

***Abordagens terapêuticas na síndrome da hipersensibilidade da tosse: revisão
sistemática***

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO (TCC)

ITAMAR FERNANDES SOUZA JUNIOR

GABRIEL HENRIQUE MARTINS CAMAROTA

Abordagens terapêuticas na síndrome da hipersensibilidade da tosse : revisão sistemática

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como exigência parcial para graduação no curso de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC GO)

Orientador:

Prof.^a Isadora Carvalho Medeiros

Francescantonio

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	4
2. OBJETIVOS	6
2.1) OBJETIVO GERAL	6
2.2) OBJETIVOS ESPECÍFICOS.	6
3. JUSTIFICATIVA	7
4. METODOLOGIA.....	8
5. RESULTADOS.....	9
6. DISCUSSÃO	14
7. CONCLUSÃO	18
8. REFERÊNCIAS	19

INTRODUÇÃO

A tosse é um reflexo protetor essencial que desempenha o papel de prevenir a broncoaspiração e melhorar a limpeza das vias respiratórias. É um sintoma respiratório relevante, pois pode indicar uma condição subjacente grave e, por isso, é um dos principais motivos de busca por atendimento médico. Apesar disso, quando ela ocorre por tempo prolongado, pode acarretar em complicações que interferem profundamente no estilo de vida e no bem-estar das pessoas, provocando preocupações com doenças subjacentes, vômitos, exaustão, dificuldades de sono e constrangimentos sociais, além de impactar na comunicação, causar incontinência urinária, depressão e absenteísmo no trabalho (Kalil Filho, 2021).

A tosse crônica é uma condição comum que afeta de 7% a 11% dos adultos em todo o mundo, representando uma carga significativa de atendimentos em cuidados primários tanto em países desenvolvidos quanto em países em desenvolvimento (SONG *et al*, 2015; FINLEY *et al*, 2018). Em clínicas de pneumologia, até 40% das consultas de pacientes são para avaliar tosse crônica (Gibson *et al.*, 2015). Esta condição é definida como uma tosse diária com duração superior a 8 semanas (Irwin *et al.*, 2018). A tosse crônica pode ser de difícil manejo, com a maioria dos tratamentos sendo ineficazes (MORICE *et al*, 2000; Schroeder *et al.*, 2002). Aproximadamente 90% dos diagnósticos de tosse crônica têm etiologias comuns não malignas. (Chamberlain, *et al.*, 2015)

Na parte do impacto da qualidade de vida dos pacientes com tosse crônica, nota-se o quão intensa é a sua dimensão, haja vista que a tosse muitas vezes causa isolamento severo, em que os pacientes evitam locais como cinemas e restaurantes por vergonha de serem julgados por estarem “atrapalhando o ambiente” ou por serem interpretados como contagiosos. Nesse sentido, o impacto da tosse crônica chega até mesmo no âmbito da saúde mental, posto que a interrupção constata do sono leva a níveis elevados de ansiedade e depressão (Chamberlain, *et al.*, 2015).

Quanto à etiologia da tosse crônica temos: síndrome da tosse do trato respiratório superior (UACS), doença do refluxo gastroesofágico, doenças respiratórias comuns (doença pulmonar obstrutiva crônica, asma e bronquiectasias), condições mais raras (fibrose pulmonar idiopática e bronquite aguda eosinofílica não asmática), a síndrome de hipersensibilidade a tosse e efeito colateral de certos tratamentos medicamentosos como inibidores de conversão de angiotensina (IECA). (Kalil Filho, 2021). (Farooqi *et al.*,

2020). A asma variante da tosse, bronquite eosinofílica, síndrome da tosse das vias aéreas superiores e doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), são as mais comuns e correspondem de 51 a 92% dos casos em adultos (Lai *et al.*, 2013; Morice *et al.*, 2014). A síndrome de hipersensibilidade da tosse (SHT) ocorre em 9,6% da população e é caracterizada por tosse crônica persistente problemática frequentemente desencadeada por níveis baixos de exposição térmica, mecânica ou química (Kalil Filho, 2021) (Song, *et al.*, 2015). Na hipersensibilidade, até estímulos triviais dos nervos sensoriais levam à vontade de tossir. A causa dessa hipersensibilidade ainda não é totalmente compreendida, porém o conceito de SHT é amplamente aceito pela comunidade respiratória (Morice *et al.*, 2014). Ela está ligada a hipersensibilidade dos nervos aferentes vagais e a um defeito intrínseco nos próprios nervos (Kalil Filho, 2021).

O diagnóstico de SHT é principalmente clínico, baseado nos sintomas característicos e na exclusão de outras causas de tosse crônica. Testes objetivos de sensibilidade ao reflexo da tosse, medindo a resposta à tosse após inalação de capsaicina ou ácido cítrico, podem apoiar o diagnóstico, mas não são realizados rotineiramente na prática clínica. (Ternesten-Hasséus, 2015). Na sintomatologia, os pacientes relatam prurido ou sensação de irritação na garganta ou na região torácica que frequentemente leva a acesso de tosse que são desencadeados pela inalação do frio, inspiração profunda, fala, irritantes primários como fumaças de cigarro, aerossóis ou perfumes (Kalil Filho, 2021).

