana da DP25 adenosina (DP25AD) nos pacientes do grupo I foi semelhante {Md e variação = 800mg (57-800)} à mediana da DP25 adenosina nos pacientes do grupo II {Md e variação = 800mg (28-800)}. Não houve diferença estatisticamente significativa para a DP25 adenosina entre os pacientes do grupo I e os pacientes do grupo II ($t = -1,85$ $p = 0,640$).

Tabela 6 – Características dos testes de broncoprovocação dos pacientes do grupo I (n=20) e do grupo II (n=44)

	Grupo I	Grupo II	p – valor
DP20 McH (mg; $x \pm DP$)	4,56 \pm 3,73	5,35 \pm 3,24	0,556
DP25 McH (mg; $x \pm DP$)	7,76 \pm 0,75	7,20 \pm 2,17	0,770
DP20 AD (mg; Md e variação)	800 (25-800)	434 (25-800)	0,019 *
DP25 AD (mg; Md e variação)	800 (57-800)	800 (28-800)	0,64

GI = Placebo
GII = Corticosteróide

Teste de Mann-Whitney
(*) Valor significativa
Md = Mediana

Portanto, para as variáveis funcionais (CVF, CVF prevista, CVF% prevista, VEF1, VEF1 prevista, VEF1% previsto, VEF1/CVF, VEF1/CVF prevista, VEF1/CVF% previsto, FIF50%, DP20McH, DP25McH, DP20AD e DP25AD) verificamos que elas apresentavam distribuição normal para ambos os grupos e o teste t-Student para estas variáveis não mostrou

significância. A única variável com diferenças significativas entre os dois grupos foi a DP20AD.

4.4 Questionário respiratório modificado nos Grupos I e II

O questionário respiratório modificado constava de oitenta e três perguntas e foi dividido para a análise em grupos de perguntas : dados gerais (vinte e uma perguntas), antecedentes (dezoito perguntas), refluxo gastroesofágico (quatorze perguntas), broncoespasmo (doze perguntas), vias aéreas superiores (dezoito perguntas) e vício (quatro perguntas). Os resultados do questionário são mostrados nas Tabelas 7, 8 e 9

Tabela 7- Respostas ao questionário respiratório para antecedentes dos pacientes do grupo I (n=20) e do grupo II (n=44)

Pergunta	Resposta	Grupo I		Grupo II		P-valor
Pneumonia?	Não	10	50%	30	68%	0,178
	Sim	10	50%	14	32%	
Tuberculose?	Não	19	95%	43	98%	0,531
	Sim	1	5%	1	2%	
Tem cicatriz no pulmão?	Não	20	100%	44	100%	N/A
	Sim	0	0%	0	0%	
Começou com resfriado?	Não	20	100%	44	100%	N/A
	Sim	0	0%	0	0%	
Doença cardíaca?	Não	18	90%	37	86%	0,708
	Sim	2	10%	7	16%	
Usa remédio para o coração?	Não	18	90%	38	86%	1
	Sim	2	10%	6	14%	
Pressão alta?	Não	11	55%	30	68%	0,401
	Sim	9	45%	14	32%	
Usa remédio para HAS?	Não	12	60%	32	73%	0,386
	Sim	8	40%	12	27%	
Cirurgia de adenóides, pólipos nasais?	Não	20	100%	44	100%	N/A
	Sim	0	0%	0	0%	
Cirurgia de amígdalas?	Não	20	100%	44	100%	N/A
	Sim	0	0%	0	0%	
Problemas nos olhos?	Não	20	100%	43	98%	1
	Sim	0	0%	1	2%	
Esta usando algum colírio ultimamente?	Não	20	100%	43	98%	1
	Sim	0	0%	1	2%	
Já teve problema de estômago?	Não	12	60%	32	73%	0,386
	Sim	8	40%	12	28%	
Azia, Gastura, queimor no peito, dor no peito?	Não	16	80%	37	84%	0,728
	Sim	4	20%	7	16%	
Usa remédio para o estômago?	Não	20	100%	41	93%	0,546
	Sim	0	0%	3	7%	
Gosto amargo na boca ao acordar?	Não	20	100%	41	93%	0,546
	Sim	0	0%	3	7%	
Azia seguida de tosse?	Não	20	100%	42	95%	1
	Sim	0	0%	2	5%	
Regurgitação?	Não	20	100%	43	98%	1
	Sim	0	0%	1	2%	
Rouquidão matinal ao acordar?	Não	20	100%	44	100%	N/A
	Sim	0	0%	0	0%	
Salivação excessiva?	Não	20	100%	43	98%	1
	Sim	0	0%	1	2%	
Mau hálito freqüente?	Não	20	100%	43	98%	1
	Sim	0	0%	1	2%	
Azia após refeição, dor para engolir?	Não	19	95%	44	100%	0,313
	Sim	1	5%	0	0%	

GI = Placebo

GII = Corticosteróide

Teste exato de Fisher

Tabela 8 – Respostas ao questionário respiratório para broncoespasmo dos pacientes do grupo I (n=20) e do grupo II (n=44)

Pergunta	Resposta	Grupo I		Grupo II		p - valor *
Chiado no peito?	Não	10	50%	26	59%	0,59
	Sim	10	50%	18	41%	
Quando resfriado ou gripado?	Não	11	55%	29	34%	0,419
	Sim	9	45%	15	66%	
Às vezes sem estar resfriado ou gripado?	Não	20	100%	41	93%	0,546
	Sim	0	0%	3	7%	
Ataques de chiado com falta de ar?	Não	19	95%	43	98%	0,531
	Sim	1	5%	1	2%	
Tem tosse/chiado/falta de ar após correr ou andar depressa?	Não	12	60%	25	57%	1
	Sim	8	40%	19	43%	
Em lugares com fumaça ou com cheiro de cigarro?	Não	7	35%	22	50%	0,293
	Sim	13	65%	22	50%	
Ao acordar pela manhã sente o peito fechado?	Não	18	90%	32	73%	0,193
	Sim	2	10%	12	27%	
Tosse/chiado/falta de ar com riso, frio, poeira, mofo, etc?	Não	9	45%	21	48%	1
	Sim	11	55%	23	52%	
Tosse/chiado/falta de ar com produtos químicos e material de limpeza?	Não	10	50%	23	52%	1
	Sim	10	50%	21	48%	

GI = Placebo

GII = Corticosteróide

Teste exato de Fisher

Tabela 9 – Respostas ao questionário respiratório para as vias aéreas superiores dos pacientes do grupo I (n=20) e do grupo II (n=44)

Pergunta	Resposta	Grupo I		Grupo II		P-valor
DRIP - Você percebe secreções descendo do nariz para garganta?	Não	20	100%	44	100%	N/A
	Sim	0	0%	0	0%	
FARINGITE – Dor, queimação, secura ou coceira na garganta?	Não	15	75%	28	64%	0,407
	Sim	5	25%	16	36%	
LARINGITE - Rouquidão, estridor de vez em quando ou sufocação na garganta?	Não	16	80%	33	75%	0,759
	Sim	4	20%	11	25%	
SINUSITE – Corrimento nasal purulento e/ou dor sobre a face?	Não	19	95%	44	100%	0,313
	Sim	1	5%	0	0%	
Tosse após resfriado?	Não	19	95%	41	93%	1
	Sim	1	5%	3	7%	
Tem secreção faríngea?	Não	20	100%	42	95%	1
	Sim	0	0%	2	5%	
RINITE – Espirra muito?	Não	15	75%	29	66%	0,568
	Sim	5	25%	15	34%	
Quando se expõe a poeira?	Não	14	70%	34	77%	0,547
	Sim	6	30%	10	23%	
O nariz é freqüentemente obstruído?	Não	20	100%	43	98%	1
	Sim	0	0%	1	2%	
Tem prurido nasal ou nos olhos?	Não	17	85%	38	86%	1
	Sim	3	15%	6	14%	
Tem coriza aquosa?	Não	20	100%	43	98%	1
	Sim	0	0%	1	2%	
Tem obstrução nasal quase todas as noites, dificultando o sono?	Não	20	100%	44	100%	N/A
	Sim	0	0%	0	0%	
Acorda com a boca aberta?	Não	18	90%	37	84%	0,708
	Sim	2	10%	7	16%	
Baba no travesseiro?	Não	18	90%	37	84%	0,706
	Sim	2	10%	7	16%	
Tranca o nariz e tem voz anasalada?	Não	20	100%	42	95%	1
	Sim	0	0%	2	5%	
Dorme com a boca aberta?	Não	18	90%	35	79%	0,476
	Sim	2	10%	9	21%	
Ronca ou falam que você ronca?	Não	15	75%	32	73%	1
	Sim	5	25%	12	27%	

GI = Placebo GII = Corticosteróide

Teste exato de Fisher

O questionário respiratório modificado revelou que nenhuma pergunta apresentou significância estatística, independentemente do grupo de perguntas ou do grupo de pacientes analisado.

4.5 Testes de Broncoprovocação nos Grupos I e II

O teste de broncoprovocação com metacolina (TBP-M) para o grupo I (placebo) foi positivo em dez pacientes (50%) e negativo em dez pacientes (50%). No grupo II (corticosteróide) o TBP-M foi positivo em vinte e dois pacientes (50%) e negativo em vinte e dois pacientes (50%). O teste exato de Fisher não mostrou diferenças significativas ($p = 1,00$) entre os dois grupos (Tabela 10).

O teste de broncoprovocação com adenosina (TBP-A) no grupo I foi positivo em nove pacientes (45%) e negativo em onze pacientes (55%). No grupo II o TBP-A foi positivo em vinte e dois pacientes (50%) e negativo em vinte e dois pacientes (50%). O teste exato de Fisher não mostrou diferenças significativas ($p = 0,791$) entre os dois grupos (Tabela 10).

A hiperresponsividade extratorácica com metacolina (HRET-M) no grupo I foi positiva em um paciente (5%) e negativa em dezenove pacientes (95%). A HRET-M no grupo II foi positiva em cinco pacientes (11%) e negativa em trinta e nove pacientes (89%). O teste exato de Fisher não mostrou diferenças significativas ($p = 0,659$) entre os dois grupos (Tabela 10).

A hiperresponsividade extratorácica com adenosina (HRET-A) no grupo I foi positiva em dois pacientes (10%) e negativa em dezoito pacientes (90%). A HRET-A no grupo II foi positiva em quatro pacientes (9%) e negativa em quarenta pacientes (91%). O teste exato de Fisher não mostrou diferenças significativas ($p = 1,00$) entre os dois grupos (Tabela 10).

Tabela 10 – Resultado dos teste de broncoprovocação e teste cutâneo dos pacientes do grupo I (n=20) e do grupo II (n=44)

Teste	Resultado	Grupo I		Grupo II		p-valor
TBP-M Broncoprovocação com metacolina	Negativo	10	50%	22	50%	1
	Positivo	10	50%	22	50%	
TBP-A Broncoprovocação com adenosina	Negativo	11	55%	22	50%	0,791
	Positivo	09	45%	22	50%	
HRET-M Hiperresponsividade extratorácica com metacolina	Negativo	19	95%	39	89%	0,656
	Positivo	01	05%	05	11%	
HRET-A Hiperresponsividade extratorácica com adenosina	Negativo	18	90%	40	91%	1
	Positivo	02	10%	04	09%	
PT Teste cutâneo	Negativo	11	55%	22	50%	0,791
	Positivo	09	45%	22	50%	

GI = Placebo

GII = Corticosteróide

Teste exato de Fisher

4.6 Teste cutâneo nos Grupos I e II

O teste cutâneo no grupo I foi positivo em onze pacientes (55%) e negativo em nove pacientes (45%). O teste cutâneo no grupo II foi positivo em vinte e dois pacientes (50%) e negativo em vinte e dois pacientes (50%). O teste exato de Fisher não mostrou diferenças significativas ($p = 0,791$) entre os dois grupos (Tabela 10).

4.7 Pacientes respondedores e não respondedores

Após a análise dos dados dos grupos I e II observamos que para a grande maioria das variáveis não houve diferenças estatísticas entre estes grupos, demonstrando que a aleatorização realizada foi adequada.

Utilizamos os dois diários de sintomas para definir uma resposta ao tratamento superior àquela obtida no tratamento com placebo; diversos autores em estudos prévios⁽¹²⁹⁻¹³⁰⁾ consideraram resposta como 50% de melhora em um diário sem a necessidade de atingir a cessação completa da tosse.

Utilizamos critérios com maior rigor para a continuidade de nosso estudo, ou seja, determinamos como resposta ao tratamento melhora mínima de 70% nos dois diários de sintomas após duas semanas iniciais do uso da medicação podendo chegar até a cessação completa da tosse.

Nos vinte pacientes que utilizaram placebo houve cessação completa da tosse em apenas três indivíduos (15%) e dezessete pacientes (85%) continuaram a apresentar tosse.

Baseados em nosso critério os pacientes do grupo II (corticosteróide) foram divididos em não respondedores, ou seja, sem melhora da tosse (grupo III) e respondedores, onde houve desaparecimento do sintoma ou melhora dos diários de sintomas (grupo IV).

Com esta divisão, dos quarenta e quatro pacientes do grupo II tratados com corticosteróide inalatório, oito pacientes (18%) foram alocados para o grupo III e trinta e seis pacientes (82%) foram alocados para o grupo IV.

4.8 Dados antropométricos e funcionais nos Grupos III e IV

Para as variáveis funcionais (CVF, CVF% prevista, VEF1, VEF1% previsto, VEF1/CVF, VEF1/CVF% previsto, FIF50%, DP25McH e DP25AD) verificamos que elas apresentavam distribuição normal para ambos os grupos e o teste t Student e Mann-Whitney para estas variáveis não mostrou significância para a maioria destas variáveis.

Os dados gerais foram novamente analisados; houve diferenças estatisticamente significantes entre os grupos III e IV para as perguntas sobre a duração da tosse em meses ($p < 0,032$), para o uso de medicamentos nas últimas semanas ou meses ($p < 0,001$), para a DP20McH ($p < 0,0001$) e para a DP20AD ($p < 0,0001$)(Tabelas 11, 12, 13, 14 e 15).

