INSTITUȚIA PUBLICĂ UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE „NICOLAE TESTEMIȚANU"

Tatiana DUMITRAȘ, Sergiu MATCOVSCHI, Tatiana COTOV

TUSEA CRONICĂ

Elaborare metodică

Chișinău • 2015

Isla-Mint®

PASTILE DIN MUŞCHIUL
DE ISLANDA CU **ULEI DE MENTĂ**

Isla-Moos®

PASTILE DIN MUŞCHIUL
DE ISLANDA

Calmează
tusea iritativă şi răguşeala
+
protejează gîtul

Успокаивает раздражительный кашель, охриплость

+

защищает горло

Пастилки из исландского мха с маслом мяты

Пастилки из исландского мха

INSTITUȚIA PUBLICĂ UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ŞI FARMACIE „NICOLAE TESTEMIŢANU”

Tatiana DUMITRAȘ, Sergiu MATCOVSCHI, Tatiana COTOV

TUSEA CRONICĂ

Elaborare metodică

Chișinău • 2015

CZU 616.24-008.41-036.12 (076)

D 91

Lucrarea prezentă a fost elaborată în cadrul Disciplinii Sinteze clinice, Departamentul Medicină internă.

Elaborarea metodică a fost aprobată și recomandată pentru editare de către Comisia metodică de profil ”Boli interne” a USMF ”Nicole Testemițanu” (proces verbal nr. 1 din 16.02.2015) și de Consiliul metodic central al USMF ”Nicole Testemițanu” (proces verbal nr. 3 din 18 februarie 2015).

Elaborarea dată este destinată medicilor-rezidenți specializarea Medicină internă, Pneumologie, Cardiologie, Gastroenterologie

Autori:

Tatiana Dumitraș dr. șt. med., conferențiar universitar

Sergiu Matcovschi dr. hab., șt. med., profesor universitar,
Director Departament Medicină internă,
Șef Disciplină (catedră) Sinteze clinice

Tatiana Cotov medic-rezident, specializarea Medicină internă

Recenzenți:

Ion Țîbîrnă dr. hab., șt. med., profesor universitar,
Șef Disciplină (catedră) Medicină internă,
Departamentul Medicină internă

Eudochia Țerna dr. șt. med., conferențiar universitar

DESCRIEREA CIP A CAMEREI NAȚIONALE A CĂRȚII

Dumitraș, Tatiana

Tusea cronică: Elaborare metodică/ Tatiana Dumitraș, Sergiu Matcovschi, Tatiana Cotov; Inst. Publ. Univ. de Stat de Medicină și Farmacie ”Nicolae Testemițanu”. – Chișinău: S. n., 2015 (Tipogr. ”Print-Caro”). – 55 p.

Bibiogr.: p. 51-55 (71 tit). – 100 ex.

ISBN 978-9975-56-233-1

616.24-008.41-036.12 (076)

D91

©T. Dumitraș, S. Matcovschi, T. Cotov, 2015

ISBN 978-9975-56-233-1

Cuprins

Abrevieri 4
Din partea autorilor 5
1. Noțiuni generale 6
2. Epidemilologie 7
3. Fiziopatologie 7
4. Etiologie 11
5. Evaluarea pacientului cu tuse cronică 20
5.1. Anamneza 20
5.2 Examenul clinic 24
5.3. Investigațiile paraclinice 27
6. Diagnosticul pozitiv 31
7. Diagnosticul diferențial 32
8. Principii de tratament 34
9. Complicațiile tusei cronice 43
10. Concluzii 45
11. Teste de autoevaluare 46
12. Anexe 49
13. Bibliografie 51

Abrevieri

BPOC – Bronhopneumopatie obstructivă cronică

TC – Tomografia computerizată

IECA – Inhibitorii enzimei de conversie

IPP – Inhibitorii pompei de protoni

LCR – Lichid cefalorahidian

ORL – Otorinolaringolog

PEF – Debitul expirator maxim de vârf

SDNP – Sindromul de drenaj postnazal

TBC – Tuberculoză

TEP – Tromboembolism pulmonar

Din partea autorilor

Lucrarea prezentată este destinată rezidenţilor, medicilor, dar și tuturor celor interesați de problema tusei cronice. Ne-am propus abordarea acesteia, deoarece tusea cronică (tusea ce persistă o perioadă mai mare de 8 săptămâni) este unul dintre cele mai frecvente simptome, a cincea cauză după frecvenţă, pentru care adulţii se adresează medicului şi poate fi o adevărată provocare pentru medicul clinician.

Tusea cronică este adesea simptomul-cheie al multor boli respiratorii cronice importante, dar poate fi şi unica manifestare a unei serii de condiţii extrapulmonare, în special, ale căilor respiratorii superioare şi bolilor gastro-intestinale.

Scopul acestei lucrări este prezentarea acestui simptom din perspectiva medicului internist, cu accent pe principalele afecţiuni implicate în etiologia tusei cronice, precum şi asupra alternativelor diagnostice şi terapeutice.

Tusea cronică afectează calitatea vieţii pacientului nu numai prin prisma cauzei care o provoacă, dar şi prin consecinţele directe ale efortului de tuse: oboseală, insomnie, cefalee, ameţeli, transpiraţii, incontinenţă urinară. Astfel, pacienţii solicită asistenţă medicală din cauză că tusea fie constituie o sursă de fatigabilitate sau insomnie, fie jenează anturajul lor şi este un handicap social.

Datorită varietăţii de afecţiuni ce pot produce acest simptom, managementul corect al tusei cronice presupune o cooperare strânsă dintre mai multe specialităţi: medicină internă, medicină de familie, pneumologie, alergologie, gastroenterologie, ORL, altfel spus, necesită o abordare multidisciplinară.

Sperăm ca cele relatate vor fi utile în activitatea dumneavoastră practică de zi cu zi, iar beneficiarul final să fie, ca întotdeauna, pacientul.

1. Noțiuni generale

Definiții

Tusea este un mecanism fiziologic de apărare, manifestat printr-o manevră expiratorie bruscă, explozivă, împotriva unei glotei închise și este asociat cu un sunet caracteristic. Totuşi, când este excesivă şi supărătoare devine de asemenea unul dintre cele mai comune simptome pentru care este nevoie de atenţie medicală. Aceasta din urmă este necesară datorită disconfortului produs de tuse în sine, interferenţei cu stilul de viaţă normal şi pentru determinarea cauzelor tusei.

Există un şir de controverse cu privire la modul cel mai bun din punct de vedere clinic de a defini tusea.

In funcţie de durată, iniţial se distingeau două categorii de tuse: tuse acută cu durata de cel puţin trei săptămâni şi tuse cronică – cu o durată de mai mult de trei săptămâni. Tusea acută este mai frecvent asociată cu răceala, iar cea cronică – combinația mai multor afecţiuni. În 2000, Richard S. Irwin a completat clasificarea tusei în funcţie de durată şi a introdus conceptul de tuse subacută, care durează mai mult de trei săptămâni, dar mai puțin de opt săptămâni, tusea cronică, de asemenea, conform clasificării lui, durează mai mult de opt săptămâni.

Astfel, tusea, *după evoluție* a fost împărțită în trei categorii:

- Tusea acută, definită ca tusea cu durata mai mică de 3 săptămâni;
- Tusea subacută, definită ca tusea cu durata de la trei până la opt săptămâni;
- **Tusea cronică (persistentă) este definită ca tusea cu durata ce depăşeşte 8 săptămâni.**

Deoarece toate tipurile de tuse sunt acute de la bun început, se estimează durata tusei la momentul prezentării la medic. Cea mai mare atenție trebuie acordată acesteia din urmă, deoarece aduce adesea pacientul la medic cu o oarecare întârziere, pe când tusea acută este autolimitantă, fiind provocată cel mai frecvent de infecții virale sau bacteriene şi atrage prezentarea rapidă la doctor.

2. Epidemilologie

Prevalența tusei cronice este dificil de estimat, însă nu există nici o îndoială că un simptom frecvent, fiind raportat la 3-40% din populația adultă. Cercetarea, realizată cu sprijinul European Respiratory Society (ERS) pe un lot de 18277 subiecți cu vârsta 20-48 ani din 16 țări, a raportat la nivel mondial tuse nocturnă în 30%, tuse productivă la 10% și tuse neproductivă în 10%. Dintre pacienții care s-au adresat primar la medicul generalist 10-30% au solicitat consultația pneumologului.