Atualmente, as estratégias existentes para o tratamento da SHT são: Intervenção com fisioterapia e terapia da fala e linguagem (PSALTI) e o uso de neuromodulador, como a pregabalina. A terapia da fala com fisioterapia resultou em melhora adicional na gravidade da tosse, frequência da tosse e qualidade de vida quando comparado à terapia da fala isoladamente (Vertigan *et al.*, 2016).

Diante desse contexto, o reconhecimento da SHT representa um importante desafio clínico, uma vez que sua apresentação frequentemente se sobrepõe a outras etiologias de tosse crônica, dificultando o diagnóstico e o manejo adequado. Além disso, os pacientes frequentemente apresentam sintomas persistentes e refratários, associados ao importante impacto físico, emocional e social, com prejuízo significativo da qualidade de vida. Apesar da elevada prevalência e da relevância clínica da tosse crônica, as opções terapêuticas disponíveis ainda são limitadas e, em muitos casos, apresentam resposta insatisfatória. Nesse cenário, a tosse crônica refratária configura-se como um problema relevante de saúde pública, reforçando a necessidade de ampliar o conhecimento acerca das estratégias terapêuticas atualmente disponíveis para a síndrome da hipersensibilidade da tosse, visando um manejo mais eficaz e a redução do impacto da doença sobre a vida dos pacientes.

OBJETIVOS

OBJETIVO GERAL

Sistematizar as evidências disponíveis sobre as abordagens terapêuticas utilizadas na síndrome da hipersensibilidade da tosse.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- A. Descrever as principais abordagens terapêuticas utilizadas na síndrome da hipersensibilidade da tosse.
- B. Avaliar a eficácia das diferentes intervenções terapêuticas no controle da sintomatologia da tosse crônica.
- C. Comparar os perfis de segurança e tolerabilidade das terapias disponíveis.

JUSTIFICATIVA

A síndrome da hipersensibilidade da tosse representa um importante desafio clínico devido à sua elevada prevalência, complexidade diagnóstica e impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes. A sobreposição de sintomas com outras etiologias de tosse crônica frequentemente dificulta o reconhecimento adequado da síndrome, contribuindo para atraso diagnóstico e persistência dos sintomas.

Além do desconforto físico, a tosse crônica refratária está associada a importantes repercussões funcionais, emocionais e sociais, incluindo distúrbios do sono, fadiga, isolamento social, prejuízo da comunicação, ansiedade, depressão e redução da capacidade laboral. Dessa forma, trata-se de uma condição com impacto clínico relevante e potencial repercussão em saúde pública.

Apesar dos avanços recentes na compreensão fisiopatológica da síndrome da hipersensibilidade da tosse, as opções terapêuticas atualmente disponíveis ainda são limitadas, heterogêneas e, em muitos casos, apresentam eficácia variável. Nesse contexto, torna-se fundamental ampliar o conhecimento acerca das estratégias terapêuticas utilizadas, bem como avaliar suas evidências de eficácia, segurança e impacto na qualidade de vida dos pacientes.

Assim, a presente revisão sistemática busca sintetizar as evidências disponíveis na literatura sobre as abordagens terapêuticas relacionadas à síndrome da hipersensibilidade da tosse, contribuindo para o aprimoramento do manejo clínico e para a melhor compreensão das alternativas terapêuticas atualmente disponíveis.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, conduzida de acordo com as recomendações do protocolo PRISMA 2020, utilizando o PROSPERO (CRD1155037) para registro. A pergunta de pesquisa foi estruturada com base na estratégia PICO: População: Pacientes com síndrome da hipersensibilidade da tosse ou tosse crônica refratária/inexplicada; Intervenção: abordagens terapêuticas farmacológicas e não farmacológicas; Comparação: Placebo, tratamento convencional, ausência de intervenção ou comparação entre terapias, quando disponível; Desfecho: Melhora da sintomatologia, redução da frequência ou gravidade da tosse, segurança, tolerabilidade e impacto na qualidade de vida.

A busca bibliográfica foi realizada nas bases PubMed/MEDLINE, Scopus, Embase, Cochrane Library e Web of Science. Foram utilizados descritores controlados e termos livres relacionados à tosse crônica, síndrome da hipersensibilidade da tosse e tratamento, combinados por operadores booleanos. A estratégia incluiu combinações dos seguintes termos: “chronic cough”, “refractory chronic cough”, “unexplained chronic cough”, “cough hypersensitivity syndrome”, “treatment”, “therapy”, “management”, “speech therapy”, “physiotherapy”, “neuromodulators”, “P2X3 antagonists” e “superior laryngeal nerve block”.