Tabela 11 – Características clínicas e demográficas dos pacientes do grupo III (n=8) e grupo IV (n=36)

	Grupo III	Grupo IV	p valor
Idade (anos; $x \pm DP$)	48 \pm 13	46 \pm 18	0,837 [§]
Altura (cm; $x \pm DP$)	165 \pm 13	160 \pm 8	0,244 [§]
Peso (kg; $x \pm DP$)	72 \pm 18	64 \pm 14	0,223 [§]
Duração da tosse (semanas; Md e variação)	15 (8-28)	23 (8-540)	0,051 ^{§§}
Duração da tosse (meses; Md e variação)	3,5 (2-7)	5,5 (2-135)	0,032 ^{§§ *}

GIII = não respondedores
GIV = respondedores

(§) Teste t-Student
(§§) Teste Mann-Whitney
(*) Valor significante
Md = Mediana

Tabela 12 – Características clínicas dos pacientes do grupo III (n=8) e grupo IV (n=36)

Pergunta	Resposta	Grupo III		Grupo IV		p-valor
Sexo	F	3	37%	23	64%	0,240
	M	5	63%	13	36%	
Medicamentos nas últimas 24 horas?	Não	8	100%	33	92%	1
	Sim	0	0%	3	8%	
Medicamentos nas últimas semanas ou meses?	Não	8	100%	12	33%	0,001 *
	Sim	0	0%	24	67%	
Ingestão de refrigerantes Café, chá, nas últimas 12h?	Não	8	100%	36	100%	N/A
	Sim	0	0%	0	0%	
Infecção respiratória	Não	8	100%	36	100%	N/A
	Sim	0	0%	0	0%	
Expectoração?	Não	7	88%	35	97%	0,334
	Sim	1	12%	1	3%	

GIII = não respondedores
GIV = respondedores

Teste exato de Fisher
(*) Valor significativo

Tabela 13 – Tabagismo nos pacientes do grupo III (n=8) e grupo IV (n=36)

Pergunta	Grupo III		Grupo IV		p - valor
Fumou?	Sim	(6) 75%	(23) 64%		0,637§
	Não	(2) 25%	(13) 36%		
Quantos por dia? (Md e variação)	20		20 (10-20)		0,975§§
Deixou há? (meses; Md e variação)	228 (132-324)		108 (12-360)		0,101§§
Total de anos/maço? (Md e variação)	20 (15-25)		10 (3-30)		0,435§§

GIII = não respondedores
GIV = respondedores

(§) Teste t-Student
(§§) Teste Mann-Whitney
Md = Mediana

Tabela 14 – Características funcionais dos pacientes do grupo III (n=8) e do grupo IV (n=36)

	Grupo III	Grupo IV	p – valor
CVF (L; $\bar{x} \pm DP$)	3,79 \pm 0,120	3,33 \pm 0,85	0,198
CVF %previsto ($\bar{x} \pm DP$)	97,44 \pm 16,25	103,17 \pm 2,14	0,263
VEF1 (L; $\bar{x} \pm DP$)	3,17 \pm 1,06	2,73 \pm 0,76	0,178
VEF1 %previsto ($\bar{x} \pm DP$)	97,01 \pm 17,17	97,67 \pm 15,15	0,914
VEF1/CVF (%; $\bar{x} \pm DP$)	83,38 \pm 8,03	81,28 \pm 5,65	0,385
VEF1/CVF %previsto ($\bar{x} \pm DP$)	99,35 \pm 8,26	95,83 \pm 6,17	0,177
FIF 50 (L/s; $\bar{x} \pm DP$)	4,29 \pm 1,52	4,06 \pm 1,53	0,703

GIII = não respondedores

GIV = respondedores

Teste t-Student

Tabela 15 – Características dos testes de broncoprovocação dos pacientes do grupo III (n=8) e do grupo IV (n=36)

	Grupo III	Grupo IV	p – valor
DP20 McH (mg; $\bar{x} \pm DP$)	7,28 \pm 2,01	4,92 \pm 3,32	0,0001*
DP25 McH (mg; $\bar{x} \pm DP$)	7,93 \pm 0,18	6,92 \pm 2,51	0,301
DP20 AD (mg; Md e variação)	800 (62-800)	39,5 (25-800)	0,0001*
DP25 AD (mg; Md e variação)	800	800 (28-800)	N/A

GIII = não respondedores

GIV = respondedores

Teste exato de Fisher
(*)Valor significante
Md = Mediana

4.9 Questionário respiratório modificado nos Grupos III e IV

O questionário respiratório modificado revelou que os pacientes do grupo III responderam afirmativamente de modo mais freqüente às seguintes questões relacionadas com broncoespasmo:

Broncoespasmo:

- ao acordar pela manhã sente o peito fechado (37% x 25%)

Este questionário revelou que os pacientes do grupo IV responderam afirmativamente de modo mais freqüente às seguintes questões relacionadas com broncoespasmo:

Broncoespasmo:

- chiado no peito (44% x 25%)
- chiado no peito quando resfriado ou gripado (36% x 25%)
- chiado no peito sem estar resfriado ou gripado (36% x 25%)
- tosse após correr ou andar depressa (47% x 25%)
- tosse com riso, frio, poeira, mofo, cheiros fortes (56% x 37%)
- tosse com produtos químico e material de limpeza (50% x 37%)

Foi utilizado o teste exato de Fisher para comparar a frequência das variáveis. Foi verificado que nenhuma pergunta apresentou significância estatística independentemente do grupo de perguntas ou do grupo de pacientes analisado.

Diferentemente da literatura onde ocorre uma relação entre perguntas relacionadas com broncoespasmo e resposta ao tratamento, isto não ocorreu em nosso estudo, apesar de apresentarem frequência maior no grupo IV .

Tabela 16 – Resposta ao questionário respiratório para antecedentes dos pacientes do grupo III (n=8) e do grupo IV (n=36)

Pergunta	Resposta	Grupo III	Grupo IV	p-valor
Pneumonia?	Não	7	88%	0,402
	Sim	1	12%	
Tuberculose?	Não	8	100%	1
	Sim	0	0%	
Tem cicatriz no pulmão?	Não	8	100%	N/A
	Sim	0	0%	
Começou com resfriado?	Não	8	100%	N/A
	Sim	0	0%	
Doença cardíaca?	Não	5	63%	0,100
	Sim	3	37%	
Usa remédio para o coração?	Não	6	75%	0,297
	Sim	2	25%	
Pressão alta?	Não	6	75%	1
	Sim	2	25%	
Usa remédio para HAS?	Não	6	75%	1
	Sim	2	25%	
Cirurgia de adenóides, pólipos nasais?	Não	8	100%	N/A
	Sim	0	0%	
Cirurgia de amígdalas?	Não	8	100%	N/A
	Sim	0	0%	
Problemas nos olhos?	Não	7	88%	0,182
	Sim	1	12%	
Esta usando algum colírio ultimamente?	Não	7	88%	0,182
	Sim	1	12%	
Já teve problema de estômago?	Não	6	75%	1,000
	Sim	2	25%	
Azia, Gastura, queimor no peito, dor no peito?	Não	6	75%	0,593
	Sim	2	25%	
Usa remédio para o estômago?	Não	8	100%	1
	Sim	0	0%	
Gosto amargo na boca ao acordar?	Não	7	88%	0,461
	Sim	1	12%	
Azia seguida de tosse?	Não	7	88%	0,334
	Sim	1	12%	
Regurgitação?	Não	8	100%	N/A
	Sim	0	0%	
Rouquidão matinal ao acordar?	Não	8	100%	N/A
	Sim	0	0%	
Salivação excessiva?	Não	8	100%	1
	Sim	0	0%	
Mau hálito freqüente?	Não	8	100%	1
	Sim	0	0%	
Azia após refeição, dor para engolir?	Não	8	100%	N/A
	Sim	0	0%	

GIII = não respondedores
GIV = respondedores

Teste exato de Fisher

Tabela 17 – Respostas ao questionário para broncoespasmo dos pacientes do grupo III (n=8) e do grupo IV (n=36)

Pergunta	Resposta	Grupo III		Grupo IV		P-valor
Chiado no peito?	Não	6	75%	20	56%	0,439
	Sim	2	25%	16	44%	
Quando resfriado ou gripado?	Não	6	75%	23	64%	0,695
	Sim	2	25%	13	36%	
Às vezes sem estar resfriado ou gripado?	Não	8	100%	33	92%	1
	Sim	0	0%	3	8%	
Ataques de chiado com falta de ar?	Não	8	100%	35	97%	1
	Sim	0	0%	1	3%	
Tem tosse/chiado/falta de ar após correr ou andar depressa?	Não	6	75%	19	53%	0,433
	Sim	2	25%	17	47%	
Em lugares com fumaça ou com cheiro de cigarro?	Não	4	50%	18	50%	1
	Sim	4	50%	18	50%	
Ao acordar pela manhã sente o peito fechado?	Não	5	63%	27	75%	0,663
	Sim	3	37%	9	25%	
Tosse/chiado/falta de ar com riso, frio, poeira, mofo, etc?	Não	5	63%	16	44%	0,448
	Sim	3	37%	20	56%	
Tosse/chiado/falta de ar com produtos químicos e material de limpeza?	Não	5	63%	18	50%	0,701
	Sim	3	37%	18	50%	

GIII = não respondedores

GIV = respondedores

Teste exato de Fisher

Tabela 18 – Respostas ao questionário respiratório para vias aéreas superiores dos pacientes do grupo III (n=8) e do grupo IV (n=36)

Pergunta	Resposta	Grupo III		Grupo IV		P-valor
DRIP – Percebe secreções descendo do nariz para garganta?	Não	8	100%	36	100%	N/A
	Sim	0	0%	0	0%	
FARINGITE – Dor, queimação, secreta ou coceira na garganta?	Não	4	50%	24	67%	0,434
	Sim	4	50%	12	33%	
LARINGITE – Rouquidão, estridor de vez em quando ou sufocação na garganta?	Não	5	63%	28	78%	0,391
	Sim	3	37%	8	22%	
SINUSITE – Corrimento nasal purulento e/ou dor sobre a face?	Não	8	100%	36	100%	N/A
	Sim	0	0%	0	0%	
Tosse após resfriado?	Não	7	88%	34	94%	0,461
	Sim	1	12%	2	6%	
Tem secreção faríngea?	Não	8	100%	34	94%	1
	Sim	0	0%	2	6%	
RINITE – Espirra muito?	Não	6	75%	23	64%	0,695
	Sim	2	25%	13	36%	
Quando se expõe a poeira?	Não	6	75%	28	78%	1
	Sim	2	25%	8	22%	
O nariz é freqüentemente obstruído?	Não	8	100%	35	97%	1
	Sim	0	0%	1	3%	
Tem prurido nasal ou nos olhos?	Não	7	88%	31	86%	1
	Sim	1	12%	5	14%	
Tem coriza aquosa?	Não	8	100%	35	97%	1
	Sim	0	0%	1	3%	
Tem obstrução nasal quase todas as noites, dificultando o sono?	Não	8	100%	36	100%	N/A
	Sim	0	0%	0	0%	
Acorda com a boca aberta?	Não	6	75%	31	86%	0,593
	Sim	2	25%	5	14%	
Baba no travesseiro?	Não	6	75%	31	86%	0,593
	Sim	2	25%	5	14%	
Tranca o nariz e tem voz anasalada?	Não	6	75%	36	100%	0,672
	Sim	2	25%	0	0%	
Dorme com a boca aberta?	Não	6	75%	29	80%	0,659
	Sim	2	25%	7	20%	
Ronca ou falam que você ronca?	Não	6	75%	26	72%	1
	Sim	2	25%	10	28%	

GIII= não respondedores GIV= respondedores

Teste exato de Fisher

4.10 Exame Físico e Radiológico nos Grupos III e IV

O estudo dos radiogramas de tórax e dos seios da face mostrou-se normal em todos os sessenta e quatro pacientes após análise feita por dois pneumologistas. O exame físico para todos estes pacientes foi considerado normal durante a fase de inclusão.

4.11 Testes de Broncoprovocação nos Grupos III e IV

O TBP-M para o grupo III foi positivo em um paciente (12%) e negativo em sete pacientes (88%). No grupo IV o TBP-M foi positivo em vinte e um pacientes (58%) e negativo em quinze pacientes (42%). O teste exato de Fisher foi significativo ($p = 0,046$) para estes dois grupos (Tabela 19). O TBP-A no grupo III foi positivo em um paciente (12%) e negativo em sete pacientes (88%). No grupo IV o TBP-A foi positivo em vinte e um pacientes (58%) e negativo em quinze pacientes (42%). O teste exato de Fisher foi significativo ($p = 0,046$) para estes dois grupos (Tabela 19).

Para o TBP-M a sensibilidade foi de 58% e a especificidade foi de 88%. O valor preditivo negativo foi de 32% e o valor preditivo positivo foi de 95%. Para o TBP-A a sensibilidade foi de 58% e a especificidade foi de 88%. O valor preditivo negativo foi de 32% e o valor preditivo positivo foi de 95% (Tabela 20).

Quando comparamos a positividade para o TBP-M ($n = 21$) e o TBP-A ($n = 21$) para os pacientes do grupo IV através do teste de McNemar demonstramos uma concordância excelente ($p < 0,0001$) entre estes dois testes de broncoprovocação .

A hiperresponsividade extratorácica com metacolina (HRET-M) no grupo III foi positiva em um paciente (12%) e negativa em sete pacientes (88%). A HRET-M no grupo IV foi positiva em quatro pacientes (11%) e negativa em trinta e dois pacientes (89%). O teste exato de Fisher não mostrou diferenças significativas ($p = 1,00$) entre os dois grupos (Tabela 19).