În anchetele epidemiologice ale populației generale, tusea persistentă este raportată în 18% din populația SUA, în până la 16% din populația din sud-estul Angliei și în 11% din populația suedeză. În Franța, prevalența în funcție de categoriile de vârstă, arată astfel: la 15-34 ani – 6,4%, la 35-54 ani – 7,9%, la 55-74 ani – 15,8%, după 75 ani – 16,9%.

Cele mai multe studii arată că majoritatea pacienților cu tuse cronică care solicită un consult medical sunt femei. Acest lucru poate fi legat de sensibilitatea crescută a reflexului de tuse la femei, precum şi de adresabilitatea mai înaltă a acestora în clinicile specializate.

Fumatul influiențează direct proporțional prevalența tusei persistente cu caracter productiv.

3. Fiziopatologie

Tusea reprezintă, în primul rând, un reflex protectiv, care completează sistemul de clearance mucociliar. Reflexul de tuse poate fi declanşat atât involuntar, cât şi voluntar. Tusea involuntară apare prin reflex vagal, fiind declanşată de toate structurile inervate de nervul vag şi ramurile sale, în tusea voluntară nu se mai produce implicarea vagală.

Tusea constituie un act reflex complex în desfăşurarea căruia sunt implicate 5 componente (figura 1):

1. receptori;
2. căi aferente;
3. centri nervoşi;
4. căi eferente;
5. efectori (muşchii respiratori).

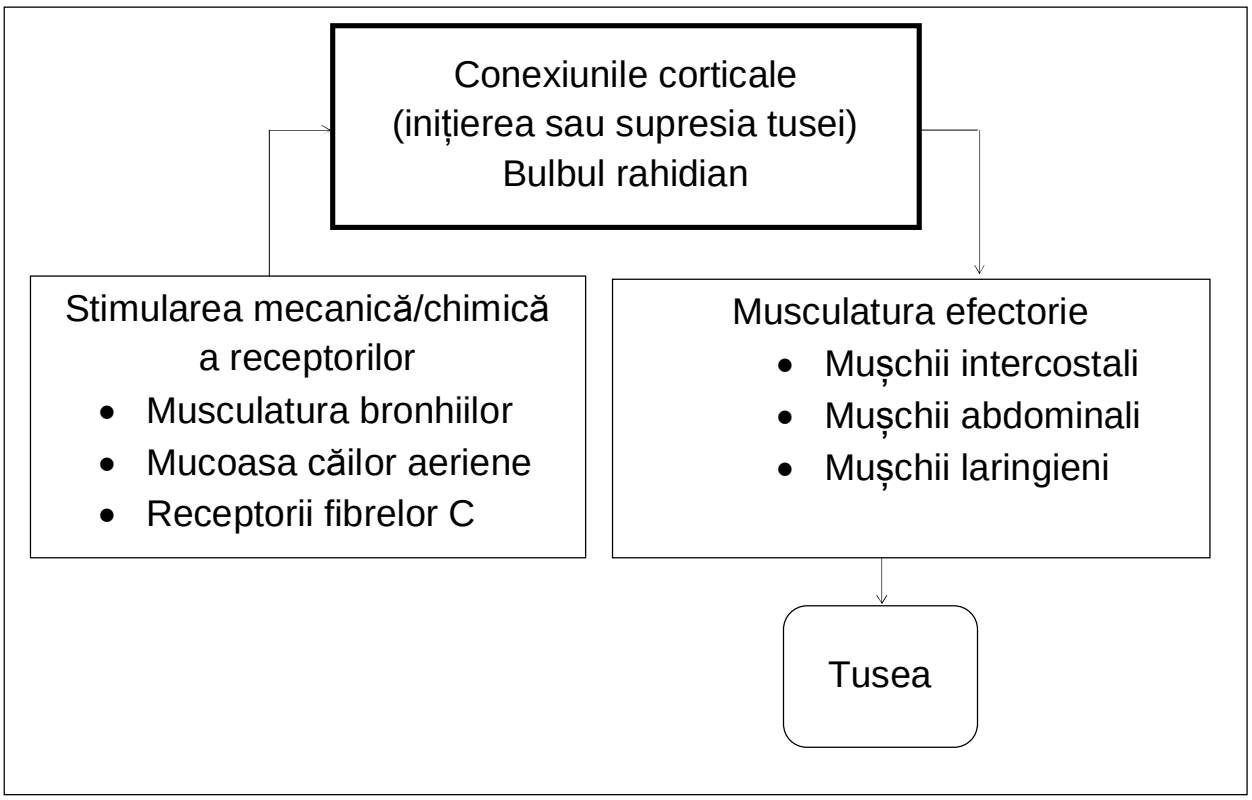

Figura 1. **Reprezentarea schematică a reflexului tusei**

Receptorii sunt situați în:

- mucoasă, de la faringe până la nivelul bronhiolelor terminale;
- arii tusigene extrapulmonare: pleură, diafragm, pericard, conductul auditiv extern, membrana timpanului, esofag, stomac, apendice, peritoneu, ficat, splină.

Există 3 tipuri de receptori:

- *receptori cu adaptare rapidă la stimuli;*
- *receptori cu adaptare lentă pulmonară*

(ambele tipuri de receptori reacționează la stimuli mecanici, chimici, termici exogeni – sunt situați în laringe, bifurcația traheii, peretele posterior al traheii, bifurcația bronhiilor; activitatea receptorilor cu adaptare rapidă la stimuli crește în maladiile ce scad complianța pulmonară – pneumonii, atelectazii, boli obstructive);

- *nociceptori pentru fibrele C* (sunt nemielinizate şi reprezintă aferențe ale nervilor vagi), reacționează la stimuli chimici endogeni, precum mediatori inflamatori şi imunologici, cum ar fi histamina, bradikinina, prostaglandine, substanța P, capsaicina şi pH-ul acid.

Stimulii care produc tusea pot fi:

1. Stimuli mecanici: corpi străini (fum, praf, particule alimentare); compresiuni bronşice (adenopatii, tumori mediastinale, tensiunea canalelor aeriene din procesele de fibroză pulmonară).
2. Stimuli chimici: fum de țigară, gaze iritante.
3. Stimuli inflamatori: hiperemie, edem, exudat la nivelul mucoasei respiratorii din orofaringe până la bronhiile mici.
4. Stimuli termici: inhalare de aer foarte rece sau foarte cald.
5. Stimuli psihogeni: apar la bolnavii cu o anumită suferință organică sau ca o relaxare nervoasă în timpul unei stări de tensiune.

Căile de transmisie sunt:

- Calea aferentă reprezentată de fibrele sensitive ale *n. vagus, n. trigeminus, n. glossopharingeus, n. phrenicus*.
- Calea eferentă constituită din fibrele motorii ale*n. vagus, n. phrenicus, n. intercostalis, n. lumbalis, n. trigeminus, n. facialis, n. hypoglossus.*

Centrii nervoşi sunt reprezentați de nucleele nervului vag situate în bulbul rahidian.

Receptorii cu adaptare rapidă la stimuli (RARs) sunt răspândiți în tot tractul respirator. La nivelul faringelui receptorii tusei conduc influxul, în mare parte prin calea nervului glosofaringian şi doar o mică parte printr-un ram al nervului laringian superior.

Receptorii vagali din mucoasa laringiană sunt activați prin stimuli mecanici şi chimici. Influxul nervos este preluat de nervul laringian superior şi recurent, iar ulterior de nervul vag. În mod normal aceşti receptori nu sunt activi. În momentul activării, ei se adaptează rapid şi descarcă un impuls neregulat condus rapid prin fibrele mielinizate Aδ. Stimulii sunt variați: fumul de țigară, iritanți chimici, soluții saline hipotone sau hipertone, stimuli mecanici (praf, mucus sau cateterizare endobronşică). Tusea poate fi indusă şi prin procesele inflamatorii de la nivelul nazofaringelui sau a sinusurilor, mecanismul producerii tusei fiind prin mediatorii inflamatori diseminați către laringe.