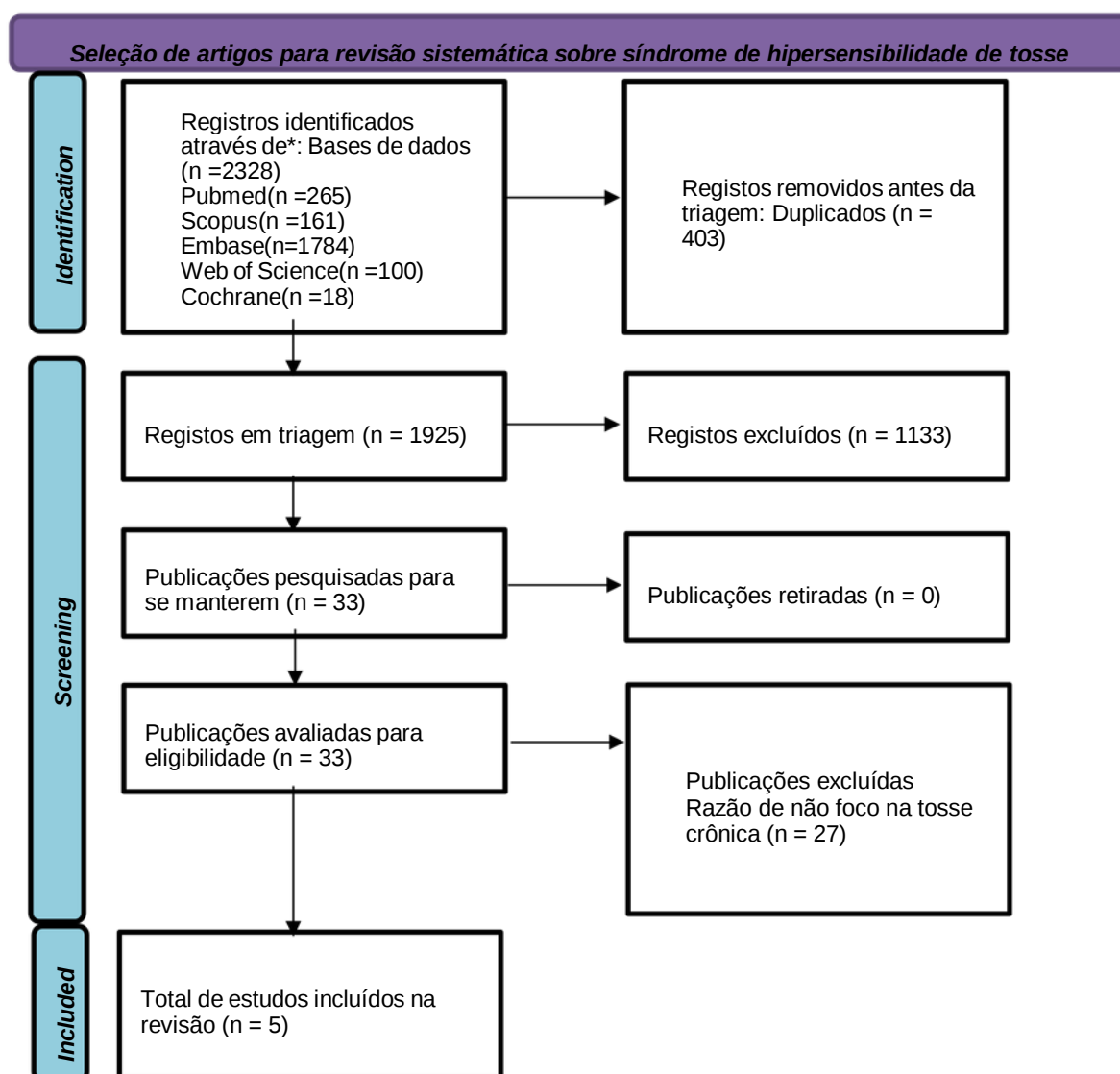
Foram incluídos estudos que avaliaram intervenções terapêuticas em pacientes com tosse crônica refratária, tosse crônica inexplicada ou síndrome da hipersensibilidade da tosse, incluindo ensaios clínicos randomizados, estudos intervencionais, coortes e estudos observacionais com avaliação de eficácia, segurança ou qualidade de vida. Foram excluídos estudos que não abordavam intervenção terapêutica, artigos sem relação direta com tosse crônica, estudos voltados exclusivamente à tosse aguda, revisões narrativas, editoriais, cartas ao editor, relatos de caso isolados e publicações sem dados clínicos aplicáveis aos desfechos de interesse.