A hiperresponsividade extratorácica com adenosina (HRET-A) no grupo III foi negativa nos oito pacientes (100%). A HRET-A no grupo IV foi positiva em quatro pacientes (11%) e negativa em trinta e dois pacientes (89%). O teste exato de Fisher não mostrou diferenças significativas ($p = 1,00$) entre os dois grupos (Tabela 19).

No grupo III ocorreu a positividade ao mesmo tempo de TBP-M e TBP-A em um paciente. Não houve a positividade nestes pacientes de nenhuma outra associação entre os demais testes de broncoprovocação (Tabela 21).

No grupo IV ocorreu a positividade ao mesmo tempo de TBP-M e TBP-A em dezenove pacientes. Ocorreu a positividade ao mesmo tempo de HRET-M e HRET-A em apenas dois pacientes. Ocorreu a positividade de TBP-M e HRET-M em três pacientes e TBP-A e HRET-A em três pacientes. Houve a positividade de TBP-M, HRET-M e TBP-A em três pacientes. Em dois pacientes ocorreu a positividade ao mesmo tempo de TBP-M, HRET-M, TBP-A e HRET-A e por fim em três pacientes ocorreu a positividade de TBP-M, TBP-A e HRET-A. Estes resultados estão descritos na Tabela 21. Portanto houve diferenças estatisticamente significantes entre o grupo III e o grupo IV para a positividade dos TBP-M ($p < 0,046$) e TBP-A ($p < 0,046$).

As diversas perguntas do questionário respiratório quando comparadas com os dois testes de broncoprovocação não demonstraram nenhuma correlação entre estas perguntas e a positividade destes testes através do teste de Kruskal-Wallis.

Tabela 19 – Resultado dos teste de broncoprovocação e teste cutâneo dos pacientes do grupo III (n=8) e do grupo IV (n=36)

Teste	Resultado	Grupo III	Grupo IV	p-valor
TBP- M Broncoprovocação Com metacolina	Negativo	7 88%	15 42%	0,046*
	Positivo	1 12%	21 58%	
TBP-A Broncoprovocação Com adenosina	Negativo	7 88%	15 42%	0,046*
	Positivo	1 12%	21 58%	
HRET-M Hiperresponsividade extratorácica com metacolina	Negativo	7 88%	32 89%	1
	Positivo	1 12%	4 11%	
HRET-A Hiperresponsividade extratorácica com adenosina	Negativo	8 100%	32 89%	1
	Positivo	0 0%	4 11%	
PT teste cutâneo	Negativo	2 25%	20 56%	0,240
	Positivo	6 75%	16 44%	

GIII = não respondedores
GIV = respondedores

Teste exato de Fisher
(*)Valor significante

Tabela 20 – Valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo negativo e positivo para a hiperresponsividade brônquica e extratorácica dos pacientes do grupo III (n=8) e do grupo IV (n=36)

Teste	Sensibilidade	Especificidade	Valor preditivo (-)	Valor preditivo (+)
TBP- M Broncoprovocação Com metacolina	58 %	88 %	32 %	95 %
TBP-A Broncoprovocação Com adenosina	58 %	88 %	32 %	95 %

GIII = não respondedores

GIV = respondedores

Tabela 21 – Descrição da hiperresponsividade brônquica e extratorácica com metacolina e adenosina dos pacientes do grupo III (n=8) e do grupo IV (n=36)

Teste	Grupo III	Grupo IV
TBP- M Broncoprovocação Com metacolina	1	21
TBP-A Broncoprovocação Com adenosina	1	21
HRET-M Hiperresponsividade extratorácica com metacolina	1	4
HRET-A Hiperresponsividade extratorácica com adenosina	0	4
TBP-M + TBP-A	1	19
HRET-M + HRET-A	0	2
TBP-M + HRET-M	0	3
TBP-A + HRET-A	0	3
TBP-M + HRET-M + TBP-A	0	3
TBP-M + HRET-M + TBP-A + HRET-A	0	2
TBP-M + TBP-A + HRET-A	0	3

GIII = não respondedores

GIV = respondedores

4.12 Testes cutâneos nos Grupos III e IV

Os testes cutâneos no grupo III foram positivos em seis pacientes (75%) e negativos em dois pacientes (25%). Os testes cutâneos no grupo IV foram positivos em dezesseis pacientes (44%) e negativos em vinte pacientes (56%). O teste exato de Fisher não mostrou diferenças significativas ($p = 0,240$) entre os dois grupos (Tabela 19).

4.13 Diário de Sintomas e Diário Analógico Visual nos Grupos III e IV

Todos os pacientes devolveram e preencheram de forma adequada o diário de sintomas e o diário analógico no período do estudo.

Quando foi comparado o período inicial e final deste diário de sintomas entre os grupos III e IV não houve diferença estatisticamente significativa para os dois grupos no período inicial (Teste exato de Fisher). (Figuras 1, 2, 3 e 4).

Para o diário analógico visual, quando este foi comparado em relação ao período inicial entre os grupos III e IV não houve diferença estatisticamente significativa para estes dois grupos (Teste exato de Fisher). (Figura 5).

Quando comparamos a qualidade da informação fornecida pelo diário de sintomas e o diário analógico visual entre os grupos III e IV não houve diferença estatisticamente significativa para estes dois diários tanto para o período inicial quanto para o período final (Teste de McNemar).

Frequência da Tosse

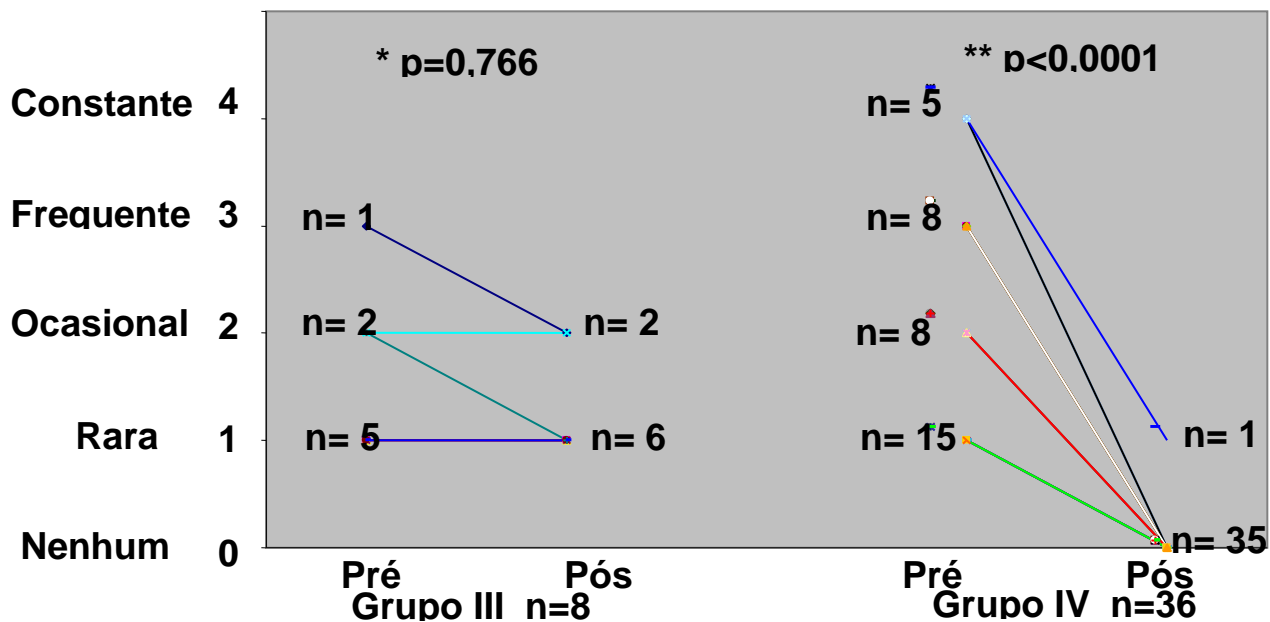


Figura 1 - Variação pré e pós tratamento nos grupos III e IV para frequência da tosse do Diário de Sintomas

Gravidade da Tosse

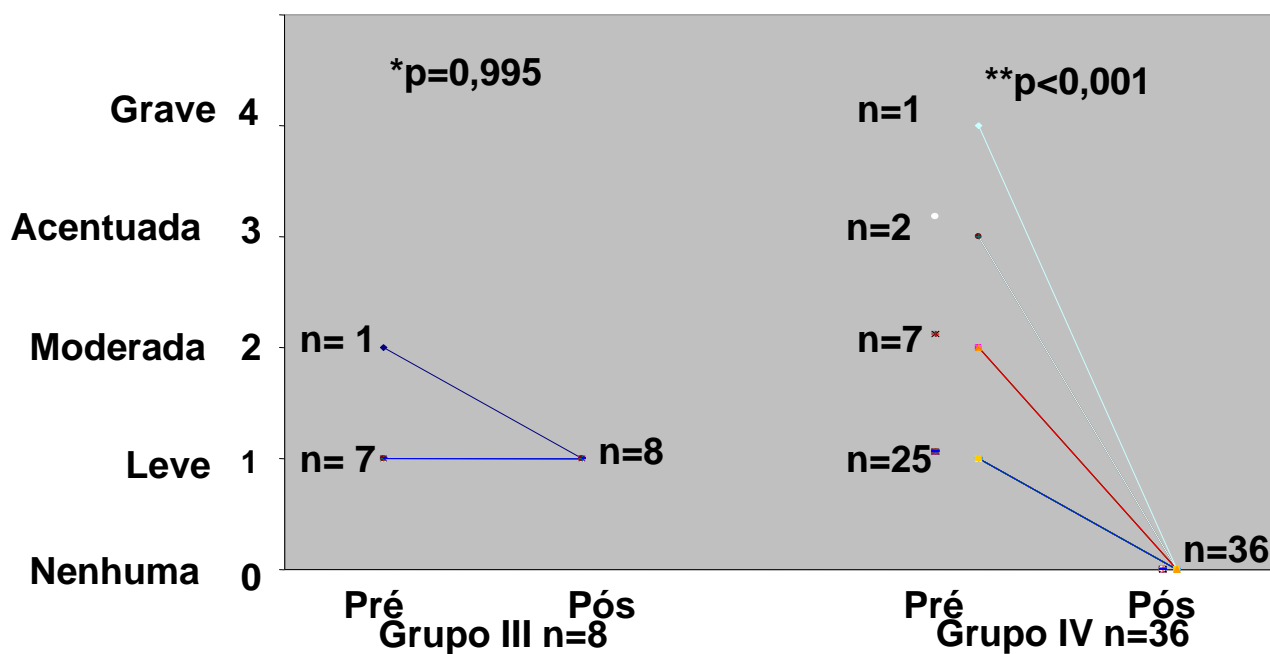


Figura 2 - Variação pré e pós tratamento nos grupos III e IV para gravidade da tosse do Diário de Sintomas

Momento da Tosse

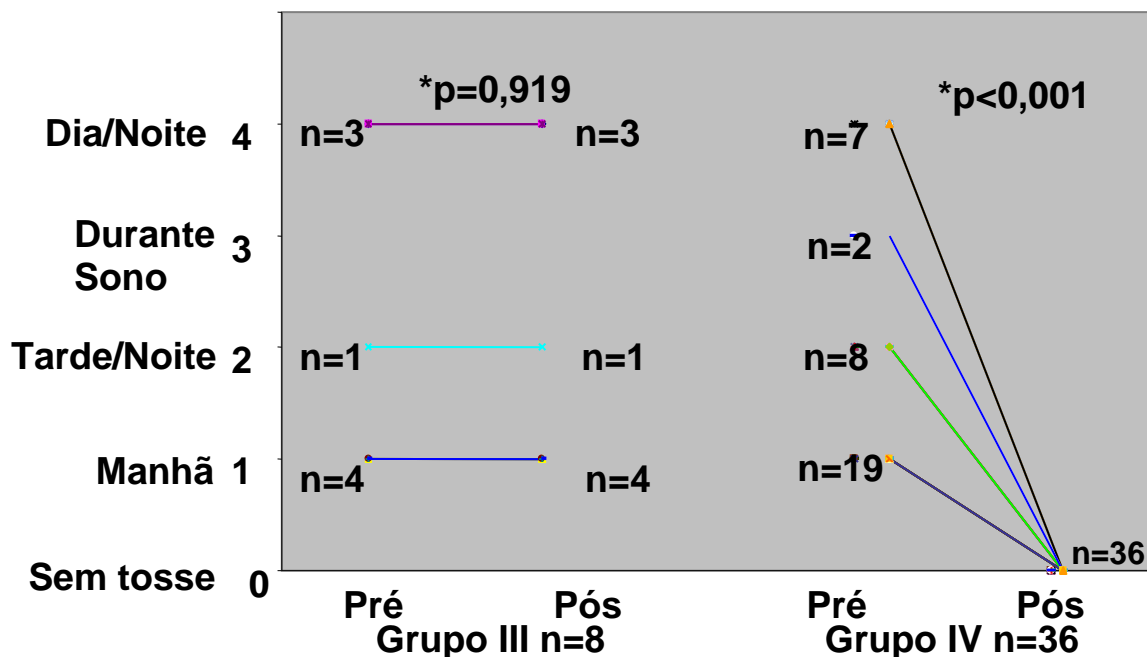


Figura 3 - Variação pré e pós tratamento dos grupos III e IV para o momento da tosse do Diário de Sintomas