Receptorii RARs se găsesc şi la nivelul traheii, bronhiilor mari. Prin dispoziția lor subepitelială, sugerează că ei pot fi sensibili la iritanții intraluminali. Ca şi receptorii laringieni, ei sunt stimulați de iritanți chimici şi mecanici, dar şi de mediatori inflamatori şi imunologici cum sunt: histamina, bradikinina, prostaglandinele şi substanța P. Activitatea RARs este crescută în

afecțiuni bronşice şi pulmonare inflamatorii (pneumonii, atelectazii, boli obstructive) care scad complianța pulmonară şi produc tuse pacienților. Studiile efectuate au evidențiat prezența unor interferențe cu reflexele pulmonare, prin intermediul receptorilor RARs.

Receptorii pentru fibrele C

O altă categorie de receptori de la nivelul tractului traheobronşic sunt receptorii pentru fibrele C, care sunt aferențe vagale nemielinizate dispuse în laringe, bronhii şi pereții alveolari, fiind activați de acelaşi tip de stimuli ca şi RAR, dar fără ca răspunsul lor la stimul să includă tusea.

În urma stimulării, receptorii fibrelor C eliberează tahikinine şi substanța P, care stimulează RARs, producând tuse şi inflamație prin mecanism de axon. Acest mecanism explică efectul inhibitor al tahikininelor în blocarea tusei.

Receptorii de forță cu adaptare lentă pulmonară

Sunt responsabili de refluxul Breuer-Hering şi de respirație, stimularea se realizează prin inspir profund, declanşând tusea. Aceşti receptori nu sunt influențați de stimuli chimici sau mecanici.

Neurofiziologia tusei

Pacienții cu tuse cronică au o sensibilitate tusigenă anormală, episoadele de tuse se manifestă în paroxisme. Se ştie că femeile au o sensibilitate tusigenă mai crescută față de bărbați, ele tuşesc de două ori mai mult decât bărbații şi încep să tuşească la doze mici de agenți tusigeni.

În caz de boală, sensibilitatea receptorilor tusigeni este crescută, fiind stimulați de substanțe care în mod normal nu produc tuse. Creşterea sensibilității receptorilor RARs şi a receptorilor fibrelor C, este cauzată de modificările induse de alergeni, infecții virale, ozon, fum de țigară, mediatori inflamatori şi de procesele structurale induse de aceştia: hipersecreție de mucus, edem şi bronhospasm. Modificările structurale de la nivelul receptorilor tusigeni se produc mai ales prin modificarea mediatorilor intracelulari, care vor creşte sensibilitatea receptorilor. Aşa cum am precizat, receptorii tusigeni, în special RARs, sunt stimulați de atingere sau presiune, prezentând la suprafața membranei, canale de natriu-voltaj dependente, care sunt activate de acizi. Receptorii pentru fibrele C sunt receptori de tip vaniloid VR1 şi receptori de tip canabinoid CB2, care sunt activați de agenți tusigeni şi sunt sensibili la căldură, bradikinină, ATP, derivați de acid arahidonic şi fosfokinază C.

Aferențele senzitive care pleacă de la receptorii tusigeni ajung la nivelul

bulbului rahidian, în nucleul tractului solitar. Eferențele motorii pornesc de la nivelul nucleului retroambiguu către musculatura respiratorie, şi din nucleul ambiguu către laringe şi arborele bronşic. La nivelul bulbului, în urma stimulării, se vor eliberea neurokinine, răspunzătoare de inducerea tusei şi bronhoconstricției, acest mecanism central fiind ulterior potențat de activitatea receptorilor pentru fibrele C. Acest mecanism este întâlnit *în boala de reflux gastro-esofagian*, în care aferențele esofagiene, care în mod normal nu produc tuse, pot activa reflexul de tuse, atunci când s-a produs sensibilizarea receptorilor.

Mecanismul tusei

Impulsurile aferente de la receptorii tusigeni se îndreaptă prin ramurile senzitive ale căilor aferente spre centrii nervoşi din bulb. Pentru a finaliza arcul reflex, impulsurile nervoase prin căile eferente stimulează muşchii ce participă în actul de respirație: diafragma, muşchii intercostali, muşchii abdominali, muşchii laringelui, traheii, bronhiilor, muşchii accesorii.

Reflexul de tuse este parțial sub controlul stimulilor corticali. Orice proces de iritație cu orice localizare de-a lungul arcului reflex poate produce tuse.

Secvența tusei începe cu un inspir profund, urmat de închiderea glotică, relaxarea diafragmei şi contracția musculară pe o glotă închisă. Presiunea toracică marcat pozitivă rezultată, duce la îngustarea traheei. Odată glota deschisă, presiunea mare datorată diferenței dintre căile respiratorii şi atmosferă, cuplată cu îngustarea traheală, produce fluxuri rapide de aer (50 m/sec) prin trahee. Forțele de forfecare care se dezvoltă, ajută la eliminarea mucusului şi a particulelor străine.

4. Etiologie

Etiologia tusei cronice este variată, fiind determinată de unele cauze foarte frecvent întâlnite în practica medicală, dar şi de afecțiuni rare.

Richard S. Irwin, în 1990, a efectuat un studiu prospectiv ale cauzelor de tuse cronică. Ca rezultat, au fost identificate mai multe boli, care sunt caracterizate printr-o tuse cronică. Printre participanții din studiu, la 54% s-a identificat sindromul de drenaj postnazal (drip-sindrom), la 28% - refluxul gastro-esofagian, la 7% - bronşita cronică, la 31% - hiperreactivitatea bronşică, în 12% - alte cauze de tuse, şi aproape la 1%, cauza nu a putut fi determinată.

Totuşi, la aproximativ un sfert dintre cei chestionaţi, există două cauze pentru tusea cronică, iar la 3% dintre participanţii la cercetarea ştiinţifică – trei cauze.

Unii autori, sugerează, că la nefumătorii din grupul de pacienţi de toate vârstele, care nu administrează inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei cu scop antihipertensiv şi au o radiografie toracică normală, tusea cronică, în 93,6% din cazuri se dezvoltă pe fundalul celor trei boli existente: sindrom de drenaj postnasal (drip-sindrom), astm, reflux gastroesofagian.

În ciuda diversităţii aparente de cauze, etiologia exactă a tusei cronice poate fi stabilită la 88-100% dintre pacienţi.

Tabelul 1. **Cauzele tusei cornice**

Boli ale aparatului respirator	***Tusea extrarespiratorie***
• afecţiuni din sfera ORL - ”sindromul picăturii postnazale” - rinite, sinusite, hipertrofie amigdaliană	• tusea ”cardiacă”
	• compresiuni externe la nivelul arborelui traheo-bronşic (tumori, adenopatii)
	• refluxul gastro-esofagian
• afecţiuni bronho-pulmonare - bronşita cronică tabagică - astmul bronşic, bronşectazii - tuberculoza pulmonară - tumori bronho-pulmonare benigne şi maligne - bronşita eozinofilică - afecţiuni pulmonare interstiţiale, sarcoidoza	• tratamentul cu IECA
	• tusea psihogenă
	• neurologică

Sindromul de tuse cronică apare fie secundar unei afecţiuni clinice, atunci când tratamentul bolii de bază duce la sistarea sau ameliorarea tusei, şi o tuse reflexă, secundară altor stări patologice sau fiziologice. Din punct de vedere clinic, tusea poate fi împărţită în două mari categorii: tusea secundară afectării căilor respiratorii şi tusea reflexă.

Bronşita cronică, datorată fumatului, apare ca cea mai comună cauză detuse cronică la fumători, însă doar 5% dintre fumătorii cu tuse cronică se adresează la medic, pentru ceilalţi, tusea cronicăneconstituind o problemă care ar merita atenţie.

Bronşita cronică reprezintă un proces inflamator ireversibil al arborelui bronşic, cu afectare difuză, asociată cu tuse productivă în cea mai mare parte a zilei,cu raluri umede persistente de diferit calibru (pe parcursul a cel puțin 3 luni pe an, cu 2 - 3 acutizări pe an, mai mult de 2 ani consecutiv), fără cauze specifice, ca bronşectaziile, astmul sau tuberculoza.