A seleção dos estudos foi realizada em etapas, com remoção inicial das duplicatas, seguida da triagem por título e resumo e, posteriormente, leitura do texto completo dos artigos potencialmente elegíveis. Os dados extraídos incluíram autor, ano de publicação, tipo de estudo, população avaliada, intervenção utilizada, grupo comparador, principais desfechos de eficácia, eventos adversos, tolerabilidade e impacto na qualidade de vida. Os resultados foram organizados de forma descritiva e comparativa, considerando a heterogeneidade metodológica dos estudos incluídos, o que impossibilitou a realização de meta-análise.

RESULTADOS

Seleção dos estudos

A busca nas bases de dados identificou 2328 registros, distribuídos entre PubMed (n=265), Scopus (n=161), Embase (n=1784), Web of Science (n=100) e Cochrane Library (n=18). Após a remoção de 403 estudos duplicados, 1925 registros foram submetidos à triagem por título e resumo. Destes, 1133 foram excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade. Ao final da análise dos textos completos, cinco estudos foram incluídos na revisão sistemática. O processo de seleção dos estudos está demonstrado no fluxograma PRISMA. (FIGURA 1)



Características dos estudos incluídos

Os estudos incluídos apresentaram heterogeneidade quanto ao desenho metodológico, população avaliada e tipo de intervenção terapêutica. Foram identificados ensaios clínicos randomizados, estudos prospectivos intervencionais e coortes retrospectivas. As intervenções avaliadas incluíram terapia fonoaudiológica (PSALTI), bloqueio do nervo laríngeo superior (NLS), antagonistas P2X3 e acetato de zinco.

A maioria dos pacientes avaliados era do sexo feminino, com idade média variando entre 57 e 62 anos. Os principais diagnósticos incluíram tosse crônica refratária, tosse crônica inexplicada e neuropatia sensitiva laríngea. As características clínicas e metodológicas dos estudos estão resumidas nas Tabelas 1 e 2.

Eficácia das intervenções terapêuticas

A terapia fonoaudiológica (PSALTI), avaliada no estudo de Gibson & Vertigan (2008), demonstrou melhora significativa da tosse crônica, com taxa de sucesso de 88% no grupo intervenção, em comparação com 14% no grupo placebo ($p<0,05$). Também foram observadas melhoras na qualidade de vida, nos sintomas respiratórios e nos parâmetros acústicos da voz.

O bloqueio do nervo laríngeo superior foi avaliado nos estudos de Bowen *et al.* (2025) e Josh *et al.* (2025), demonstrando melhora subjetiva dos sintomas em 75% e 81,8% dos pacientes, respectivamente. Josh *et al.* observou redução significativa do escore CSI após um mês de intervenção ($p=0,007$), embora o efeito terapêutico tenha apresentado redução ao longo do seguimento.

O antagonista P2X3 Sivopixant foi avaliado por McGarvey *et al.* (2023). Apesar de não apresentar superioridade estatisticamente significativa em relação ao placebo no desfecho primário de redução da frequência da tosse em 24 horas ($p=0,3241$), houve melhora significativa em desfechos secundários relacionados à gravidade da tosse e qualidade de vida.

O estudo de Balasubramanian *et al.* (2023), que avaliou o uso de acetato de zinco, não demonstrou benefício clinicamente relevante em comparação ao placebo, sendo observada resposta semelhante entre os grupos avaliados.

Tabela 1 – Caracterização dos principais estudos incluídos na síntese

Autor(es) (Ano)	Tipo de Estudo	Intervenção	Eficácia (Principais Achados)	Segurança & Tolerabilidade	Nível de Evidência
Gibson and Vertigan (2008)	Ensaio Clínico Randomizado (ECR) controlado por placebo	Fonoaudiologia (terapia PSALTl) — 4 sessões em 2 meses	Alta eficácia: 88% sucesso no grupo intervenção vs. 14% no placebo ($p<0,05$). Melhora na qualidade de vida, sintomas respiratórios e parâmetros acústicos.	Excelente. Nenhum evento adverso físico relatado. Intervenção não farmacológica.	Alto (Nível 1)
Bowen, et al. (2025)	Coorte retrospectiva	Bloqueio bilateral do nervo laríngeo superior (NLS) com triancinolona + lidocaína	Promissora: 75% dos pacientes (9/12) relataram melhora. Mediana de redução dos sintomas de 7 (IQR: 26–89%).	Bom perfil. Sem eventos de aspiração. Apenas 3 complicações menores autolimitadas.	Moderado (Nível 4)
Josh, et al. (2025)	Estudo prospectivo intervenional (sem grupo controle)	Bloqueio do NLS (mesma técnica)	Promissora: 81,8% (18/22) melhora subjetiva em 1 mês. Redução significativa do escore CSI (pré: 13,19 vs. pós: 7,63; $p=0,007$).	Excelente. Nenhum evento adverso relatado no estudo.	Moderado (Nível 4)
McGarvey, et al. (2023)	ECR Fase 2b (duplo-cego, controlado por placebo)	Sivopixant (antagonista P2X3) — 50 mg, 150 mg, 300 mg vs. placebo por 4 semanas	Não superior ao placebo para desfecho primário (redução da tosse em 24h na dose de 300mg). Benefício em desfechos secundários (VAS e LCQ).	Moderada, com ressalvas: aumento dose-dependente de distúrbio do paladar (33% no grupo 300 mg vs. 2,9% placebo).	Alto (Nível 1)
Balasubramanian, et al. (2023)	Ensaio piloto randomizado (análise de futilidade)	Acetato de Zinco (150 mg/dia) vs. placebo por 6 semanas	Fútil (sem benefício clinicamente relevante). Melhora observada em ambos os grupos, mas o efeito do zinco não superou a MCID.	Boa tolerabilidade a curto prazo. Perfil de segurança semelhante ao placebo. Aumento dos níveis séricos de zinco.	Moderado (Nível 2 — Piloto)