Despertar Noturno

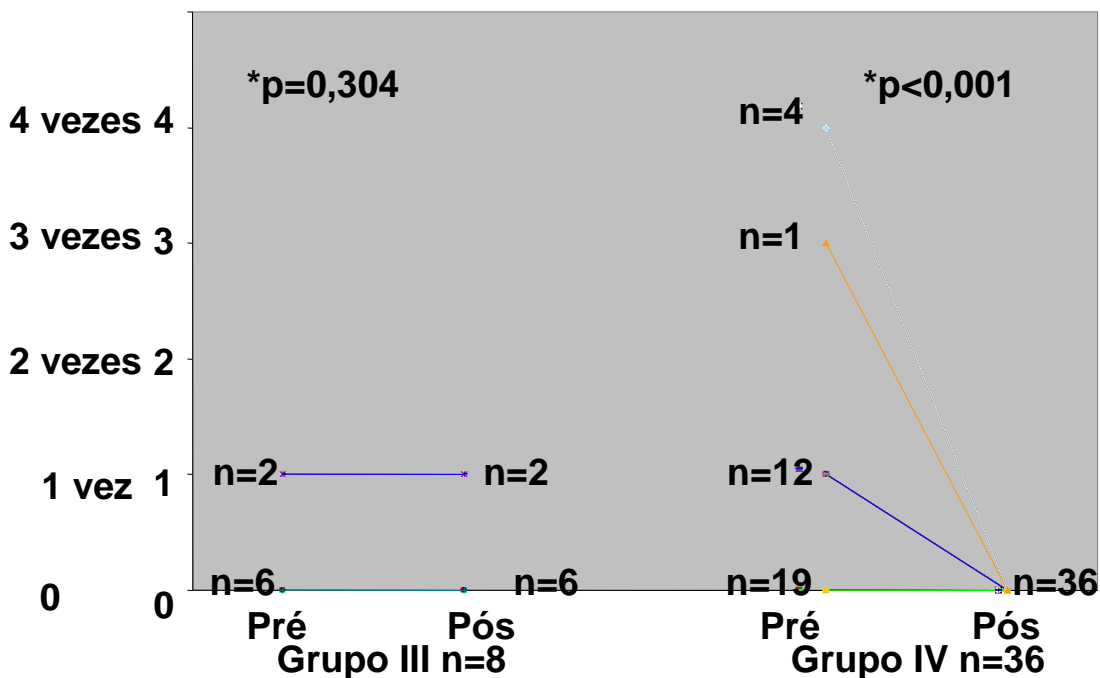


Figura 4 - Variação pré e pós tratamento dos grupos III e IV para o despertar noturno do diário de Sintomas

Melhora da Tosse

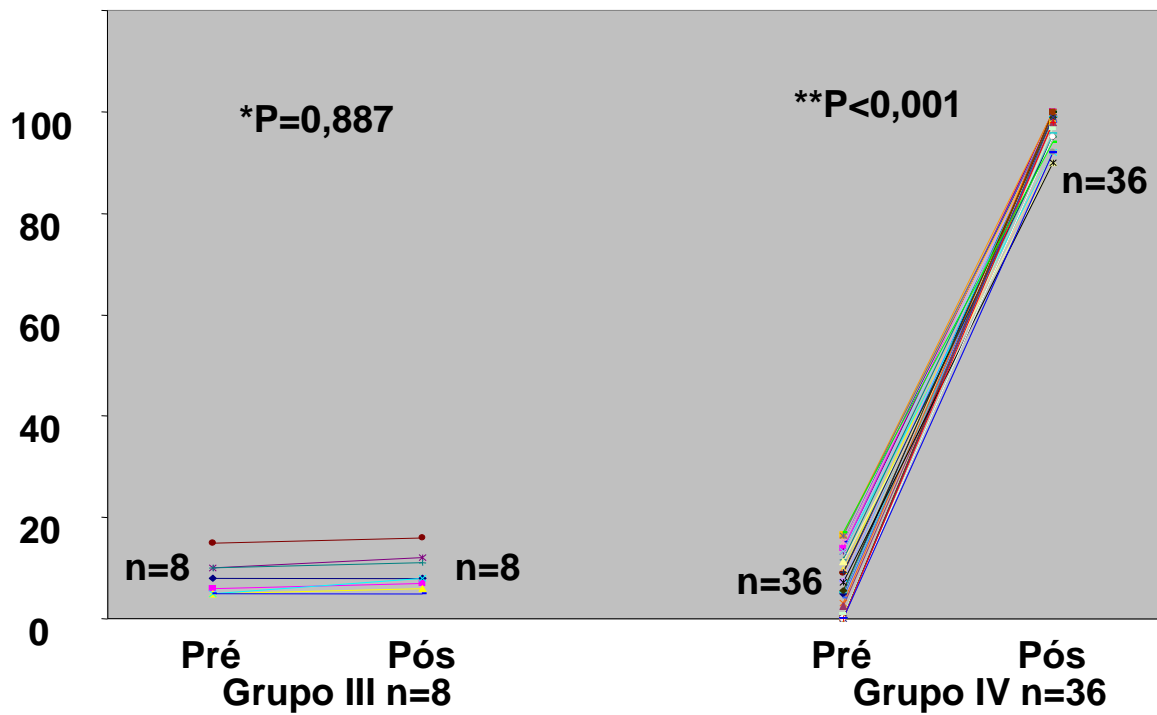


Figura 5 - Variação pré e pós tratamento nos grupos III e IV para o Diário Analógico Visual

4.14 Resposta ao tratamento nos Grupos III e IV

Portanto ao final das duas semanas de estudo todos os sessenta e quatro pacientes terminaram o período de acompanhamento. Dos quarenta e quatro pacientes que receberam tratamento com corticosteróide trinta e seis pacientes (82%) apresentaram resolução completa da tosse crônica e oito pacientes (18%) não melhoraram.

Dos trinta e seis pacientes do grupo IV, 21 pacientes apresentaram teste de broncoprovocação positivo e tiveram o diagnóstico de tosse variante de asma e 15 pacientes apresentaram TBP negativo e tiveram o diagnóstico de possível bronquite eosinofílica.

Os dezessete pacientes que receberam placebo e estes oito pacientes que não melhoraram com a medicação ativa foram acompanhados posteriormente e não fizeram parte da análise deste estudo.

Todas as perguntas do questionário respiratório quando comparadas com a resposta ao tratamento não demonstraram nenhuma correlação entre estas e a melhora do pacientes através do teste de exato de Fisher.

4.15 Avaliação após 1 ano

Após 1 ano conseguimos entrar em contato telefônico com quarenta e cinco pacientes sendo trinta e dois do grupo corticosteróide e treze do grupo placebo, sendo que todos responderam as quatro perguntas sobre a evolução de sua doença (Anexo IV).

Para o diagnóstico de asma o paciente deveria responder afirmativamente as 3 perguntas sobre a evolução da doença com o posterior aparecimento de asma.

Nos pacientes do grupo placebo (n=13) apenas três pacientes (23%) preencheram este critério e em dez pacientes (77%) não houve o desenvolvimento de asma.

Nos pacientes que receberam corticosteróide (n=32), treze pacientes (41%) responderam afirmativamente e dezenove paciente (59%) responderam negativamente.

Analisando apenas os pacientes do grupo III e do grupo IV, todos os pacientes do grupo III (n=4) responderam negativamente a este questionário (100%) e do grupo IV (n=28) nove pacientes (32%) responderam afirmativamente e dezenove pacientes (68%) responderam negativamente.

Quando analisamos os resultados dos testes de broncoprovocação e dos testes cutâneos nos pacientes considerados não asmáticos (n=33) e asmáticos (n=12) após um ano não houve diferença estatisticamente entre estes dois grupos (Tabela 22) para os exames iniciais destes indivíduos.

Tabela 22 – Resultado dos teste de broncoprovocação e teste cutâneo dos pacientes que desenvolveram asma após um ano (n=45)

Teste	Resultado	Não asmáticos (n=33)		Asmáticos (n=12)		p-valor
TBP- M Broncoprovocação com metacolina	Negativo	17	52%	4	33%	0,329
	Positivo	16	48%	8	67%	
TBP-A Broncoprovocação com adenosina	Negativo	19	58%	4	33%	0,189
	Positivo	14	42%	8	67%	
HRET-M Hiperresponsividade extratorácica com metacolina	Negativo	29	88%	11	92%	1
	Positivo	4	12%	1	8%	
HRET-A Hiperresponsividade extratorácica com adenosina	Negativo	29	88%	11	92%	1
	Positivo	4	12%	1	8%	
PT teste cutâneo	Negativo	20	61%	7	58%	0,937
	Positivo	13	39%	5	42%	

Teste exato de Fisher

Portanto ao final de um ano, doze pacientes (27%) do total de indivíduos contatados evoluíram com diagnóstico final de asma sendo que nove destes pacientes (75%) pertenciam ao grupo IV.

5. DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

Esta pesquisa foi realizada em adultos com tosse crônica sendo o modelo de estudo prospectivo, aleatorizado, duplo cego, placebo controlado e com grupos paralelos, com o objetivo de avaliar o valor preditivo de um questionário respiratório, de testes de broncoprovocação e de testes cutâneos para a resposta a tratamento com corticosteróide inalatório em pacientes com tosse crônica.

A asma é uma importante causa de morbidade e mortalidade estimando-se uma prevalência no Brasil de cerca de 20% das crianças⁽¹³⁴⁾. Anualmente ocorrem cerca de 350.000 internações por asma no Brasil, constituindo-se na quarta causa de hospitalização⁽¹³⁵⁾. Uma melhor compreensão das diferentes manifestações da asma pode resultar em melhor atendimento e em decréscimo da morbi-mortalidade desta doença.

Sintomas respiratórios como tosse, chiado e falta de ar comumente presentes na asma são a razão mais freqüente que leva indivíduos doentes a procurar atenção médica. A tosse é o primeiro sintoma mais comum de consulta ao médico, seguida de dor de garganta, dor de ouvido, dor nas costas e problemas de pele⁽¹³⁶⁾.

A tosse é um importante mecanismo de defesa ajudando a eliminar o excesso de secreções e de algum possível material estranho da via aérea, além de ser causa muito comum de consulta médica no Brasil⁽⁸⁾. Além disso, este sintoma promove a procura de consulta com pneumologistas em cerca de 38% dos atendimentos feitos por este especialista⁽⁹⁾.

Na década de setenta, múltiplos estudos demonstraram que a tosse crônica podia ser o sintoma predominante⁽⁵⁸⁻⁵⁹⁾ ou isoladamente presente como manifestação de asma. Nos anos oitenta vários estudos demonstraram que a tosse variante de asma era uma causa comum de tosse crônica em crianças⁽²⁷⁾ assim como em adultos^(9,13,27).

Irwin e colaboradores⁽¹³⁾ relataram que uma história médica apropriada aponta-nos um diagnóstico em 80% dos casos de tosse crônica. Ressaltam ainda a necessidade de que sejam esmiuçados alguns dados anamnésticos, como por exemplo, a identificação de fatores precipitantes no início do surto de tosse.

No nosso estudo cento e quarenta e sete pacientes foram avaliados e não foram incluídos setenta e nove pacientes (54%) da amostra total devido aos nossos critérios de inclusão e exclusão. Nos pacientes não incluídos as causas mais comuns encontradas (Asma, Infecções Respiratórias e DRGE) foram semelhantes aos de outros estudos realizados em Serviços de Pneumologia^(9,13,17), considerados como locais de atenção terciária à saúde, mas a distribuição de incidência foi semelhante aquelas de Hospitais Gerais⁽³⁵⁾ (Asma, Infecções Respiratórias, DPOC e DRGE), considerados como locais de atenção secundária à saúde.

Apesar de nosso estudo ter sido realizado em serviço de referência em Pneumologia no Brasil, as características de atendimento e de triagem assemelham-se ao de um Hospital Geral, razão pela qual esta distribuição assemelha-se a estes Hospitais além de confirmar os dados de Irwin⁽¹³⁾ sobre quando uma investigação adequada é realizada podemos detectar uma série de causas para a tosse crônica.

Na fase de avaliação inicial (run-in) quatro pacientes dos sessenta e oito que participaram desta fase foram excluídos, pois apresentaram melhora da tosse. Isto provavelmente ocorreu devido ao desaparecimento total da inflamação presente nestes pacientes, sendo uma virose a causa provável. Nestes quatro indivíduos a duração da tosse era exatamente de oito semanas ao início da investigação e para este período pode ainda ocorrer à cessação espontânea da tosse.

As variáveis sexo, idade, altura e peso para ambos os grupos não diferiram estatisticamente. Considerando nível de significância de 5%, podemos verificar que os pacientes do grupo corticosteróide eram mais

jovens, tinham estatura mais alta e apresentavam peso maior do que os pacientes do grupo placebo, mas esta diferença não foi estatisticamente significativa. Estes dados podem ser explicados pelo maior número proporcionalmente de indivíduos do sexo feminino no grupo placebo (26 x 16) que no grupo corticosteróide.

Quanto à escolaridade não foram incluídos indivíduos analfabetos, apesar de este não ser um critério de exclusão. A predominância foi de escolaridade fundamental em ambos os grupos e o treinamento realizado, conjuntamente com o monitoramento dos diários na fase de inclusão, permitiu uma adequada utilização deste instrumento de avaliação, demonstrando que independentemente do grau de escolaridade, se adequadamente orientados os pacientes e os médicos poderão obter um bom rendimento destes diários.

O uso de medicamentos para a cessação da tosse é muito freqüente, levando a um gasto de cerca de um bilhão de dólares/ano nos Estados Unidos da América⁽¹³⁷⁾. De fato, em 1981 existia nos Estados Unidos da América cerca de 100 tipos de medicações prescritas apenas para o alívio da tosse⁽¹³⁷⁾. No nosso estudo, 50% em média dos pacientes de ambos os grupos haviam utilizado algum tipo de medicação na tentativa de cessação da tosse, mas este uso não ocasionou a cura da mesma nem influenciou as características de resposta ao tratamento específico utilizado no nosso estudo.

Outro fator que contribuiu para o nosso estudo foi que nenhum paciente dos grupos placebo e corticosteróide apresentaram sinais e sintomas de infecção respiratória no período de acompanhamento, pois esta situação poderia alterar a resposta ao tratamento ou o possível diagnóstico final.

Utilizamos como parâmetro de duração mínima de tosse o período de oito semanas⁽¹⁹⁾ e não o de três semanas⁽¹³⁻¹⁴⁾, pois com isso conseguimos evitar a possibilidade de fatores confusionais como sinusite,

infecções respiratórias bacterianas, rinite alérgica, etc, que apresentam duração média entre três e oito semanas.