Tabelul 2. **Etiologia tusei cronice în funcție de criteriul clinic**

Tusea secundară	***Tusea reflexă***	***Alte cauze***
• Rinosinusită	• Reflux gastro-esofagian	• Psihogenă
• Astm bronşic	• Postprandială	• Inhalare de corpi străini
• BPOC	• În timpul vorbirii	• IECA
• Bronşectazii	• În timpul mesei	• Neurologică (foarte rar)
• Postinfecțioasă	• Din perioada mesei	

Prevalența bronşitei cronice creşte după vârsta de 40 ani, mortalitatea constituind 3-7% din totalul de decese. Fumul de tutun provoacă o serie de alterări la nivelul sistemului respirator, printre care, hipertrofia cu hiperplazia glandelor mucosecretoare, inhibarea mişcărilor cililor respiratorii şi a macrofagelor alveolare, cu eliberarea enzimelor proteolitice din neutrofilele parietale şi macrofagele alveolare, cu inactivarea antiproteazelor. Fumul de țigară reprezintă iritantul cel mai frecvent întâlnit, dar şi expunerea ocupațională la fum (inclusiv praful de metal, praful organic şi neorganic, gazele toxice, bioxidul de sulf, carbonul),constituieun stimul iritant pentru tusea cronică. Schimbarea caracterului tusei şi sputei sunt importante, deoarece pot exprima dezvoltarea unui cancer bronhopulmonar.

Astfel, cum am menționat mai sus, ***triada patogenetică*** responsabilă de 90-100% din cazurile de tuse cronică,la persoanele nefumătoare, neutilizatoare ai inhibitorilorenzimei de conversie, este formată dinurmătoarele afecțiuni:

I. ***sindromul de drenaj postnazal;***
II. ***astmul bronșic;***
III. ***refluxul gastro-esofagian.***

Acestea sunt prezentate în funcție de frecvența lor, aceeaşi triadă fiind întâlnită atât la copii, cât şi la adulți.

- În ***sindromul de drenaj postnazal,*** tusea cronică este determinată de stimularea mecanică a receptorilor tusei de către secreţiile din nasofaringe, precum şi de microaspiraţia acestora.
  De fapt, 20% dintre pacienţii cu tuse determinată de drenajul postnazal nu sunt conştienţi de prezenţa secreţiilor nazale în rinofaringe. Doar prezenţa de mucus în orofaringe sugerează acest lucru ca pe o cauză. Aceste constatări sunt sensibile, dar nu sunt specifice.

Categoriile afecţiunilor care fac parte din sindromul drenajului postnazal sunt:

- rinita alergică sezonieră
- rinita perenială (rinita non-alergică cu sindrom eozinofilic)
- rinita medicamentoasă
- rinita vasomotorie
- rinita asociată sarcinii
- rinita de alte cauze: iritativă, anomalii anatomice, emoţii
- sinuzita cronică.

Prevalenţa acestui sindrom pentru adulţi imunocompetenţi, nefumători ce prezintă tuse cronică, este de 87%.

Tabelul 3.**Cauzele rinosinusale ale tusei cronice**

Etiologia	***Particularităţile***
Rinita alergică (sezonieră sau perenă)	Se întâlneşte foarte frecvent, până la 20% dintre pacienţi
Rinita non-alergică perenială (rinita vasomorie şi rinita non-alergică cu eozinofilie)	Rinita vasomotorie: secreţii abundente, frecvent sub influenţa anumitor factori (mirosuri, modificări ale temperaturii, umidităţii aerului)
Rinita postinfecţioasă	După infecţii cu *Mycoplasma pneumoniae, Chlamydophila pneumoniae, Bordetella pertussis*
Rinita iritativă (factori fizici, chimici)	Frig, substanţe industriale, fumat
Sinusita bacteriană	*Staphylococcus aureus*, stafilococcul coagulazo-pozitiv, germeni anaerobi, *Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis*
Rinita medicamentoasă	Tratament îndelungat cu alfa-agonişti locali.

Deşi deseori o etiologie cauzală pentru rinită ar putea fi sugerată de istoricul pacientului şi simptomatologia clinică, semnul distinctiv al drenajului postnazal este faptul că acest sindrom nu are constatări patognomonice, iar diagnosticul se face pe baza răspunsului la tratamentul specific, care include antihistaminice şi decongestionante.

- ***Astmul bronşic*** este a doua cauză de tuse cronică din triada amintită (14-55% dintre cazuri). Istoricul de wheezing, durere toracică, dispnee ca răspuns la anumiți alergeni, cum ar fi mirosurile puternice sau parfumurile, aerul rece, alergenii, sugerează diagnosticul de astm. Tusea este întâlnită în aproape toate cazurile de astm. Un subset de pacienți asmatici acuză exclusiv tuse, aceasta fiind simptomul unic de relevare a astmului. Acest tip de astm se întâlneşte într-un procent de la 6,5% până la 57%. Aceşti pacienți dezvoltă mai târziu simptome tipice de astm.

Astm bronşic tusiv: formă clinică particulară mai rară a astmului,în care simptomul dominant (uneori unicul) este tusea neproductivă, chinuitoare (”spastică”), cu o evoluție recurentă şi dominant nocturnă.

Varianta astmului bronşic tusiv se caracterizează prin tuse cronică, care persistă mai mult de două luni.

- ***Refluxul gastro-esofagian*** este o cauză de tuse cronică în 40% din cazuri, printre acestea situându-se cele mai multe dintre acelea etichetate ca având o tuse de cauză neclarificată. Tusea este provocată de stimuli aferenți prin intermediul căilor vagale de la nivelul esofagului distal, pe când iritarea receptorilor de la nivelul laringelui mediată de reflux sau microaspirarea episodică, sunt mai puțin răspunzătoare de tuse. Pirozisul apare numai la 25-50% dintre pacienți. Alte caracteristici ca exacerbările nocturne, în poziție culcată, sau după mese nu diferențiază tusea din boala de reflux de alte cauze. Refluxul gastro-esofagian frecvent acompaniază şi alte cauze de tuse. Până la 80% dintre pacienții cu astm, au un PH esofagian anormal. Creşterea recurentă a presiunii intraabdominale poate să contribuie la aceste modificări.

Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA). În mod normal enzima deconversie degradează mediatorii proinflamatori, cum ar fi bradikinina şi substanța P. Inhibiția acestei acțiuni scade pragul de sensibilitate al tusei. Se

apreciază că 5-20% dintre pacienții tratați cu inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (captopril, lisinopril, enalapril) prezintă o tuse neproductivă. De obicei, tusea apare la o săptămână după administrare şi există un efect de clasă, dar poate să apară şi la un an. După stoparea tratamentului tusea poate să persiste până la o lună.

Bronşita eozinofilică non-astmatică reprezintă o afecțiune distinctă de astm, caracterizată printr-o inflamație bronşică, cu eozinofile în peretele bronhiilor. A fost descrisă de către Gibson şi col., în anul 1989, ca fiind o patologie ce apare izolat, idiopatic, fiind responsabilă de o tuse cronică. Etiologia probabilă a bronşitei eozinofilice non-astmatice este atribuită refluxului gastro-esofagian, infecției virale, sindromului hipereozinofilic varianta mieloidă (legat de gena FIP1L1-PDGFRA – alterarea activității tirozin kinazei; rezistent la corticosteroizii inhalatori, dar tratat cu doze mari de glucocorticosteroizi peroral şi un inhibitor de tirozinkinază), dar poate fi şi de origine profesională (latex, spori de ciuperci, acrilați ş.a.). S-a dovedit că acest grup de pacienți are o creştere a eozinofilelor înspută (80% dintre cazuri) în absența unei hiperreactivități bronşice. Frecvența acestui sindrom a fost raportată într-un procent de până la 13 la sutădintre cauzele de tuse cronică cu o radiografie normală. Diagnosticul se stabileşte în general prin prezența eozinofilelor în sputa indusă, într-o proporție mai mare de 3%.

Bronşectaziile reprezintă dilatațiile permanente şi ireversibile (difuze sau focale) ale bronhiilor subsegmentare. Prevalența lor a scăzut considerabil, datorită utilizării tratamentului antibacterian. Pot fi datorate slăbiciunii congenitale a peretelui bronhiilor, insuficienței dezvoltării musculaturii netede, țesutului cartilaginos, elastic. Aceste alterări provoacă perturbarea mecanismelor de protecție locală, cu apariția inflamației infecțioase şi cu distrugerea componentelor peretelui bronşic. La pacienții cu tuse elese constată în proporție mai mică de 4%. De obicei, pacienții tuşesc şi expectorează o cantitate importantă de spută, dar pot exista şi bronşiectazii uscate, fără prezența expectorației.