Tabela 2 – Caracterização do tipo de população incluídos em cada estudo

Autor(es) (Ano)	N total (Intervenção/Controle)	Idade média (anos)	Sexo Feminino (%)	Diagnóstico	Duração média da tosse (anos)	Nível de Evidência
Gibson and Vertigan (2008)	87 (47/40)	59,4 (variação: 23–84)	73,6% (64/87)	Tosse crônica refratária (apesar de tratamento para DRGE, UACS e asma)	Não informado (critério: > 2 meses)	Alto (Nível 1)
Bowen, et al. (2025)	12	61 (IQR: 52–66)	91,7% (11/12)	Tosse crônica inexplicada (UCC) após avaliação completa	6,3 (variação: 1,4–31,3)	Moderado (Nível 4)
Josh, et al. (2025)	22	Não informado (faixa: 28–78)	63,6% (14/22)	Neuropatia sensitiva laríngea (LSN) — diagnóstico de exclusão	Não informado (critério: > 8 semanas)	Moderado (Nível 4)
McGarvey, et al. (2023)	400 (100/102/96/102)	57,0 (± 11,9)	73,8% (295/400)	Tosse crônica refratária ou inexplicada (RCC/UCC)	10,5	Alto (Nível 1)
Balasubramanian, et al. (2023)	34 (17/17)	62 (IQR: 52–70)	82,4% (28/34)	Tosse crônica refratária (> 3 meses) com falha ao tratamento de DRGE, asma e sinusite	Não informado (critério: > 3 meses)	Moderado (Nível 2 — Piloto)

DISCUSSÃO

A presente revisão sistemática demonstrou que as abordagens terapêuticas atualmente disponíveis para a síndrome da hipersensibilidade da tosse apresentam resultados heterogêneos quanto à eficácia, segurança e robustez metodológica. Embora algumas intervenções tenham demonstrado benefícios clínicos relevantes, a qualidade e o nível de evidência dos estudos disponíveis ainda permanecem limitados em diversos aspectos, especialmente pela heterogeneidade metodológica e pelo reduzido número de ensaios clínicos randomizados.

A compreensão contemporânea da síndrome da hipersensibilidade da tosse modificou significativamente a abordagem da tosse crônica refratária e inexplicada. O conceito atual propõe que a persistência da tosse decorre de um estado de hipersensibilidade neuropática das vias aferentes vagais (Ahmad, *et al.*, 2022; Chung, McGarvey & Mazzone, 2016), caracterizado clinicamente por alotussia e hipertussia, em que estímulos normalmente inócuos passam a desencadear o reflexo da tosse. Esse entendimento é particularmente relevante, pois afasta interpretações previamente atribuídas a causas psicogênicas ou comportamentais, reconhecendo a condição como uma entidade neuropática complexa, envolvendo mecanismos periféricos e centrais.

Nesse contexto, a terapia fonoaudiológica (PSALTI) destacou-se como a intervenção com maior robustez metodológica entre os estudos incluídos. O estudo de Gibson and Vertigan (2008) demonstrou melhora significativa dos sintomas, da qualidade de vida e dos parâmetros vocais objetivos, sugerindo que estratégias comportamentais e de controle respiratório podem modular a hipersensibilidade do reflexo da tosse (Ahmad, *et al.*, 2022). Além disso, trata-se de uma intervenção não farmacológica, segura e sem eventos adversos relevantes, o que reforça sua aplicabilidade clínica, especialmente em pacientes com sintomas persistentes e refratários. Entretanto, apesar do elevado nível metodológico do estudo, a limitada quantidade de ensaios clínicos randomizados disponíveis ainda restringe a generalização dos resultados. Adicionalmente, intervenções comportamentais apresentam maior susceptibilidade à influência de fatores subjetivos e ao efeito placebo, especialmente em doenças associadas à percepção sensorial, como a síndrome da hipersensibilidade da tosse.