A duração em mediana da tosse em nosso trabalho foi de 20 semanas, com ampla variação, mostrando-se discretamente superior à duração média de outros trabalhos da literatura^(4,9,17). Este fato talvez possa ser explicado pela dificuldade e demora no atendimento médico, pela não investigação ou investigação inadequada e pela auto-medicação.

A presença de história de tosse crônica e de expectoração excessiva, habitualmente maior que 30mL por dia tem sido importante para o diagnóstico de uma série de causas como drenagem retro-nasal, asma, DRGE, bronquite crônica e bronquiectasia⁽¹³⁸⁾. Em nosso estudo este foi um critério de exclusão apesar de uma pequena proporção de nossos pacientes apresentarem expectoração (15% no grupo placebo e 5% no grupo corticosteróide) em nenhum deles estava acima do valor citado, o que provavelmente colaborou para a não inclusão de outras doenças em nossa amostra.

Os vários parâmetros funcionais utilizados em nosso estudo não apresentaram diferenças significativas tanto para as médias quanto para os valores previstos nos grupos placebo e corticosteróide. Isto é concordante com os trabalhos sobre tosse variante de asma que não encontram anormalidade nos parâmetros de função pulmonar ⁽⁵⁸⁻⁶¹⁾.

Em nosso estudo 15% (3/20) dos pacientes apresentaram resposta ao tratamento com placebo como o encontrado por Boulet⁽¹³⁹⁾ que obteve até 14% de resposta. Esta resposta ao tratamento com placebo provavelmente deveu-se à atenção médica, realização de uma série de exames e prescrição de um “medicamento” a estes indivíduos podendo ter ocorrido um efeito motivacional que os levou a cessarem a tosse ou simplesmente cessação espontânea.

Após a análise inicial de todos os parâmetros constatamos que não houve diferença para nenhuma das variáveis analisadas para os grupo I (placebo) e grupo II (corticosteróide).

O nosso interesse foi avaliar a resposta ao tratamento com o uso de corticosteróide inalatório em pacientes com tosse variante de asma e com possível bronquite eosinofílica.

A divisão do grupo II em dois novos grupos (não respondedores ou grupo III e respondedores ou grupo IV) nos permitiu dirigir nossa atenção para cada etapa específica desta avaliação, ou seja, o valor do questionário respiratório, dos testes de broncoprovocação e dos testes cutâneos.

A anamnese feita por um profissional que valorize a atenção a alguns sintomas pode identificar uma série de doenças. Pacientes com problemas esofagianos ou gástricos tem mais propensão a tossir a noite⁽⁹⁾. Pacientes com drenagem retrorinal podem queixar-se de tosse e expectoração, principalmente pela manhã⁽³⁷⁾. Os sinais de aspiração faríngea e de pigarrear são reconhecidos e utilizados no nosso meio como evidencia clínica de extrema importância.

A identificação da exposição a alérgenos ou irritantes tanto no domicílio como no ambiente de trabalho relacionado à tosse é útil. Ruth e colaboradores⁽¹⁴⁰⁾ estudando a prevalência de sintomas sugestivos de doença esofagiana, concluíram que a presença de azia e/ou gosto amargo na boca estavam aumentados em duas vezes nos pacientes com sintomas respiratórios. Em alguns casos, a tosse foi a única manifestação de DRGE. Semelhante ao que se observa nos pacientes com HRB a tosse ocasionada por DRGE costuma ter sua preponderância durante o período da noite.

Em alguns estudos os pacientes com HRB apresentavam tosse seca irritativa, ocorria à piora com a exposição ao ar frio, poeira, cheiros fortes e eles apresentavam tosse matutina e noturna^(9,11). Vários autores tem demonstrado que a HRB freqüentemente se acompanha de tosse, descrevendo-a como induzida por ar frio, fumaças, cheiros fortes, exercícios físicos, etc. ^(3,30). Hollinger⁽⁷⁹⁾ descreve este tipo de tosse como sendo seca, irritativa e que prepondera de manhã e a noite.

O nosso questionário respiratório modificado pode ser considerado bastante extenso (oitenta e três questões) e abrangente, mas nunca foi utilizado para a avaliação de tosse crônica.

Mello⁽¹¹⁾ avaliou o valor preditivo de algumas características de história em pacientes com tosse crônica e nenhuma destas questões apresentou um valor preditivo positivo ou negativo significativo para a resposta ao tratamento.

Em nosso estudo apesar de encontrarmos algumas questões relacionadas com HRB com maior prevalência no grupo respondedores do que no grupo não respondedores como chiado no peito, chiado no peito quando resfriado ou gripado, chiado no peito sem estar resfriado ou gripado, tosse após correr ou andar depressa, tosse com riso, frio, poeira, mofo e tosse com produtos químicos e material de limpeza, assim como no estudo de O'Connell⁽¹⁰⁾, elas não apresentaram valores preditivos significantes para identificar uma boa resposta ao tratamento.

Provavelmente não ocorreu a correlação entre a positividade das respostas e a melhora do paciente devido ao reflexo da tosse estar relacionado com a broncoconstrição localizada nas grandes vias aéreas, local onde estão presentes a maioria dos receptores para tosse ⁽⁵⁴⁾, e as perguntas mais comumente relacionadas com asma talvez estejam relacionadas com receptores nas pequenas vias aéreas refletindo a hiperresponsividade das pequenas vias aéreas.

Isto não invalida o fato de durante a investigação de tosse crônica realizarmos um questionário, talvez não tão longo, mas com perguntas que permitam afastar a possibilidade de afecções das vias aéreas superiores e de refluxo gastroesofágico para com isto dar continuidade à investigação de tosse variante de asma.

Não se avaliou neste estudo a participação do radiograma de tórax e dos seios da face uma vez que é critério de investigação de pacientes com tosse crônica excluir aqueles com lesões radiológicas ostensivas.

Todos os pacientes deste estudo apresentarem radiogramas de tórax e de seios da face normais.

Na maioria dos trabalhos o exame físico dos pacientes com tosse é normal. No nosso estudo após a realização de exame físico sistematizado nenhum dos itens avaliados para este item foi considerado anormal, sendo concordante com a literatura⁽⁴²⁾.

Inicialmente o teste de broncoprovocação (TBP) foi um instrumento utilizado para determinar se a tosse poderia ser a única manifestação de asma⁽²¹⁾. Desde então estudos prospectivos^(4,9) têm avaliado a utilidade dos TBP em prever quando a asma é a causa de tosse crônica. Nesses estudos um resultado positivo no teste foi determinado pelas medidas de dose cumulativa ou concentração do agente broncoconstrictor que promovesse uma queda de 20% no VEF1. Quando realizado dessa maneira observou-se um desvio para esquerda na curva dose resposta no TBP⁽⁹⁾.

Em relação ao TBP, trata-se do método consagrado para a comprovação de HRB. Irwin e colaboradores⁽⁹⁾ também consideram que foi a única maneira de detectar-se a prevalência de 57% de indivíduos asmáticos em sua série. Indivíduos asmáticos, ao contrário de indivíduos normais demonstram excessiva resposta broncoconstrictora a agentes inalados e isto é relacionado com a presença de inflamação⁽¹⁴¹⁾.

Em nosso estudo, dos vinte e dois pacientes com TBP-M positivo e que receberam tratamento com corticosteróide, vinte e um (95%) não apresentaram tosse após 2 semanas, sendo atribuído neste momento o diagnóstico de tosse variante de asma. Este resultado é superior ao encontrado em outras pesquisas, provavelmente devido aos critérios rigorosos de inclusão e exclusão de nosso estudo.

Uma maneira de expressar a qualidade de um exame ou de um tratamento é pelo seu valor preditivo. O valor preditivo positivo para o TBP em nossa amostra foi de 95%, maior que o de outros autores^(4,9,138), com sensibilidade de 58% e especificidade de 88% (Tabela 20).

O TBP-A também foi utilizado como um instrumento de broncoconstricção. Como o TBP-A causa a liberação de mediadores de células inflamatórias e de terminações nervosas a hiperresponsividade a adenosina poderia ser um marcador útil para a presença de inflamação das vias aéreas. Dos pacientes com TBP-A positivo que receberam tratamento ativo 95% (21/22) também não apresentaram mais o sintoma de tosse.

Nos pacientes do grupo IV ou respondedores não ocorreu a hiperresponsividade brônquica com metacolina ou adenosina em 15 indivíduos (42%). Tal fato pode ter ocorrido pela presença de bronquite eosinofílica nestes pacientes, apesar de não termos realizado a contagem de eosinófilos no escarro induzido como o preconizado por Gibson (69).

Como a bronquite eosinofílica é uma condição muito semelhante a tosse variante de asma, diferenciando-se apenas pela ausência da HRB, a boa resposta ao tratamento nos leva a supor que esta condição estava presente nestes pacientes.

Assim como no trabalho de Gibson⁽³²⁾, em nossa amostra houve uma boa correlação entre os dois testes de broncoprovocação, sem predomínio de uma substância sobre a outra. Portanto estes dois testes podem ser utilizados para o diagnóstico de hiperresponsividade em pacientes com tosse crônica pois mostraram ser seguros, acurados e adequados.

Os valores médios de dose provocativa de metacolina para o grupo não respondedores foram maiores (DP20McH = 7,28 mg) que os do grupo respondedores (DP20McH = 4,92mg), sendo as diferenças estatisticamente significantes. Apesar disto estes valores situam-se num patamar elevado quando comparados com os valores de hiperresponsividade para a asma, (habitualmente abaixo de 2mg) situando-se num nível considerado “zona cinzenta” pois este grau de hiperresponsividade também pode ser encontrado em indivíduos normais.

Todos os nossos pacientes apresentavam fisiologicamente vias aéreas intratorácicas normais, portanto conseguimos avaliar adequadamente todas as curvas fluxo-volume destes pacientes para a presença de uma obstrução das vias aéreas extratorácicas (traquéia extratorácica, laringe e faringe).

A HRET-M foi encontrada em apenas 1 paciente (4%) no grupo não respondedores e em 4 pacientes (11%) no grupo respondedores. A HRET-A foi encontrada apenas nos pacientes do grupo respondedores (11%). Diferentemente do trabalho de Bucca⁽¹⁰⁸⁾ onde a prevalência de HRET foi elevada, em nosso trabalho ela foi muito baixa, provavelmente porque em nosso estudo, através do questionário, do exame físico e radiológico conseguimos excluir a associação com as vias aéreas superiores.

Não houve nenhuma dificuldade na realização da medida da HRET nestes pacientes e acreditamos que ela deva ser incluída como variável a ser utilizada em todos os testes de broncoprovocação pois pode contribuir no auxílio para um possível diagnóstico de acometimento das vias aéreas superiores, principalmente na investigação de tosse crônica inespecífica.

Alem disso, este é o primeiro trabalho a avaliar esta condição utilizando a adenosina, sendo que a mesma não foi superior a metacolina para este diagnóstico.

Hannaway⁽⁶⁰⁾ em avaliação de tosse variante de asma encontrou positividade nos testes cutâneos aos diversos alérgenos inaláveis em 55% dos pacientes. Em nosso estudo também encontramos positividade em 75% no grupo III e 44% no grupo IV mas apesar destes altos valores não houve correlação com a resposta ao tratamento, portanto estes testes não devem ser utilizados para prever a melhora do paciente com o uso da medicação.

O Diário de Sintomas e o Diário Analógico Visual mostraram-se instrumentos adequados de avaliação da tosse e podem ser utilizados na

prática diária pelo profissional no acompanhamento e monitoramento deste sintoma.

Alem disto demonstramos que independentemente do diário utilizado houve uma boa correlação entre eles para a evolução da tosse e que o seu preenchimento foi fácil e a aderência do paciente ao mesmo foi adequada. Como o Diário Analógico Visual é aparentemente mais fácil de ser preenchido sugerimos a sua utilização para a monitorização da resposta ao tratamento.

Existem várias propostas para o tratamento da tosse variante de asma, desde a utilização de broncodilatadores isoladamente, corticosteróides orais e até de corticosteróides inalatórios. Não existe uma padronização de dose e de tempo de tratamento até o momento.

A nossa proposta de tipo de corticosteróide (beclometasona), via de administração (inalatória), dose (1500mcg) e de tempo (14 dias) baseou-se na disponibilidade da medicação e de placebo para o estudo e boa resposta a este tratamento em pacientes asmáticos, pois os pacientes com tosse variante de asma assemelham-se aos asmáticos em diversos pontos.

Podemos avaliar a resposta ao tratamento sob diversos aspectos. Se avaliarmos apenas no grupo que recebeu tratamento com corticosteróide inalatório e que apresentava TBP positivo, independentemente do agente broncoconstrictor inalado, houve resolução da tosse crônica em 95% (n=21) dos pacientes com a medicação utilizada.

Por outro lado também encontramos boa resposta em 68% (n=15) dos pacientes que receberam tratamento com corticosteróide inalatório mas que apresentavam TBP negativo.

Se fosse analisado apenas o critério de resposta ao tratamento utilizado para a ocorrência da cessação da tosse verificamos que 82% (n=36) dos pacientes que receberam tratamento com corticosteróide inalatório preencheram este critério.

Talvez, com isto, pudéssemos chamar estes pacientes de portadores de tosse crônica responsiva a corticosteróide inalatório sem tentar classificá-los em tosse variante de asma ou possível bronquite eosinofílica.

A resposta ao tratamento para esta condição foi melhor quando comparada à de outros estudos (9,33,138) e isto se deveu provavelmente aos nossos critérios de inclusão e exclusão.

Após o período inicial de quinze dias, apesar de não fazer parte do desenho inicial de nosso estudo, continuamos acompanhando o grupo que não apresentou melhora da tosse. Nestes vinte e cinco pacientes que pertenceram aos grupos 2 e 3 optamos por utilizar durante mais quinze dias um tratamento com corticosteróide na forma oral (prednisona) na dosagem de 40mg por dia, sendo novamente monitorizados pelos diários de sintomas.