Tusea postinfecțioasă. Aproximativ un sfert din infecțiile respiratorii pot fiurmate de tuse persistentă. Tusea postinfecțioasă apare şi persistă, uneori până la 8 săptămâni de la infecție şi este provocată de infecții virale, infecții cu *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Bordetella pertussis* sau *Haemophilus spp*.

Tuberculoza este o maladie infecto-contagioasă, provocată de *Mycobacterium tuberculosis* (mai rar de *Mycobacterium bovis* sau *Mycobacterium africanum*), cu o evoluție cronică, ce determină afectarea cu preponderență a plămânilor, dar poate fi întâlnită şi în alte organe sau sisteme de organe. La ora actuală, o treime din populația globului este infectată cu *Mycobacterium tuberculosis*. Republica Moldova se situează în zona cu cea mai mare incidență a tuberculozei dintre țările Regiunii Europene a Organizației Mondiale a Sănătății şi rămâne a fi un focar de răspândire a tuberculozei. Comparativ cu țările Regiunii Europene, pentru anul de raportare 2007, Republica Moldova se plasează printre locurile de frunte în ceea ce priveşte incidența globală a tuberculozei – 128‰, cedând în fața Kazahstanului, care înregistrează 161‰.

În 2012, în Republica Moldova au fost înregistrate 4686 de cazuri de îmbolnăvire cu tuberculoză. Rata îmbolnăvirilor cu tuberculoză, în Republica Moldova, raportată la 100 de mii de locuitori, constituie 114,8 persoane. Astfel, pentru republica noastră va fi o cauză frecventă de tuse cronică, datorită incidenței mari a tuberculozei. Este însoțită de o tuse seacă sau cu expectorație redusă cantitativ, care poate fi mucoasă, mucopurulentă sau cu striații sanguine. Pot fi de asemenea prezente dureri toracice, precum şi semne generale ca astenia, fatigabilitatea, inapetența, deficitul ponderal, subfebrilitatea, transpirațiile.

Cancerul pulmonar. Este o cauză mai puțin frecventă de tuse (până la 2%), deşi cei mai mulți pacienți cu tumori intratoracice dezvoltă tuse la un moment dat în cursul bolii. Este mai frecventă în cancerul cu celule scuamoase şi cel cu celule mici, care sunt localizate de obicei central, unde receptorii pentru tuse sunt într-un număr mai mare decât în zonele periferice. Apare mai frecvent la fumătorii cu vârsta mai mare de 40 ani, la care se produce schimbarea caracterului tusei. Tusea este rebelă, rezistentă la antitusive, la debut poate fi uscată, apoi însoțită de wheezing localizat. Mai târziu poate apărea expectorația purulentă (datorită inflamației bronşice sau dezintegrării tumorii).

Cauze rare de tuse cronică: bolile ocupaționale, tusea psihogenă, bolile interstițiale pulmonare (fibroza pulmonară idiopatică), sarcoidoza, aspirarea ocultă, abcesul pulmonar, insuficiența cardiacă congestivă nemanifestă, embolia pulmonară ocultă, polipii nazali, hipertiroidism, tumori carcinoide, boala Hodgkin, diverticulul Zenker, colapsul traheobronşic, precum şi alte afecțiuni în

care sunt implicați receptorii tusigeni (canal auditiv extern, tract traheobronşic, pleură, pericard, diafragm, esofag, stomac), prezența corpilor străini în căile aeriene.

Pneumoconiozele sunt maladii caracterizate prin pătrunderea şi acumularea de pulberi la nivel de țesut pulmonar, care provoacă diferite modificări secundare. Cea mai frecvent întâlnită şi mai gravă, este silicoza, datorată inhalării prelungite de pulberi cu concentrații mari de particule (peste 40 particule/cm^3) de bioxid de siliciu liber cristalin. Pot fi multă vreme asimptomatice, pentru ca ulterior să se manifeste prin dispnee de efort, tuse seacă sau cu spută mucoidă şi eventual dureri toracice. Datele anamnestice referitoare la locul de muncă sunt foarte importante pentru diagnostic.

Tusea psihosomatică este rară şi se întâlneşte în special la adulți. Este undiagnostic de excludere, după epuizarea altor cauze. Trebuie diferențiată de tusea habituală, care este un sindrom de curățare habituală a gâtului, care răspunde unui biofeedback. Tusea psihogenă, de obicei implică existența unei afecțiuni psihiatrice. Aceşti pacienți au frică de o boală incurabilă. Este în general neproductivă şi dispare în timpul somnului.

Fibroza pulmonară idiopatică reprezintă o formă specifică de pneumonită interstițială fibrozantă cronică, cu etiologie necunoscută. Este mai frcventă în categoria de vârstă 50-70 ani, cu o preponderență uşoară a bărbaților. Pacienții cu fibroză pulmonară idiopatică pe lângă simptomul de bază, dispneea progresivă, cu o durată mai mare de 6 luni, prezintă o tuse seacă sau însoțită de expectorație minimă. Tusea poate avea caracter paroxistic, fiind la majoritatea pacienților refractară la tratamentul antitusiv.

Sarcoidoza constituie o maladie multisistemică, cronică, a cărei etiologie este neidentificată, caracterizată prin formarea granuloamelor epitelioide şi alterarea arhitectonicii tisulare normale. Cel mai frecvent este localizată la nivelul ganglionilor limfatici şi plămâni. Pentru sarcoidoza intratoracică sunt caracteristice manifestări respiratorii, ca tusea cronică neproductivă şi dispneea de efort, asociată uneori cu dureri toracice.

Tusea „cardiacă” apare în boli care produc stază în circulația pulmonară: stenoza mitrală semnificativă hemodinamic, insuficiența ventriculară stângă; se caracterizează prin orarul nocturn şi condiționarea de efort.

Dintre cauzele ***neurologice*** rare ale tusei cronice face parte sindromul Holmes-Adie. Acesta este reprezentat de tonicitatea unilaterală sau bilaterală pupilară cu micșorarea reflexului pupilelor la lumină și areflexia tendoanelor. Este asociat cu dereglări autonome (hipotensiune ortostatică, disfuncție cardiacă autonomă, hipohidroză segmentară sau generalizată – sindrom Ross, diaree cronică sau sindromul ”gustativ carotid” – senzația de gust metalic în porțiunea posterioară stângă a limbii la presiunea anterioară de aceiași parte a limbii) care afectează funcția vasomotorie și sebacee. Astfel, s-a determinat la unii pacienți cu acest sindrom, prezența și a tusei cronice, a cărei etiologie era neidentificată și care era rezistentă la tratamentul administrat.

O altă cauză neurologică rară a tusei cronice este reprezentată și de neuropatia senzorială autosomal dominantă ereditară. Aceasta include un grup de afecțiuni heterogene din punct de vedere clinic și genetic, care în unele cazuri este datorată mutațiilor la nivelul genei palmitoiltransferazei. La pacienți respectivi s-a depistat prezența tusei cronice, dar și a refluxului gastro-esofagian.

Tusea reflexă. Studiile efectuate apreciază că tusea cronică este cauzată de o afecțiune gastro-intestinală în proporție de 41%, cel mai frecvent fiind incrimitat refluxul gastro-esofagian. Se pare că nu numai afectarea esofagiană este responsabilă de tusea reflexă, ci şi sindromul de colon iritabil ar putea induce tuse reflexă, cronică.

Tusea postprandială, în acest caz tusea apare la 10 minute postprandial, ca urmare a refluxului de alimente din stomac în esofag. Este cunoscut că aciditatea gastrică este tamponată de ingestia de alimente, iar perioada la care survine tusea coincide cu momentul deschiderii sfincterului esofagian inferior. Mai mult decât atât, arsurile postprandiale survin, în mod normal la 30 de minute - 1 oră postprandial, pH stomacului scăzând suficient încât să producă senzația de durere esofagiană.