O bloqueio do nervo laríngeo superior também apresentou resultados promissores, com elevadas taxas de melhora subjetiva dos sintomas e perfil de segurança favorável (Bowen, *et al.*, 2025; Josh, *et al.*, 2025). Os achados sugerem que a interrupção temporária da aferência sensorial vagal pode reduzir a hiperexcitabilidade neural associada à síndrome.

Entretanto, os estudos disponíveis apresentam limitações metodológicas importantes, incluindo pequeno tamanho amostral, ausência de grupo controle e curto período de seguimento. Além disso, a redução progressiva do efeito terapêutico observada ao longo do acompanhamento (Josh, *et al.*, 2025) sugere que o benefício pode ser transitório em parte dos pacientes. A ausência de mascaramento e de grupos placebo nos estudos disponíveis também pode superestimar a magnitude do efeito terapêutico observado, especialmente considerando que desfechos subjetivos foram amplamente utilizados para avaliação clínica.

Os antagonistas do receptor P2X3 representam uma das estratégias farmacológicas mais promissoras no manejo da tosse crônica refratária, devido à sua atuação direta na via neural aferente da tosse (Chung, McGarvey & Mazzone, 2016). No entanto, embora o Sivopixant tenha demonstrado melhora em desfechos secundários relacionados à gravidade dos sintomas e qualidade de vida, o estudo incluído (McGarvey, *et al.*, 2023) não demonstrou superioridade estatisticamente significativa em relação ao placebo no desfecho primário de frequência da tosse. Esse achado evidencia a complexidade da avaliação terapêutica na tosse crônica, especialmente diante da elevada resposta placebo frequentemente observada nesses pacientes. A divergência entre os desfechos primários e secundários também evidencia uma importante limitação metodológica dos estudos em tosse crônica: a dificuldade em estabelecer instrumentos capazes de mensurar simultaneamente frequência objetiva da tosse, percepção subjetiva de melhora e impacto funcional da doença (Chung, McGarvey & Mazzone, 2016). Além disso, os distúrbios do paladar observados de forma dose-dependente representam um importante fator limitante para a utilização clínica desses fármacos (McGarvey, *et al.*, 2023).

O estudo envolvendo acetato de zinco (Balasubramanian, *et al.*, 2023) não demonstrou benefício clinicamente relevante em relação ao placebo, apesar da plausibilidade biológica inicialmente proposta para a intervenção. Esse achado ressalta a importância de ensaios clínicos rigorosamente delineados na validação de novas terapias, uma vez que mecanismos fisiopatológicos teoricamente promissores nem sempre se traduzem em benefício clínico significativo. Nesse contexto, a análise de futilidade utilizada no estudo representa ferramenta importante para evitar a continuidade de estratégias terapêuticas pouco eficazes.

A elevada resposta placebo identificada nos estudos analisados (McGarvey, *et al.*, 2023; Balasubramanian, *et al.*, 2023) merece destaque. Em doenças com importante componente sensorial e percepção subjetiva dos sintomas, como a síndrome da hipersensibilidade da tosse, fatores comportamentais e psicológicos podem influenciar significativamente os desfechos clínicos. Dessa forma, o uso de ensaios clínicos randomizados controlados torna-

se fundamental para adequada interpretação da eficácia terapêutica. Esse fenômeno reforça a necessidade de estudos rigorosamente controlados e com desfechos padronizados, uma vez que a elevada resposta placebo pode dificultar a identificação do real benefício terapêutico das intervenções avaliadas.

Outro aspecto relevante refere-se ao impacto multidimensional da tosse crônica sobre a qualidade de vida. Os estudos incluídos demonstraram melhora em instrumentos validados, como LCQ e CQLQ, evidenciando que os benefícios terapêuticos vão além da simples redução da frequência da tosse. A doença está frequentemente associada a fadiga, distúrbios do sono, constrangimento social, isolamento, ansiedade, depressão e prejuízo funcional (Jacobs, 2020; Ahmad, *et al.*, 2022), reforçando a importância de abordagens terapêuticas que contemplem não apenas o controle sintomático, mas também a recuperação funcional e psicossocial dos pacientes.

Os achados desta revisão devem ser interpretados com cautela diante de importantes limitações metodológicas. Houve significativa heterogeneidade entre os estudos incluídos quanto aos critérios diagnósticos utilizados, características populacionais, duração da tosse, instrumentos de avaliação clínica e modalidades terapêuticas investigadas. Além disso, a maioria dos estudos apresentou amostras reduzidas e curto tempo de seguimento, limitando a avaliação da manutenção do efeito terapêutico a longo prazo.

A predominância de desfechos subjetivos, como escalas de sintomas e percepção individual de melhora, também aumenta a susceptibilidade a vieses de aferição, particularmente em estudos não cegados ou sem grupo controle. Outra questão relevante refere-se à ausência de padronização universal para o diagnóstico da síndrome da hipersensibilidade da tosse, o que dificulta comparações diretas entre os estudos e reduz a robustez das conclusões disponíveis atualmente.