Até o final do protocolo não sabíamos qual medicação inalatória o paciente havia recebido (placebo ou corticosteróide) e por motivos éticos e devido ao longo tempo que estes pacientes estavam tossindo optamos por não realizar um cruzamento da medicação inicial para estes pacientes.

Após mais duas semanas todos os vinte e cinco pacientes retornaram com seus diários e houve resolução completa da tosse e melhora nos diários em vinte e um de vinte e cinco pacientes, sendo que quatorze pacientes haviam utilizado placebo e sete pacientes haviam utilizado corticosteróide inalatório.

Nos quatro pacientes que não melhoraram com o corticosteróide oral observamos que após abertura do protocolo um paciente havia recebido tratamento com corticosteróide inalatório e três pacientes haviam recebido tratamento com placebo na fase inicial da investigação.

Nestes quatro pacientes continuamos a investigação com a realização de uma série de exames seqüenciais (Tomografia Computadorizada de seios da face, pHmetria esofágica, Tomografia Computadorizada de Tórax, Laringotraqueofibroscopia).

No paciente que havia recebido corticosteróide inalatório realizamos inicialmente a Tomografia Computadorizada de seios da face que foi normal. O exame subsequente foi a pHmetria esofágica que foi positiva para DRGE, sendo realizado o tratamento adequado para esta causa por trinta dias com resolução da tosse. Consideramos então como diagnóstico final para este paciente o de Doença do Refluxo Gastroesofágico apesar de não apresentar nenhuma queixa desta doença em seu questionário.

Nos outros três pacientes que receberam tratamento com placebo inalatório realizamos também a investigação através de uma série de exames.

No primeiro paciente inicialmente realizamos a Tomografia Computadorizada de seios da face que foi normal. O exame subsequente foi a pHmetria esofágica que foi positiva para DRGE, sendo realizado o tratamento adequado para esta causa por sessenta dias com resolução da tosse. Consideramos então como diagnóstico final para este paciente o de Doença do Refluxo Gastroesofágico apesar de não apresentar nenhuma queixa desta doença em seu questionário.

No segundo paciente a Tomografia Computadorizada de seios da face revelou acometimento do seio esfenoidal bilateralmente sendo então realizado o tratamento adequado para esta causa por quinze dias com resolução da tosse. Consideramos então como diagnóstico final para este paciente o de sinusite esfenoidal apesar de não apresentar nenhuma queixa ou alteração radiográfica desta doença.

No terceiro paciente tanto a Tomografia Computadorizada de seios da face quanto a pHmetria esofágica foram normais. O exame subsequente foi a Tomografia de Tórax que revelou a presença de imagens compatíveis com bronquiectasias de lobo inferior esquerdo. Realizamos tratamento medicamentoso e fisioterapia para esta causa por trinta dias com resolução da tosse. Consideramos então como diagnóstico final para este paciente o de doença bronquiectásica apesar

de não apresentar nenhuma queixa ou alteração radiográfica desta doença.

Portanto ao final do estudo todos os sessenta e quatro indivíduos tiveram o diagnóstico realizado, sendo que cinquenta e sete pacientes responderam ao tratamento apenas com corticosteróide inalatório ou oral.

Observações de que indivíduos com tosse crônica apresentavam incidência aumentada (16%) de asma nos anos subseqüentes ao aparecimento deste sintoma sugerem que nesses indivíduos a inflamação das vias aéreas pode aumentar o grau de hiperresponsividade brônquica ao longo do tempo⁽¹⁶⁾.

Em nosso estudo após 1 ano da realização dos testes e do uso da medicação conseguimos entrar em contato com quarenta e cinco pacientes através de ligações telefônicas. Elaboramos um roteiro de perguntas que poderia averiguar o desenvolvimento de asma nestes pacientes.

Encontramos em nosso estudo que 27% (n=12) dos pacientes desenvolveram o quadro clínico compatível com asma, sendo que 75% (n=9) desses haviam recebido tratamento com corticosteróide.

Acreditamos que ao longo dos anos a tosse crônica tornou-se assunto de interesse de várias especialidades e principalmente do pneumologista visto o crescente numero de artigos publicados e a existência de Consenso Nacional⁽¹¹¹⁾ e Internacional⁽¹¹²⁾ sobre o tema.

O nosso objetivo foi o de testar instrumentos que pudessem prever a resposta a um tratamento nestes pacientes, pois, até o momento, a investigação de tosse crônica é muitas vezes difícil, demorada e com altos custos.

Conseguimos demonstrar que quando uma anamnese bem detalhada é realizada e as causas relacionadas com as vias aéreas superiores e refluxo gastroesofágico são afastadas, a introdução de um

corticosteróide inalatório por período adequado resulta em excelente resposta clínica.

Nesta situação se o Teste de Broncoprovocação é positivo uma resposta será observada na quase totalidade dos casos.

Infelizmente em nosso estudo não pudemos realizar a avaliação do escarro induzido para a confirmação do diagnóstico de bronquite eosinofílica nos pacientes com teste de broncoprovocação negativo que melhoraram com a medicação, mas acreditamos que pelo grau de hiperresponsividade brônquica próxima do normal e pela excelente resposta ao tratamento estes pacientes poderiam ser portadores desta entidade.

Devemos também entender que esses pacientes com tosse variante de asma ou possível bronquite eosinofílica deveriam ser acompanhados ao longo do tempo, pois em nosso estudo quase um quarto dos casos com tosse crônica responsiva à corticosteróide inalatório desenvolveram ao longo de um ano sintomas de asma.

6 . CONCLUSÕES

6. CONCLUSÕES

Em pacientes com diagnóstico clínico de tosse crônica de causa inaparente:

1 - O valor preditivo positivo do questionário e dos testes cutâneos foi baixo para a avaliação de pacientes com tosse crônica de causa inaparente, mas para os testes de broncoprovocação com metacolina e adenosina foram elevados (95%) para predizer resposta ao tratamento. O valor do questionário deu-se na exclusão de causas extrapulmonares (drenagem retronasal e refluxo gastroesofágico).

O ensaio terapêutico com corticosteróide inalatório mostrou excelente resposta com resolução relevante da tosse em 36/44 (82%) dos pacientes tratados.

2 - Foi possível identificar utilizando os testes de broncoprovocação com metacolina e adenosina e a resposta ao tratamento com corticosteróide inalatório pacientes com tosse variante de asma (21/44) e possível bronquite eosinofílica (15/44).

3 - A comparação entre os testes de broncoprovocação com metacolina e adenosina mostrou uma excelente concordância ($p < 0,0001$) entre estes dois testes nos pacientes com tosse crônica, tanto para a hiperresponsividade brônquica quanto para a hiperresponsividade extratorácica. Não houve contribuição da hiperresponsividade extratorácica para o diagnóstico. O baixo número de testes positivos confirma a exclusão de causas relacionadas com as vias aéreas superiores.

4 - O Diário Descritivo e o Diário Analógico Visual mostraram boa concordância para o acompanhamento dos pacientes, sendo de fácil preenchimento e entendimento. Não houve diferença quanto a qualidade das informações entre os dois diários.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Desde que expressiva porcentagem (82%) de nossos pacientes com tosse crônica de causa inaparente responderam a um ensaio terapêutico com corticosteróide inalatório sugerimos que o Teste de Broncoprovocação não deva ser a primeira abordagem a ser realizada nos pacientes com tosse crônica de causa inaparente e que um ensaio terapêutico com corticosteróide deva ser realizado inicialmente, após afastamento de causas como Rinossinusite e Refluxo Gastroesofágico.

8 . ANEXOS

TOSSE CRÔNICA - ANEXO 1

NOME: _____ DATA: ___/___/___
 IDADE: _____ ANOS SEXO: () M () F ALTURA: _____ CM
 PÊSO: _____ Kg
 ENDEREÇO: _____

CEP: _____ FONE: _____ RECADO C/ _____

PROFISSÃO: _____ ESCOLARIDADE: _____

MEDICAMENTO NAS ÚLTIMAS 24 HORAS? NÃO () SIM ()

QUAIS E HORÁRIO: _____

MEDICAMENTOS NAS ÚLTIMAS SEMANAS OU MESES? NÃO () SIM ()

QUAIS E HORÁRIO: _____

INGESTÃO DE CAFÉ, CHÁ, COCA COLA NAS ÚLTIMAS 12 HORAS?

NÃO () SIM ()

INFECÇÃO RESPIRATÓRIA NAS ÚLTIMAS 6 SEMANAS?

NÃO () SIM ()

CATARRO PURULENTO E / OU FEBRE E / OU TOSSE

NÃO () SIM ()

DURAÇÃO DA TOSSE: _____ SEMANAS _____ MESES

EXPECTORAÇÃO? NÃO () SIM () VOLUME ESTIMADO: _____ ml/dia

1) - ANTECEDENTES

PNEUMONIA ? NÃO () SIM ()

TUBERCULOSE? NÃO () SIM ()

TEM CICATRIZ NO PULMÃO? NÃO () SIM ()

ASMA? NÃO () SIM ()

CONFIRMADO POR MÉDICO? NÃO () SIM ()

COMEÇOU COM RESFRIADO? NÃO () SIM ()

DOENÇA CARDÍACA? NÃO () SIM ()

USA REMÉDIO PARA O CORAÇÃO? NÃO () SIM ()

QUAL? _____

PRESSÃO ALTA? NÃO () SIM ()

USA REMÉDIO PARA HAS? NÃO () SIM ()

QUAL? _____

CIRURGIA DE ADENOIDES, POLIPOS NAsAIS ? NÃO () SIM ()

OTITE DE REPETIÇÃO ? NÃO () SIM ()

CIRURGIA DE AMIGDALAS ? NÃO () SIM ()

PROBLEMAS NOS OLHOS ? NÃO () SIM ()

ESTA USANDO ALGUM COLIRIO ULTIMAMENTE ? NÃO () SIM ()

QUAL? _____

JÁ TEVE PROBLEMA DE ESTÔMAGO? NÃO () SIM ()

AZIA, GASTURA, QUEIMOR NO PEITO, DOR NO PEITO?

NÃO () SIM ()

HÉRNIA DE HIATO? NÃO () SIM ()

REFLUXO GASTROESOFÁGICO? NÃO () SIM ()

USA REMÉDIO PARA O ESTÔMAGO? QUAL? _____	NÃO ()	SIM ()
GOSTO AMARGO NA BOCA AO ACORDAR?	NÃO ()	SIM ()
AZIA SEGUIDA DE TOSSE?	NÃO ()	SIM ()
REGURGITAÇÃO?	NÃO ()	SIM ()
ROUQUIDÃO MATINAL AO ACORDAR?	NÃO ()	SIM ()
SALIVAÇÃO EXCESSIVA ?	NÃO ()	SIM ()
MAU HÁLITO FREQUENTE ?	NÃO ()	SIM ()
AZIA APÓS REFEIÇÃO, COM POSIÇÃO DO CORPO FLETIDO E/OU COM DIFICULDADE E DOR PARA ENGOLIR?	NÃO ()	SIM ()

2) – BRONCOESPASMO

CHIADO NO PEITO?	NÃO ()	SIM ()
QUANDO RESFRIADO OU GRIPADO?	NÃO ()	SIM ()
ÀS VEZES SEM ESTAR RESFRIADO OU GRIPADO?	NÃO ()	SIM ()
ATAQUES DE CHIADO COM FALTA DE AR?	NÃO ()	SIM ()
DUAS OU MAIS DESTAS CRISES?	NÃO ()	SIM ()
EM QUANTO TEMPO? _____		
MELHOROU COM BD?	NÃO ()	SIM ()
TEM TOSSE/ CHIADO/ FALTA DE AR: após correr ou andar depressa?	NÃO ()	SIM ()
EM LUGARES COM FUMAÇA OU COM CHEIRO DE CIGARRO?	NÃO ()	SIM ()
AO ACORDAR PELA MANHÃ SENTE O PEITO FECHADO?	NÃO ()	SIM ()
TOSSE/CHIADO/FALTA DE AR : com riso,frio,poeira,mofa,cheiros fortes	NÃO ()	SIM ()
TOSSE/CHIADO/FALTA DE AR:COM PRODUTOS QUIMICOS E MATERIAL DE LIMPEZA?	NÃO ()	SIM ()

3) -VIAS AÉREAS SUPERIORES

DRIP- Você percebe secreções descendo do nariz para a garganta?	NÃO ()	SIM ()
FARINGITE - Tem dor, secura, queimação ou coceira na garganta?	NÃO ()	SIM ()
LARINGITE-Tem rouquidão, estridor de vez em quando ou sufocação na garganta	NÃO ()	SIM ()
SINUSITE - Tem corrimento nasal purulento e/ou dor sobre a face ?	NÃO ()	SIM ()
DIAGNÓSTICO RECENTE DA SINUSITE?	NÃO ()	SIM ()
TOSSE APÓS RESFRIADO?	NÃO ()	SIM ()
TEM SECREÇÃO FARÍNGEA?	NÃO ()	SIM ()
RINITE – ESPIRRA MUITO ?	NÃO ()	SIM ()
QUANDO SE EXPÕE A POEIRA?	NÃO ()	SIM ()
O NARIZ É FREQUENTEMENTE OBSTRUÍDO?	NÃO ()	SIM ()

TEM PRURIDO NASAL OU NOS OLHOS?	NÃO ()	SIM ()
TEM CORIZA AQUOSA?	NÃO ()	SIM ()
TEM OBSTRUÇÃO NASAL QUASE TODAS AS NOITES, DIFICULTANDO O SONO?	NÃO ()	SIM ()
ACORDA COM A BOCA ABERTA ?	NÃO ()	SIM ()
BABA O TRAVESSEIRO ?	NÃO ()	SIM ()
TRANCA O NARIZ E TEM VOZ ANASALADA ?	NÃO ()	SIM ()
DORME COM A BOCA ABERTA ?	NÃO ()	SIM ()
RONCA OU FALAM QUE VOCÊ RONCA ?	NÃO ()	SIM ()