Tusea în timpul vorbirii. Este tot o tuse reflexă. Atunci când pacientul râde sau cântă, diafragmul participă activ la aceste activități, sfincterul esofagian este depăşit de refluxul gastric, deoarece diafragmul coboară în timpul acestor activități. S-a observat că tusea se agravează când pacientul vorbeşte sau cântă şi

stă pe scaun, datorită creşterii tensiunii intraabdominale. De obicei, tusea este descrisă că apare în timpul conversației, când diafragmul se relaxează.

Tusea din perioada mesei. Un stimul important al tusei este cel determinat de reflexul sfincterului esofagin inferior. Pacientul poate tuşi în timpul sau la sfârşitul mesei. Frecvent tusea este declanşată de alimente cu pH scăzut, hrană uscată. În momentul înghițirii, bolusul alimentar atinge faringele, iar refluxul faringian va deschide sfincterul esofagian inferior determinând apariția tusei. La unii bolnavi, tusea este declanşată de anumite alimente: ciocolată, alcool, sugerând o alergie alimentară, care nu este de fapt decât o sensibilitate faringiană care declanşază tusea reflexă.

Variația diurnă a tusei. Există o variație diurnă a tusei cronice. Unii pacienți tuşesc seara când merg la culcare, cei mai mulți însă, tuşesc dimineața la ridicarea în ortostatism, deoarece seara înaintea somnului, presiunea sfincterului esofagian inferior este crescută, nivel care se menține şi dimineața la trezirea pacientului, de aceea el nu va tuşi imediat. Este vorba în acest caz tot de o tuse reflexă, în care sfincterul esofagian inferior este stimulat de gazul acumulat în stomac pe parcursul nopții, şi care trebuie eliminat.

Tusea produsă de inhalarea de corpi străini. În aceste cazuri tusea apare brusc, este iritativă şi uşor de diagnosticat cu ajutorul imagisticii şi bronhoscopiei. Cel mai frecvent este întâlnită la copiii cu vârsta între 2-3 ani şi persoane cu tulburări de deglutiție.

În 18-93% din cazuri, tusea cronică este produsă de două sau mai multe cauze care acționează simultan.

5. Evaluarea pacientului cu tuse cronică

Evaluarea pacientului cu tuse cronică ar trebui să înceapă cu un istoric medical aprofundat şi un examen fizic concentrat.

5.1. Anamneza

Va preciza:

Acuzele pacientului:

tabloul clinic este sugerat de tusea în sine ca simptom şi complicațiile tusei.

Particularitățile clinice ale tusei:

- **Durata evoluției tusei** - orientează diagnosticul etiologic al tusei:
  - *acută*, cu durata < 3 săptămâni;
  - *subacută*, cu durata 3-8 săptămâni;
  - *cronică* (persistentă), cu durata > 8 săptămâni.
- **Productivitatea:**
  - *caracterul productiv* (umed) certifică originea bronho-pulmonară a tusei, adică existența unui proces hipersecretor local care depășește capacitatea clearance-lui mucociliar. Excepție (rară): piotoraxul cu deschidere bronșică;
  - *tusea neproductivă* (uscată) are o valoare semiologică mai redusă, aceasta poate fi funcțională sau organică, de cauză bronho-pulmonară sau extrarespiratorie.
- **Orarul:**
  - *Tusea matinală* (toaleta bronșiilor, Lasegue) are etiologie bronho-pulmonară (bronșita cronică, supurațiile pulmonare). Caracterul matinal se explică prin faptul că secrețiile bronșice acumulate în cursul nopții ajung, prin trecerea din clinostatism în ortostatism, săstimuleze receptorii tusigeni de la nivelul căilor respiratorii mari.
  - *Tusea vesperală* are origine pulmonară, caracterizând tuberculoza. Caracterul vesperal e atribuit efectului iritativ pe care l-ar exercita ascensiunea termică din a doua parte a zilei (explicație clasică, dar incertă).
  - *Tusea nocturnă* evocă 4 posibile etiologii:
    - *nazală* (sindromul de derenaj postnazal din rinosinusită) în care scurgerea secrețiilor nazale în faringe, favorizată de clinostatismul nocturn, determină iritație glotică;
    - *bronșică* (astmul bronșic), chiar în absența dispneei paroxistice expiratorii cu wheezing (varianta tusigenă a astmului bronșic), în care caracterul nocturn se explică prin predominanța vagală nocturnă, cu hiperreactivitatea receptorilor tusigeni;
    - *cardiacă* (insuficiența ventriculară stângă), în care patogenia tusei nocturne este similară cu cea a dispneei nocturne;
    - *esofagiană* (boala de reflux gastro-esofagian, hernia gastrică transhiatală, diverticulii esofagieni), unde caracterul nocturn al tusei este explicat de iritația glotică, determinată de regurgitațiile acide favorizate de clinostatism.

- *Tusea postprandială* poate fi determinată de 2 categorii de afecțiuni:
  - *esofagiene* (boala de reflux gastro-esofagian, hernia gastrică transhiatală, fistula esotraheală), tusea fiind produsă de iritația mecanică, determinată de aspirația particulelor alimentare în căile respiratorii;
  - *neurologice*, în care tulburările de deglutiție centrale determină aspirația alimentelor în căile respiratorii.

➢ **Factorii declanşatori**

- Efortul: rinosinusite, astmul bronşic, BPOC, procese mediastinale, insuficiența ventriculară stângă
- Decubitul dorsal: insuficiența ventriculară stângă, sindromul de derenaj postnazal, boala de reflux gastro-esofagian, hernia gastrică transhiatală
- Decubitul lateral/schimbarea poziției corpului: bronşectaziile (în decubitul pe partea sănătoasă), tumorile bronşice pedunculate
- Aerul rece: astmul bronşic
- Căscatul: sindromul stiloidian.

➢ **Tonalitatea**

- *Zgomotoasă, lătrătoare*, în accese constituite din secuse de tuse succesive, întrerupte de un inspir profund, şuierător, numit repriză: origine laringiană (laringita difterică striduloasă, cu formare de false membrane care determină iritație şi stenoză glotică) sau mediastinală (compresiunea traheii sau bronhiilor principale)
- *Chintoasă, cântătoare*: origine respiratorie (tuse convulsivă) sau mediastinală (compresiunea traheii sau bronhiilor principale)
- *Metalică, de aramă*: origine respiratorie (caverna tuberculoasă) sau pleurală (pneumotorax)
- *Bitonală, bovină*: origine mediastinală (compresiunea nervului recurent stâng)
- *Stinsă, voalată*, răguşită: origine laringiană (laringite cu edem al corzilor vocale, TBC sau cancer laringian cu ulcerații ale corzilor vocale) sau bolnavi debilitați extenuați
- *Afonă*: paralizie a corzilor vocale.
- *Moniliformă*(câte 1-2 secuse de tuse separate prin perioade variabile de timp): origine respiratorie.

➢ **Simptomele asociate**

- Durere toracică: origine pleurală, tromboembolismul pulmonar

- Febră: infecții acute bronho-pulmonare, pleurale, în sfera ORL, vasculite cu determinare pulmonară (granulomatoza Wegener), tromboembolismul pulmonar, cancerul bronho-pulmonar, edem angioneurotic Quincke, urticarie (astm bronşic)
- Disgeuzie (gr.”dys” = dificil, ”geusis” = gust), otalgii, disfagie dureroasă: sindromul stiloidian
- Dispnee de repaus cu ortopnee: insuficiența ventriculară stângă.

Pacientul are senzația că “ceva nu este în regulă”, acuză epuizare, insomnie, modificare a stilului de viață, durere musculoscheletică, disfonie, transpirație excesivă, incontinență urinară. Datorită creşterii presiuniii intratoracice şi intraabdominale, pot apărea sincope, aritmii cardiace, cefalee, hemoragie subconjuctivală, hernie inghinală, reflux gastro-esofagian.