Apesar dos avanços recentes na compreensão fisiopatológica da síndrome da hipersensibilidade da tosse, o manejo terapêutico da condição ainda representa desafio significativo na prática clínica. As evidências atualmente disponíveis sugerem benefício potencial de intervenções não farmacológicas e farmacológicas direcionadas à modulação da hipersensibilidade neural da tosse; entretanto, a limitada robustez metodológica de parte dos estudos disponíveis impede conclusões definitivas sobre superioridade terapêutica ou estabelecimento de algoritmos padronizados de tratamento.

Dessa forma, tornam-se necessários novos ensaios clínicos randomizados, com maior tamanho amostral, seguimento prolongado e desfechos padronizados, capazes de avaliar não apenas a redução objetiva da tosse, mas também os impactos funcionais e psicossociais da doença sobre a qualidade de vida dos pacientes.

CONCLUSÃO

A síndrome da hipersensibilidade da tosse representa uma condição clínica complexa, multifatorial e de importante impacto funcional, emocional e social, estando frequentemente associada à tosse crônica refratária ou inexplicada. O reconhecimento dessa síndrome tem ampliado a compreensão fisiopatológica da tosse crônica, permitindo abordagens terapêuticas mais direcionadas aos mecanismos de hipersensibilidade neural envolvidos na gênese dos sintomas.

A presente revisão sistemática demonstrou que as estratégias terapêuticas atualmente disponíveis apresentam eficácia variável e diferentes níveis de evidência científica. Entre as intervenções avaliadas, a terapia fonoaudiológica (PSALTI) apresentou os resultados mais consistentes, sustentados por evidências metodologicamente mais robustas, além de excelente perfil de segurança e impacto positivo na qualidade de vida dos pacientes. O bloqueio do nervo laríngeo superior demonstrou benefício clínico promissor, especialmente no curto prazo, embora os estudos disponíveis ainda apresentem importantes limitações metodológicas. Os antagonistas P2X3 representam uma alternativa farmacológica potencialmente relevante, porém ainda limitada pelos efeitos adversos relacionados ao paladar e pela ausência de superioridade significativa em alguns desfechos primários. Já o acetato de zinco não demonstrou benefício clínico relevante em relação ao placebo.

Além da heterogeneidade dos resultados terapêuticos, observou-se importante variabilidade metodológica entre os estudos incluídos, envolvendo diferenças nos critérios diagnósticos, instrumentos de avaliação clínica, intervenções utilizadas e desfechos analisados. A predominância de amostras pequenas, curto seguimento e desfechos subjetivos também limita a generalização dos achados atualmente disponíveis.

Apesar dessas limitações, os dados analisados reforçam que a síndrome da hipersensibilidade da tosse constitui condição de relevante impacto clínico e potencial repercussão em saúde pública, devido ao comprometimento significativo da qualidade de vida dos pacientes. Dessa forma, o adequado reconhecimento da síndrome e o conhecimento das opções terapêuticas disponíveis tornam-se fundamentais para o manejo clínico mais eficaz e individualizado.

Por fim, tornam-se necessários novos ensaios clínicos randomizados, com maior robustez metodológica, seguimento prolongado e desfechos padronizados, capazes de estabelecer com maior precisão a eficácia, segurança e aplicabilidade clínica das diferentes intervenções terapêuticas disponíveis para a síndrome da hipersensibilidade da tosse.