4) - VÍCIO

FUMOU?	NÃO ()	SIM ()
FUMA ATUALMENTE? _____	QUANTOS POR DIA? _____	
DEIXOU HÁ? _____	TOTAL DE ANOS/MAÇO _____	

5) - EXAME FÍSICO

ESTADO GERAL _____

EXAME DA CABEÇA:

FACE ADENOIDEANA _____

OLHEIRAS _____

DOR À PALPAÇÃO PERIORBITÁRIA _____

DRIP RETRONASAL _____

RESPIRAÇÃO NASAL OU BUCAL _____

AUSCULTA PULMONAR:

SIBILOS _____

ESTERTORES _____

6) - EXAMES COMPLEMENTARES

CVF (L) _____ CVF (L) _____ % DO PREVISTO

VEF1 (L) _____ VEF1 (L) _____ % DO PREVISTO

VEF1/CVF% _____ VEF1/CVF% _____ % DO PREVISTO

FIF 50 (L/S) _____ FEF50/FIF50 _____

DP20 VEF1 METACOLINA _____ mg

DP20 VEF1 ADENOSINA _____ mg

DP25 FIF50 METACOLINA _____ mg

DP25 FIF50 ADENOSINA _____ mg

PRICK TESTE _____

RX DE TÓRAX _____

RX DE SEIOS DA FACE _____

OBSERVAÇÕES:

GRADUAÇÃO DA TOSSE - ANEXO 3

DIA	Nenhuma Melhora	0	100	Desaparecimento completo da tosse
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				
11				
12				
13				
14				
15				

QUESTIONÁRIO SOBRE EVOLUÇÃO DA DOENÇA**ANEXO 4**

1) A sua tosse:

Desapareceu () Está presente, melhor ()

Está presente, inalterada () Está presente, pior ()

2) Teve 2 ou mais crises de chiado neste período:

Sim () Não ()

3) Tosse aliviada com broncodilatador e/ou corticosteróide:

Sim () Não ()

4) Recebeu o diagnóstico de asma após estes episódios:

Sim () Não ()

9. REFERÊNCIAS

9. REFERÊNCIAS

1. Jackson C. Cough: bronchoscopic observations on the cough reflex. JAMA 1922;79:1399-1404.
2. Proctor DF. Historical background. In: Brain JD, Proctor DF, Reid LM. Lung biology in health and disease. 1.ed. New York: Marcel Dekker, Inc.; 1977. p3-24.
3. Braman SS, Corrao WM. Chronic cough. Prim Care. 1985;12:217-25.
4. Pratter MR, Bartter T, Akers S, DuBois J. An algorithmic approach to chronic cough. Ann Intern Med 1993;119:977-83.
5. Fuller RW, Jackson DM. Physiology and treatment of cough [editorial]. Thorax 1990;45:425-30.
6. Wynder EL, Frank RL, Mantel N. Epidemiology of persistent cough. Am Rev Respir Dis 1965;91:679-99.
7. Di Pede C, Viegi G, Quackenboss JJ, Boyer-Pfersdorf P, Lebowitz MD. Respiratory symptoms and risk factors in an Arizona population samples of anglo and mexican-american whites. Chest 1991;99:916-22.
8. Fiss E. Tosse sem causa aparente- investigação e tratamento. In: Cukier A, Nakatani J, Morrone N. Pneumologia - Atualização e Reciclagem. 2.ed. São Paulo: Editora Atheneu; 1997:71-6.
9. 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;141:640-7.

10. O'Connell EJ, Rojas AR, Sachs MI. Cough-type asthma: a review. *Ann Allergy* 1991;66:278-85.
11. Mello CJ, Irwin RS, Curley FJ. Predictive values of the character, timing and complications of chronic cough in diagnosing its cause. *Arch Intern Med* 1996;156:997-1003.
12. French CL, Irwin RS, Curley FJ, Krikorian CJ. Impact of chronic cough on quality of life. *Arch Intern Med* 1998;158:1657-61.
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. Patrick H, Patrick F. Chronic cough. *Med Clin North Am* 1995;79:361-72
15. Empey DW, Laitinen LA, Gold WM, Nadel JA. Mechanisms of bronchial hyperreactivity in normal subjects after upper respiratory tract infection. *Am Rev Respir Dis* 1976;113:131-9.
16. Puolijoki H, Lahdensuo A. Chronic cough as a risk indicator of broncho-pulmonary disease. *Eur J Respir Dis* 1987;71:77-85.
17. Poe RH, Harder RV, Israel RH, Kallay MC. Chronic persistent cough. *Chest* 1989;95:723-8.
18. Puolijoki H, Lahdensuo A. Causes of prolonged cough in patients referred to a chest clinic. *Ann Med* 1989;21:425-7.

19. Irwin RS, Madison M. The diagnosis and treatment of cough. *N Engl J Med* 2000;343:1715-21.
20. Irwin RS, Demers RR. Management of the patient with cough. *Compr Ther* 1979;5:43-9.
21. Corrao WM, Braman SS, Irwin RS. Chronic cough as the sole presenting manifestation of bronchial asthma. *New Engl J Med* 1979;300:633-7.
22. McCool FD, Leith DE. Pathophysiology of cough. *Clin Chest Med* 1987;8:189-95.
23. Clerf LH. Cough as a symptom. *Med Clin North Am* 1947;31:1393-9.
24. McAuliffe GW. The differential diagnosis of cough. *Med Clin North Am* 1954;38:705-19.
25. Sokoloff MJ. Mechanisms and management of cough. *Med Clin North Am* 1961;45:1437-42.
26. Cloutier MM, Loughlin GM. Chronic cough in children: a manifestation of airway hyperreactivity. *Pediatrics* 1981;67:6-12.
27. Yahav Y, Katznelson D, Benzaray S. Persistent cough - a forme-fruste of asthma. *Eur J Respir Dis* 1982;63:43-6.
28. Corrao WM. Chronic cough: a manifestation of bronchial asthma. *Compr Ther* 1982;8:22-6.

29. Corrao WM. Chronic cough: an approach to management. *Compr Ther* 1986;12:14-9.
30. Milgrom H, Corsekko P, Freedman M, Blager FB, Wood RP. Differential diagnosis and management of chronic cough. *Compr Ther* 1990;16:46-3.
31. Irwin RS, Curley FJ. The treatment of cough. *Chest* 1991;99:1477-84.
32. Gibson PG, Hargreave FE, Girgis-Gabardo A, Morris M, Denburg JA, Dolovich J. Chronic cough with eosinophilic bronchitis: examination for variable airflow obstruction and response to corticosteroid. *Clin Exp Allergy* 1995;25:127-32.
33. Irwin RS, French CT, Smyrniotis NA, Curley FJ. Interpretation of positive results of a methacholine inhalation challenge and 1 week of inhaled bronchodilator use in diagnosing and treating cough-variant asthma. *Arch Intern Med* 1997;157:1981-7.
34. Smyrniotis NA, Irwin RS, Curley FJ, French CL. From a prospective study of chronic cough. *Arch Intern Med* 1998;158:1222-8.
35. McGarvey LPA, Heaney LG, Lawson JT, Johnston BT, Scally CM, Ennis M et al. Evaluation and outcome of patients with chronic non-productive cough using a comprehensive diagnostic protocol. *Thorax* 1998;53:738-43.
36. Faniran AO, Peat JK, Woolcock AJ. Persistent cough: is it asthma?. *Arch Dis Child* 1998;79:411-4.

37. Palombini BC. Tosse e expectoração. J Pneumol 1984;10:175-94.
38. Palombini BC, Gastal OL, Gastal CSP. Refluxo gastroesofágico e asma. J Pneumol 1993;19:151-2.
39. Gastal OL, Palombini BC, DeMeester TR, Gastal CP, Silva MMC, Macedo S. Influência dos níveis de refluxo gastroesofágico(RGE) na escolha do tratamento de pacientes com tosse crônica. J Pneumol 1998;24:277-82.
40. Fiss E, Palombini BC, Irwin RS. Tosse crônica. Rev Bras Med 1998;55:185-92.
41. Palombini BC, Villanova CA, Stolz DP, Pereira EA, Gastal OL, Porto N e cols. Fisiopatologia: a tríade patogênica da tosse crônica. Rev Bras Med 1998;55:197-208.
42. Palombini BC, Villanova CAC, Araújo E, Gastal OL, Carneiro D, Stolz DP et al. A pathogenic triad in chronic cough. Chest 1999;116:279-84.
43. Fiss E. Estudo do reflexo esôfago-brônquico em pacientes portadores de asma (tese). São Paulo: Universidade de São Paulo; 1993
44. Costa SN, Monteiro Filho AA, Fiss E. Etiologia da tosse: estudo de caso. J Pneumol 1994;20:38-40.
45. Pinto RMC. Tosse - outras causas. Rev Bras Med 1998;55:248-50.
46. Fletcher CM, Elmes PC, Fairbairn AS. The significance of respiratory symptoms and the diagnosis of chronic bronchitis in a working population. BMJ 1959;2:257-66.

47. Ferris BG. Epidemiology standardization project. *Am Rev Respir Dis* 1978;118:1-53.
48. Lebowitz MD, Burrows B. Comparison of questionnaires: the BMRC and NHLI respiratory questionnaires and a new self-completion questionnaire. *Am Rev Respir Dis* 1976;113:627-35.
49. Lebowitz MD. The relationship of socio-environmental factors to the prevalence of obstructive lung diseases and other chronic conditions. *J Chron Dis* 1977;30:599-611.
50. Comstock GW, Tockman MS, Helsing KJ, Hennesy KM. Standardized respiratory questionnaires: comparison of the old with the new. *Am Rev Respir Dis* 1979;119:45-53.
51. Helsing KJ, Comstock GW, Speizer FE, Ferris BJ, Lebowitz MD, Tockman M, et al. Comparison of three standardized questionnaires on respiratory symptoms. *Am Rev Respir Dis* 1979;120:1221-31.
52. Chinn S, Burney PGJ. On measuring repeatability of data from self-administered questionnaires. *Int J Epidemiol* 1987;16:121-7.
53. Burney PG, Laitinen LA, Perdrizt S, Huckauf H, Tattersfield AE, Chinn S, et al. Validity and repeatability of the IUATLD (1984) bronchial symptoms questionnaire: an international comparison. *Eur Respir J* 1989;2:940-5.
54. Aguiar VAN, Beppu OS, Romaldini H, Ratto OR, Nakatani J. Validade de um instrumento respiratório modificado (ATS-DLS-78) como instrumento de um estudo epidemiológico em nosso meio. *J Pneumol* 1988;14:111-6.

55. Ribeiro M, Silva RCC, Pereira CAC. Diagnóstico de asma: comparação entre o teste de broncoprovocação e a variabilidade do pico de fluxo expiratório. *J Pneumol* 1995;21:217-24.
56. Stulbarg M. Evaluating and treating intractable cough. *West J Med* 1985;143:223-8.
57. Millar MM, McGrath KG, Patterson R. Malignant cough equivalent asthma: definition and case reports. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;80:345-51.
58. Glauser FL. Variant asthma. *Ann Allergy* 1972;30:457-9.
59. McFadden Jr. ER. Exertional dyspnea and cough as preludes to acute attacks of bronchial asthma. *N Engl J Med* 1975;292:555-9.
60. Hannaway PJ, Hopper DK. Cough variant asthma in children. *JAMA* 1982;247:206-8.
61. Cheriyan S, Greenberger PA, Patterson R. Outcome of cough variant asthma treated with inhaled steroids. *Ann Allergy* 1994;73:478-80.
62. Irwin RS, Rosen MJ, Braman SS. Cough: a comprehensive review. *Arch Intern Med* 1977;137:1186-91.
63. Braman SS, Corrao WM. Cough: differential diagnosis and treatment. *Clin Chest Med* 1987;8:177-88.
64. Cockcroft DW, Hargreave FE. Airway hyperresponsiveness [editorial]. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:497-500.

65. Doan T, Patterson R, Greenberger PA. Cough variant asthma: usefulness of a diagnostic-therapeutic trial with prednisone. *Ann Allergy* 1992;69:505-9.
66. Niimi A, Amitani R, Suzuki K, Tanaka E, Murayama T, Kuze F. Eosinophilic inflammation in cough variant asthma. *Eur Respir J* 1998;11:1064-9.
67. Pizzichini MM, Pizzichini E, Parameswaran K, Clelland L, Efthimiadis A, Dolovich J, et al. Nonasthmatic chronic cough: no effect of treatment with an inhaled corticosteroid in patient without sputum eosinophilia. *Can Respir J* 1999;6:323-30.
68. Laloo UG, Barnes PJ, Chung KF. Pathophysiology and clinical presentation of cough. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:S91-S97.
69. Gibson PG, Dolovich J, Denburg J, Ramsdale EH, Hargreave FE. Chronic cough: eosinophilic bronchitis without asthma. *Lancet* 1989;17:1346-8.
70. Brightling CE, Ward R, Goh KL, Wardlaw AJ, Pavord ID. Eosinophilic bronchitis is an important cause of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:406-10.
71. Pavord ID, Brightling CE, Woltmann G, Wardlaw AJ. Non-eosinophilic corticosteroid unresponsive asthma. *Lancet* 1999;353:2213-4.
72. Brightling CE, Woltmann G, Wardlaw AJ, Pavord ID. Development of irreversible airflow obstruction in a patient with eosinophilic bronchitis without asthma. *Eur Respir J* 1999;14:1228-30.