Antecedente personale, cele heredo-colaterale, precum şi istoricul bolii vor preciza

- *Antecedentele heredo-colaterale:*
  - astm bronşic (respectiv teren atopic) în familie: risc crescut pentru descendenți;
  - mucoviscidoza se transmite autosomal recesiv;
  - rudele de gradul I ale pacienților cu cancer pulmonar au un risc de 2-3 ori mai mare de a dezvolta boala;
  - TBC pulmonară în cadrul familiei.
- *Antecedentele personale patologice:*
  - formele severe de rujeolă sau tuse convulsivă din copilărie se pot complica cu pneumonie sau bronhopneumonie cu riscul de a dezvolta bronşectazia;
  - infecțiile acute ale căilor aeriene superioare sunt însoțite de obicei de tuse, care dispare odată cu rezolvarea infecției acute, dar au existat şi cazuri de persistență a acesteia;
  - afecțiuni cardiace care pot fi cauza tusei neproductive.
- *Condiții de viață şi de muncă:*
  - activitatea, funcția, condițiile de la locul de muncă (suspiciune la pneumoconioze), în profesile precum minerii, lăcătuşii, muncitorii de la carierele de materiale silicoase, de la fabricarea cărămizilor, materialelor abrazive, din industria metalurgică, de la construcția de tuneluri, căi ferate, hidrocentrale;

- tabagismul – tusea cronică la fumători este în corelație cu numărul de țigări fumate. Poate avea caracter neproductiv (substanțele ce se conțin în fumul de țigară produc un efect iritant) sau productiv, mucos până la mucopurulent (datorită instalării bronşitei cronice).

➢ *Alți factori de risc:*

- contactul cu animalele cu blană, gândacii de bucătărie;
- polenul şi mucegaiul;
- activitățile fizice;
- medicamentele (IECA);
- pe lângă consumul de țigări, un factor de risc îl constituie şi consumul de canabis.

Precizarea acestor momente este foarte importantă, permițând excluderea chiar din start a unor afecțiuni din lista cauzelor potențiale de tuse.

Tusea cronică beneficiază de un diagnostic etiologic precis în 88-100% din cazuri, ca atare, conform studiilor clinice, instituirea tratamentului specific se soldează cu succes în 84-98% din cazuri.

5.2 Examenul clinic

Este important de a detecta semnele de gravitate:

- alterarea stării generale
- sindromul infecțios
- dispneea la efort
- hemoptizia
- apariția sau modificarea tusei la un fumător
- disfonia, disfagia
- adenopatia cervicală suspectă
- modificări importante la examenul sistemului cardio-pulmonar.

Orice semn clinic depistat, are valoare majoră dacă este asociat cu alte simptome (în acest caz există un punct de pornire pentru indicarea ulterioarelor investigații).

De exemplu, în

- astm: tuse spasmodică, nocturnă, declanşată de frig, efort fizic, ceață, mirosuri înțepătoare;
- rinită: antecedente de sinusite, senzația de rinoree posterioară, obstrucție nazală, dereglări ale mirosului;

- reflux gastro-esofagian: ce apare postprandial sau în poziție aplecat înainte, sau în decubit dorsal;
- tuse convulsivă: tuse lătrătoare, spastică;
- cancer bronşic: tusea cu hemoptizie;
- bronşită cronică tabagică: tusea însoțită de expectorații mucoase matinale sau purulente în bronşectazii.

Tusea uscată apare în general în primele zile la pacienții cu traheo-bronșită, în stadiile inițiale de inflamație pulmonară sau la debutul pneumoniilol virale, deoarece se produce afectarea țesutului interstițial și nu sunt condiții favorabile acumulare a sputei în bronhii. Tusea uscată tranzitorie poate apărea în laringita catarală, pleurezia uscată sau exudativă. Însă în cazul când tusea uscată persistă mai mult de 8 săptămâni, este prezentă o voce ragușită, este recomandabil de efectuat laringoscopia cu scop de a exclude tuberculoza sau cancerul laringelui.

Pentru excluderea unei cauze ORL, la examenul clinic ne va interesa prezența rinoreei posterioare, vizibilă pe peretele posterior al orofaringelui, disfonia, disfagia, regurgitarea cu alimente nedigerate, paresteziile faringiene, limfadenopatiile cervicale, hipertrofia amigdaliană, uvula alungită, glanda tiroidă lingulală, la detectarea cărora vom indica neapărat consultația specialistului ORL.

Absența patologiei laringiene și prezența vocei răgușite, poate sugera etiologia mediastinală a tusei cronice. De asemenea, aceste simptome pot fi întâlnite și în pareza sau paralizia nervului recurent, ca rezultat al compresiei de către tumori primare sau metastaze, ganglioni limfatici măriți, anevrism al arcului aortei sau dilatarea atriului drept în stenoza mitrală.

Auscultația pulmonară va depista semne evocatoare de patologie bronşică (wheezing, demonstrând un obstacol la nivel de bronhii mari, raluri sibilante în astmă sau BPOC) sau parenchimatoasă (raluri crepitante).

Existența unui reflux gastro-esofagian trebuie să fie suspectat dacă există în anamneză o esofagită şi la prezența simptomelor digestive de reflux: pirozis şi/sau regurgitări acide sau alimentare. Este necesar de a sublinia că 50-75% din persoanele care se adresează cu tuse cronică şi reflux gastro-esofagian, nu au nici un simptom digestiv de reflux. În cazul prezenței disfagiei, este nevoie de a exclude o obstrucție esofagiană funcțională sau organică, sau un diverticul faringo-esofagian.

La examinarea sistemului cardiovascular urmărim prezența tahicardiei, aritmiei, semnelor de insuficiență ventriculară stângă (angină pectorală, hipertensiune arterială, valvulopatie, edeme, hepatomegalie de stază, reflux hepatojugular), şi, nu în ultimul rând, prezența suflurilor cardiace. În valvulopatiile mitrale, mai ales în stenoza mitrală, tusea cronică apare datorită congestiei venoase.

Paroxismele de tuse uscată frecvente, cu durata mai mare de 8 săptămâni, pot fi atât o manifestare a astmului bronșic, cât și a celui cardiac. Asfel, în acest caz diagnosticul diferențial se bazează pe rezultatele investigării sistemului cardiovascular. Absența valvulopatiilor mitrale, aortice, insuficienței ventriculare stângi, pericarditei, cardiomiopatiei, hipertensiunii arteriale, sugerează mai degrabă un bronhospasm. Pot fi prezente raluri uscate auscultativ, dar pot și lipsi, atât în bronhospasm, cât și în insuficiența ventriculară stângă. Tusea cronică, însoțită de expectorații, se poate întâlni în tuberculoză, bronșectazii și bronșite, cu exacerbări infecțioase. Pentru endobronșita ulcerativă tuberculoasă este, însă, caracteristică tusea uscată, fără expectorații. În distrucția pulmonară (tuberculoză, abces, cancer), expectorațiile vor fi cu detritus tisular, microscopic acestea fiind constituite din fibre elastice. În deschiderea unei caverne tuberculoase, se vor elimina chiar mase cazeoase. Empiemul pleural se poate deschide în țesutul pulmonar, fiind sursă de infecție purulentă prin intermediul fistulei bronho-pleurale. Echinococoza cu afectare pulmonară, de asemenea, poate fi însoțită de expectorarea conținutului chistului echinococic.

O valoare diagnostică și clinică importantă o deține cantitatea de spută, dar și caracterul și conținutul acesteia. Spută în cantități mari, deseori în 3 straturi, expectorează pacienții cu bronșectazii și abces pulmonar (preponderent matinal). Expectorațiile cu miros fetid sunt caracteristice pentru infecțiile cu microfloră anaerobă, mai ales gangrena pulmonară. Culoare sputei, de asemenea, este importantă în procesul de diagnostic clinic. Așa-numita spută ruginie este caracteristică pentru pneumonia crupoasă. Spută cu adevarat ruginie se poate întâlni la mineri, din cauza conținutul de oxizi de fier, inhalați odată cu pulberea.

Cauza psihosomatică a tusei cronice se analizează doar în absența celorlalte cauze medicale şi în prezența unui comportament evocator. Caracterul personalității (fobic, obsesiv, compulsiv, instabil, revendicând maniere paradoxale, pasiv sau ostil) și în particular, caracterul anxios şi depresiv necesită a fi luate în considerație. Elementele semiologice ale tusei (ritualizată, diurnă, fără modificarea somnului, care dispare spontan într-o manieră inexplicabilă,

hiperventilație asociată) ne orientează spre o cauză comportamentală a tusei cronice.

5.3. Investigațiile paraclinice vor fi realizate în raport cu datele obținute din anamneză şi examenul obiectiv.

- **Radiografia cutiei toracice standard postero-anterioară şi laterală**

În funcție de radiografia toracică putem întâlni, în general, două situații – tuse cronică cu radiografie normală sau cu radiografie anormală (cu modificări localizate sau difuze).