REFERÊNCIAS

1. AHMAD, S. S. et al. Chronic cough. *BMJ*, v. 377, e067145, 2022. doi: 10.1136/bmj-2021-067145.
2. BALASUBRAMANIAN, A. et al. Efficacy and tolerability of zinc acetate for treatment of chronic refractory cough: pilot randomised futility trial. *ERJ Open Research*, v. 9, 00678-2022, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1183/23120541.00678-2022>.
3. BIRRING, S. S. et al. Physiotherapy and Speech and Language therapy intervention for chronic cough. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, v. 47, p. 84–87, 2017.
4. BOWEN, A. J. et al. Bilateral internal superior laryngeal nerve injections for unexplained chronic cough. *American Journal of Otolaryngology–Head and Neck Medicine and Surgery*, v. 46, 104568, 2025.
5. CHAMBERLAIN, S. A. et al. The impact of chronic cough: a complete cross-sectional European survey. *Lung*, v. 193, n. 3, p. 401–408, 2015.
6. CHAMBERLAIN MITCHELL, S. A. et al. Physiotherapy, and speech and language therapy intervention for patients with refractory chronic cough: a multicentre randomised control trial. *Thorax*, v. 72, n. 2, p. 129–136, 2017.
7. CHANG, A. B. et al. A multi-centre study on chronic cough in children: Burden and etiologies based on a standardized management pathway. *Chest*, v. 142, p. 943–950, 2012.
8. CHANG, A. B. et al. Managing Chronic Cough as a Symptom in Children and Management Algorithms: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*, v. 158, p. 303–329, 2020.
9. CHUNG, K. F. Chronic 'cough hypersensitivity syndrome': a more precise label for chronic cough. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, v. 24, p. 267–271, 2011.
10. CHUNG, K. F.; MCGARVEY, L.; MAZZONE, S. B. Chronic cough: a neuropathic disorder? *The Lancet Respiratory Medicine*, v. 1, n. 5, p. 414–422, 2016. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70043-2.
11. COHEN, S. M. et al. Use of specific neuromodulators in the treatment of chronic, idiopathic cough: a systematic review. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*, v. 148, n. 3, p. 374–382, 2013.
12. FAROOQI, M. A. M. et al. Investigations and management of chronic cough: a 2020 update from the European Respiratory Society Chronic Cough Task Force. *European Respiratory Review*, 2020.
13. FINLEY, C. R. et al. What are the most common conditions in primary care? Systematic review. *Canadian Family Physician*, v. 64, p. 832–840, 2018.
14. FOWLES, H. E. et al. Tussive challenge with ATP and AMP: does it reveal cough hypersensitivity? *European Respiratory Journal*, v. 49, n. 2, 1601452, 2017.
15. GIBSON, P. G.; VERTIGAN, A. E. Management of chronic refractory cough. *BMJ*, v. 351, h5590, 2015. (Estudo original: VERTIGAN, A. E. et al. *Thorax*, v. 61, n. 12, p. 1065–1069, 2006. DOI: 10.1136/thx.2006.064337).
16. IRWIN, R. S. et al. Diagnosis and management of cough executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, v. 129, n. 1 Suppl, p. 1S–23S, 2006.
17. IRWIN, R. S. et al. Classification of Cough as a Symptom in Adults and Management Algorithms: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*, v. 153, p. 196–209, 2018.
18. JACOBS, S. S. et al. Official American Thoracic Society Workshop Report: Implementation of Patient-Centered Outcomes. *Annals of the American Thoracic Society*, v. 17, p. 10, 2020.
19. JOSH, K. D. et al. Evaluation of Superior Laryngeal Nerve Block for Management of Laryngeal Sensory Neuropathy. *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*, 2025. DOI: 10.1007/s12070-025-05601-6.
20. KALIL FILHO, J. E. *Alergia & imunologia: aplicação clínica*. São Paulo: Atheneu, 2021.

21. KANJANAWASEE, D. et al. Chronic cough management: Practical guidelines and PICO-based evidence for screening and investigation. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*, v. 42, n. 4, p. 305–317, 2024.
22. LAI, K. et al. A prospective, multicenter survey on causes of chronic cough in China. *Chest*, v. 143, p. 613–620, 2013.
23. MCGARVEY, L. et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Phase 2b Trial of P2X3 Receptor Antagonist Sivopixant for Refractory or Unexplained Chronic Cough. *Lung*, v. 201, p. 25–35, 2023. DOI: 10.1007/s00408-022-00592-5.
24. MELLO, C. J. et al. Predictive values of the character, timing, and complications of chronic cough in diagnosing its cause. *Archives of Internal Medicine*, v. 156, n. 9, p. 997–1003, 1996.
25. MORICE, A. et al. Gender differences in airway behaviour. *Thorax*, v. 55, p. 629, 2000.
26. MORICE, A. H. et al. The diagnosis and management of chronic cough. *European Respiratory Journal*, v. 24, p. 481–492, 2004.
27. MORICE, A. H. et al. Expert opinion on the cough hypersensitivity syndrome in respiratory medicine. *European Respiratory Journal*, v. 44, p. 1132–1148, 2014.
28. O'NEILL, J. et al. Chronic cough and pain: Janus faces in sensory neurobiology? *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, v. 26, p. 476–485, 2013.
29. PRATTER, M. R. Chronic upper airway cough syndrome secondary to rhinosinus diseases. *Chest*, v. 129, n. 1 Suppl, p. 63S–71S, 2006.
30. SCHROEDER, K. et al. Systematic review of randomised controlled trials of over the counter cough medicines. *BMJ*, v. 324, p. 329, 2002.
31. SLOVARP, L. et al. Assessing referral and practice patterns of patients with chronic cough. *Chronic Respiratory Disease*, v. 15, n. 3, p. 296–305, 2018.
32. SONG, W. J. et al. The global epidemiology of chronic cough in adults: a systematic review and meta-analysis. *European Respiratory Journal*, v. 45, n. 5, p. 1479–1481, 2015.
33. TERNESTEN-HASSÉUS, E. et al. Cough reduction using capsaicin. *Respiratory Medicine*, 2015. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.11.001.
34. WANG, K. et al. Prevalence of cough hypersensitivity syndrome in a large Chinese population. *Respirology*, v. 21, n. 7, p. 1302–1308, 2016. doi: 10.1111/resp.12822.