73. Brightling CE, Pavord ID. Eosinophilic bronchitis - what is it and why is it important? [editorial]. *Clin Exp Allergy* 2000;30:4-6.
74. 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;15:682-6.
75. Brightling CE, Ward R, Woltmann G, Bradding P, Sheller JR, Dworski R. et al. Induced sputum inflammatory mediator concentrations in eosinophilic bronchitis and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:878-882.
76. Brightling CE, Bradding P, Symon FA, Holgate ST, Wardlaw AJ, Pavord ID. Mast-cell infiltration of smooth muscle in asthma. *NEJM* 2002;346:1699-1705.
77. National Asthma Education Program. Expert Panel Report. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. National Asthma Education Program. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88:425-534.
78. Irwin RS, Pratter MR. The clinical value of pharmacologic bronchoprovocation challenge. *Med Clin North Am* 1990;74:767-78.
79. Holinger LD, Sanders AD. Chronic cough in infants and children: an update. *Laryngoscope* 1991;101:596-605.
80. Holinger LD. Chronic cough in infants and children. *Laryngoscope* 1996;96:316-22.

81. Rijcken B, Schouten JP, Weiss ST, Speizer FE, Van Der Lende R. The relationship of nonspecific bronchial responsiveness to respiratory symptoms in a random population sample. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:62-8.
82. Fernandes ALG. Avaliação da reatividade brônquica através de testes provocativos inespecíficos com drogas. *J Pneumol* 1988;14:195-200.
83. Poe RH, Israel RH, Utell MJ, Hall WJ. Chronic cough: bronchoscopy or pulmonary function testing?. *Am Rev Respir Dis* 1982;126:160-2.
84. Shapiro GG, Bierman CW. Inhalation bronchoprovocation in children. In: Spector SL. Provocative challenge procedures: background And methodology. 1.ed. New York: Futura, Inc.; 1989. p173-254.
85. Corrao WM. Methacholine challenge in the evaluation of chronic cough. *Allerg Proc* 1989;10:313-5.
86. Cushley MJ, Tattersfield AE, Holgate ST. Inhaled adenosine and guanosine on airway resistance in normal and asthmatic subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1983;15:161-5.
87. Cushley MJ, Tattersfield AE, Holgate ST. Adenosine-induced bronchoconstriction in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1984;129:380-4.
88. Polosa R, Magri S, Vancheri C, Armato F, Santonocito G, Mistretta A et al. Time course of changes in adenosine 5'-monophosphate airway responsiveness with inhaled heparin in allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:338-44.

89. Polosa R, Holgate ST. Adenosine bronchoprovocation: a promising marker of allergic inflammation in asthma?. *Thorax* 1997;52:919-23.
90. O'Connor BJ, Ridge SM, Barnes PJ, Fuller RW. Greater effect of inhaled budesonide on adenosine 5'-monophosphate-induced than on sodium-metabisulfite-induced bronchoconstriction in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:560-4.
91. Wilson AM, Lipworth BJ. Dose-response evaluation of the therapeutic index for inhaled budesonide in patients with mild-to-moderate asthma. *Am J Med* 2000;108:269-75.
92. Polosa R, Ciamarra I, Mangano G, Prosperini G, Pistorio MP, Vancheri C, et al. Bronchial hyperresponsiveness and airway inflammation markers in nonasthmatics with allergic rhinitis. *Eur Respir J* 2000;15:30-5.
93. Rotman HH, Liss HP, Weg JG. Diagnosis of upper airway obstruction by pulmonary function testing. *Chest* 1975;68:796-9.
94. Lisboa C, Jardim J, Angus E, Macklem PT. Is extrathoracic obstruction important in asthma?. *Am Rev Respir Dis* 1980;122:115-21.
95. Empey DW. Assessment of upper airways obstruction. *BMJ* 1972;3:503-5.
96. Shim C, Corrao P, Park SS, Williams Jr. MH. Pulmonary function studies in patients with upper airway obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1972;106:233-8.

97. Acres JC, Kryger MH. Clinical significance of pulmonary function tests. *Chest* 1981;80:207-11.
98. Irwin RS, Pratter MR, Holland PS, Corwin W, Hughes JP. Postnasal drip causes cough and is associated with reversible upper airway obstruction. *Chest* 1984;85:346-52.
99. Curley FJ, Irwin RS, Pratter MR, Stivers DH, Doern GV, Vernaglia PA, et al. Cough and the common cold. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:305-11.
100. Miller RD, Hyatt RE. Evaluation of obstructing lesions of the trachea and larynx by flow-volume loops. *Am Rev Respir Dis* 1973;108:475-81.
101. Kryger M, Bode F, Antic R, Anthonisen N. Diagnosis of obstruction of the upper and central airways. *Am J Med* 1976;61:85-93.
102. Bucca C, Rolla G, Scappaticci E, Baldi S, Arossa W. Histamine responsiveness of intra and extra thoracic airway in patients with asthmatic symptoms. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:A499.
103. Bucca C, Rolla G, Pinna G, Oliva A, Bugiani M. Hyperresponsiveness of the extrathoracic airway in patients with captopril-induced cough. *Chest* 1990;98:1133-7.
104. Bucca C, Rolla G, Scappaticci E, Chiampo F, Bugiani M, Magnano M, et al. Extrathoracic and intrathoracic airway responsiveness in sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:52-9.

105. Rolla G, Colagrande P, Scappaticci E, Bottomicca F, Magnano M, Brussino L, et al. Damage of the pharyngeal mucosa and hyperresponsiveness of airway in sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:52-7.
106. Rolla G, Colagrande P, Magnano M, Debernardi V, Dutto L, Delpiano L, et al. Extrathoracic airway dysfunction in cough associated with gastroesophageal reflux. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:204-9.
107. Bucca C, Rolla G, Scappaticci E, Baldi S, Caria E, Oliva A. Histamine hyperresponsiveness of the extrathoracic airway in patients with asthmatic symptoms. *Allergy* 1991;46:147-53.
108. Bucca C, Rolla G, Brussino L, DeRose V, Bugliani M. Are asthma-like symptoms due to bronchial or extrathoracic airway dysfunction?. *Lancet* 1995;346:791-5.
109. Harrison TW, Tattersfield AE. Extrathoracic airway dysfunction [editorial]. *Lancet* 1995;346:786-7.
110. Carney IK, Gibson PG, Murree-Allen K, Saltos N, Olson LG, Kensley MJ. A systematic evaluation of mechanisms in chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:211-6.
111. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. I Consenso Brasileiro sobre Tosse. *J Pneumol* 1998;24:S1-S10.
112. The American College of Chest Physicians. Managing cough as a defense mechanism and as a symptom: a consensus panel report of the American College of Chest Physicians. *Chest* 1998;114:S133-S181.

113. Chung KF, Lalloo UG. Diagnosis and management of chronic persistent dry cough. *Postgrad Med J* 1996;72:594-8.
114. Lawler WR. An office approach to the diagnosis of chronic cough. *Am Fam Physician* 1998;58:2015-22.
115. Yu ML, Ryu JH. Assessment of the patients with chronic cough. *Mayo Clin Proc* 1997;72:957-9.
116. Lúdvíksdóttir D, Bjornsson E, Janson C, Boman G. Habitual coughing and its associations with asthma, anxiety and gastroesophageal reflux. *Chest* 1996;109:1262-8.
117. Thiadens HA, DeBock GH, Dekker FW, Huysman JAN, VanHouwelingen JC, Springer MP, Postma DS. Identifying asthma and chronic obstructive pulmonary disease in patients with persistent cough presenting to general practitioners: descriptive study. *BMJ* 1998;316:1286-90.
118. Faniran AO, Peat JK, Woolcock AJ. Measuring persistent of a questionnaire cough in children in epidemiological studies. *Chest* 1999;115:434-9.
119. Radford PJ, Hopp RJ, Biven RE, Degan JA, Bewta Ak, Townley RG. Longitudinal changes in bronchial hyperresponsiveness in asthmatic and previously asthmatic children. *Chest* 1992;101:624-9.
120. Tager IB, Weiss ST, Speizer FE. Occurrence of asthma, nonspecific bronchial hyperresponsiveness and atopy. Insights from cross-sectional epidemiologic studies. *Chest* 1987;91:114S-9S.

121. Knudson RJ, Lebowitz MD, Holberg CJ, Burrows B. Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging. *Am Rev Respir Dis* 1983;127:725-34.

122. Pereira CAC, Barreto SP, Simões JG, Pereira FWL, Gerstler JG. Valores de referência para a espirometria em uma amostra da população brasileira adulta. *J Pneumol* 1992;18:10-22.

123. American Thoracic Society. Position paper. Standardization of spirometry - 1987 update. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:1285-98.

124. Eiser NM, Kerrebijn KF, Quanjer PH. Guidelines for standardization of bronchial challenge with bronchoconstricting agents, working group: bronchial hyperreactivity SEPCR. *Bull Eur Physiopath Resp* 1983;19:495-514.

125. Huhn JJ, Hendley O, Adams KF, Clark JW, Gwaltney JM. Antitussive effect of guaifenesin in young adults with natural colds. *Chest* 1982;82:713-8.

126. Archer LNJ, Simpson H. Night cough counts and diary card scores in asthma. *Arch Dis Child* 1985;60:473-4.

127. Chang AB, Newman RG, Carlin JB, Phelan PD, Robertson CF. Subjective scoring of cough in children: parent-completed vs child-completed diary vs an objective method. *Eur Respir J* 1998;11:462-6.

128. Petty TL. The national mucolytic study. *Chest* 1990;97:75-83.

129. Punzi HA. Safety Update: focus on cough. *Am J Cardiol* 1993;72:45-8.

130. Germino FW, Lastra J, Pool P, Punzi H, Spinowitz B, Smith W, et al. Evaluation of the cough profile of fosinopril in hypertensive patients with ace inhibitor-associated cough-a pilot study. *Curr Ther Res* 1993;54:469-75.

131. David D, Jallad N, Germino FW, Willett MS, Silva J, Weidner SM, et al. Uma comparação de perfil da tosse de fosinopril e enalapril em pacientes hipertensos com história de tosse associada ao inibidor da ECA. *Arq Bras Med* 1996;70:70-6.

132. Bussab WO, Morettin PA. *Estatística Básica*. 4. ed. São Paulo: Atual Editora; 1987. 321p.

133. Neter J, Kutner MH, Nachstheim CJ, Wasserman W. *Applied Linear Statistical Models*. 4. th. Boston: McGraw Hill; 1996. 265p.

134. The International Study of Asthma and Allergy in Childhood (ISSAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of asthma symptoms. *Eur Respir J* 1998;12:315-35.

135. Fiori R, Fritcher CC. Variação na prevalência de asma e atopia em um grupo de escolares de Porto Alegre/RS. *J Pneumol* 2001;27:237-42.

136. Irwin RS. Cough. In: Irwin RS, Curley FJ, Crossman RF. *Diagnosis and treatment of symptoms of the respiratory tract*. 1.ed. New York: Futura, Inc.; p1-54.

137. Couch RB. The common cold. *J Infect Dis* 1984;150(2):167-73.

138. Smyrnios NA, Irwin RS, Curley FJ. Chronic cough with a history of excessive sputum production. *Chest* 1995;108:991-7.

139. Boulet L-P, Milot J, Boutet M, Georges FS, Laviolette M. Airway inflammation in nonasthmatic subjects with chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:482-9.

140. Ruth M, Mansson I, Sandberg N. The prevalence of symptoms suggestive of esophageal disorders. *Scand J Gastroenterol* 1991;26:73-81.

141. Woolcock AJ, Salome CM, Yan K. The shape of the dose-response curve to histamine in asthmatic and normal subjects. *Am Rev Respir Dis* 1984;130:71-5.

ABSTRACT

ABSTRACT

Introduction: Chronic cough without apparent cause is common and it comes from problems of the upper airways, bronchial hyperresponsiveness or gastroesophageal reflux in more than 90% of the cases. Bronchoprovocation tests (BPTs) are applied for evaluation of this condition with positive and negative predicts value insufficient. **Purpose:** To accomplish diagnostic evaluation through a respiratory questionnaire, bronchoprovocation tests, cutaneous tests and to monitor the response to a clinical trial with inhaled corticosteroids in patients with a clinical diagnosis of chronic cough without apparent cause. **Methods:** Sixty four patients were appraised in a randomized, double-blind and parallel group study for 14 days. forty four patients were treated with inhaled beclometasone 1500mg/day (group 1) and twenty patients by placebo in the inhaled form (group 2). Respiratory questionnaire, BPTs with adenosine and methacoline, inspiratory and expiratory curves and cutaneous tests were compared in the two groups and the response to the treatment was evaluated through two diaries of symptoms. **Results:** There were no differences in the respiratory questionnaire, BPTs, cutaneous tests and the clinical trial for either group. Patients that had treatment with corticosteroids (group 2) were separate into two groups: non-responders - group 3 (n=8) and responders - group 4 (n=36). For most of the questions (respiratory questionnaire) there was no correlation with the favorable response in treatment. However, the duration of the cough in months ($p < 0,032$) and the use of medicines in the last weeks or months ($p < 0,001$) in group 4 were significantly. The broncoprovocation tests, independently of the substances used, were similar for identification of cases. The patients with positive BPT (those with cough variant asthma) were treated and there was an improvement of the symptoms in 95% (n=21) of the cases. On the other hand, in the patients with negative bronchoprovocation test results (possible eosinophilic bronchitis) responded to the treatment in 68% (n=15) of the cases. When analyzing only the response to treatment, independently of the underlying disease (cough variant asthma and eosinophilic bronchitis), we obtained an improvement in 82% (n=36) of the patients that used inhaled corticosteroids. After one year there was asthma development in 27% (n=12) of forty-five patients analyzed. **Conclusions:** After excluding conditions such as retronasal drainage and gastroesophageal reflux, we found that the questionnaire has no value as a tool in predicting cough variant asthma and possible eosinophilic bronchitis. The BPTs was effecting in predicting cough variant asthma (95% of the time). The corticosteroids trial showed an excellent response with complete resolution of coughing in 82% of the patients being 95% in the patients with cough variant asthma and 68% in the patients with possible eosinophilic bronchitis.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

1. ROTHER ET, BRAGA MER. Como elaborar sua tese: estrutura e referências. São Paulo, 2001; 86p