Tabelul 4.**Tusea cronică şi radiografia toracică standard**

Radiografia normală	**Radiografia cu modificări**	
	Localizate	***Difuze***
- Sindromul de tuse cronică al căilor respiratorii superioare - Astmul - Bronşita eozinofilică non-astmatică - Refluxul gastro-esofagian	- Cancer bronho-pulmonar primar - Tuberculoză pulmonară - Patologie mediastinală (adenopatii sau tumori)	- Bronşectazii - Pneumopatii interstiționale difuze - Insuficiență cardiacă stângă - Pneumopatii de deglutiție - Infecția cu *Pneumocystis jiroveci*

Astfel, pot fi depistate următoarele modificări:

- în cancerul bronho-pulmonar primar central – lărgirea unilaterală a hilului pulmonar, uneori cu atelectazie (obstrucția totală a lumenului bronhial de către tumoare) sau emfizem obstructiv (obstrucție parțială a lumenului bronşic) opacitate cu structură neuniformă, cu contur şters la hil;
- în cancerul bronho-pulmonar primar periferic – opacitate neuniformă, de diferită intensitate, cu contururi neregulate, de diferite dimensiuni, uneori se poate uni cu hilul printr-o opacitate sub formă de cordon (din scleroza peribronhovasculară, limfangită);
- în tuberculoza pulmonară, imaginea radiologică este în funcție de forma clinico-radiologică a acesteia:

- *în tuberculoza nodulară* se vor identifica opacități nodulare mici (3-10 mm), unice sau multiple, localizate preponderent în regiunea apicodorsală a lobului superior (segmentele 1 şi 2);
- *tuberculoza infiltrativă* se prezintă sub mai multe forme:
  - *infiltrat nebulos* (opacitate fără o anumită formă, neomogenă, nesistematizată), cel mai des întâlnit;
  - *infiltrat rotund* (opacitate de 2-3 cm, mai des rotundă, contururi şterse, localizată mai frecvent apical, subclavicular);
  - *infiltrat lobular* (opacitate de până la 2 cm, omogenă, poligonală sau rotundă, contururi şterse);
  - *periscizurita* (formă triunghiulară, cu vârful spre hil);
  - *infiltrat lobar* (opacitate sistematizată, neomogenă, localizată de obicei la nivelul lobului superior);
- *în tuberculoza fibrocavitară* se vor nota cavități (una sau mai multe la număr), cu pereți rigizi, groşi, însoțite de modificări retractile ale parenchimului pulmonar adiacent;
- *în tuberculoza miliară* se vor depista noduli miliari, fini, cu dimensiuni de 1-4 mm, uniformi, de aceeaşi intensitate, care demonstrează diseminarea hematogenă;

- în bronşectazii pot fi observate opacități în bandă, ”linii de tramvai” (pereții îngroşați ai bronhiilor), rozeta Ameuille (formațiuni chistice în rozetă);
- fibroza pulmonară idiopatică va fi suspectată în cazul prezenței opacităților liniare, reticulare, aspect de ”fagure de miere” (aspect fibrochistic) subpleural şi în câmpurile inferioare;
- în sarcoidoză vom urmări prezența adenopatiei hilare bilaterale, asociată cu infiltrat reticulo-nodular.

- **Radiografia sinusurilor, TC a sinusurilor**

Pot fi identificate anormalități ale urechii, nasului şi faringelui, care nu pot fi apreciate la examenul fizic. Într-un studiu prospectiv realizat pe un lot de pacienți cu tuse cronică, au fost identificate anomalii la radiografia sinusurilor în doar 29% de cazuri cu tuse cronică, a cărei cauză a fost sinusita; în cazul utilizării tomografiei computerizate - în două treimi din cazuri. Cu toate acestea, nu a fost găsită nici o corelație între oricare dintre anomaliile detectate şi tusea cronică.

- **Bronhoscopia**

Prin intermediul bronhoscopului se vizualizează direct arborele traheobronşic. Rămâne procedeul de elecție pentru vizualizarea unei tumori endobronşice şi recoltarea de probe histologice şi citologice. Bronhoscopia ecoscopic ghidată (EBUS – endobronchial ultrasound) este actualmente metoda de elecție pentru recoltarea de probe histologice în cazul unei formațiuni localizate peribronhial.

- **Probele funcționale respiratoii (PFR)**

Cu ajutorul spirometriei și a bodypletismografiei se vor determina volumele şi capacitățile pulmonare statice (capacitatea vitală - CV, capacitatea reziduală funcțională - CRF, capacitatea pulmonară totală - CPT), dar şi debitele ventilatorii forțate (capacitatea vitală forțată - CVF, volumul expirator maxim pe secundă - VEMS, debitul expirator de vârf - PEF), în funcție de care se va stabili tipul de dereglare ventilatorie:

- În fibrozele pulmonare se va depista o disfunție ventilatorie de tip restrictiv;
- în BPOC, în astmul bronșic se atestă o disfuncție ventilatorie de tip obstructiv plus gradul de reversibilitate a obstrucției bronşice (prin teste farmacologice de bronhodilatație, folosind un beta-2 agonist). O ameliorare cu peste 12% a VEMS (PEF) este în favoarea diagnosticului de astm bronșic.

- **Tusografia**

Tusografia este o metodă relativ recentă de diagnostic, care permite măsurarea frecvenței tusei şi evaluarea severității acesteia. Astfel, se înregistrează diferențe între caracteristicile sunetului produs de tuse şi patternul de flux, spre exemplu, în astm, față de bronşită sau fibroză interstițială. Tusografia realizată în timpul nopții a detectat parametri diferiți ale sunetelor tusei la pacienții cu fibroză chistică în comparație cu cei cu alveolită fibrozantă criptogenă. Aceste observații deschid posibilitatea utilizării tusografieica un instrument de diagnosticare chiar şi în condiții de ambulator. Totuşi, costul înalt al dispozitivelor pentru tusografie rămâne încă o problemă de rezolvat.

- **Tomografia computerizată a cutiei toracice**

Această metodă oferă informații suplimentare, complementare radiografiei toracice. Într-un studiu prospectiv realizat la pacienți cu tuse cronică, cărora li s-a efectuat inclusiv tomografia computerizată, a fost depistată bronşectazia în 25% cazuri. Astfel, tomografia computerizată se va indica doar în cazuri neclare cu radiografie toracică. Pe lângă bronşectazii, se mai pot

vizualiza particularități ale maselor intratoracice nedisponibile la radiografia toracică.

- **Examenul citologic şi bacteriologic al sputei**

Depistarea unei spute purulente sugerează bronşectazie, pneumonie, abces pulmonar; prezența sângelui – un neoplasm bronho-pulmonar, TBC pulmonară, bronșectazii.

În caz de infecție este necesară colorația după Gram şi însămânțarea culturi din spută (tusea cronică postinfecțioasă).

Examenul citologic al sputei în bronșita alergică, astmul bronşic, infiltratul eozinofilic, echinococoza pulmonară, va nota eozinofile granulocitare în cantități mari; celule maligne – în cancerul bronho-pulmonar; corpusculi de azbest – în azbestoză și cancer pulmonar secundar expunerii la asbezt. În astmul bronșic, pe lângă eozinofile, se vor detecta spirale Curshmann și cristale Charcot-Leyden. Macrofage alveolare ce conțin hemosiderină pot fi depistate în valvulopatii mitrale, în hemosideroza pulmonară idiopatică sau sindromul Silen-Helersteid.

- **Sputa indusă**

Metoda a fost inclusă ca strategie de diagnostic pentru tusea cronică. Depistarea în spută a mai mult de 3% de eozinofile se consideră ca un indicator al bronşitei eozinofilice, şi a fost adăugată la spectrul bolilor care cauzează tusea cronică, constituind până la 15% din cazuri. Constatarea eozinofiliei în spută are implicații importante pentru tratament, cu rate ridicate de succes în urma tratamentului cu corticosteroizi inhalatori. În mod ideal, sputa indusă ar trebui să fie solicitată după excluderea celorlalte cauze mai frecvente. Din nefericire, sputa indusă nu este disponibilă pe scară largă, ci doar în centrele specializate şi este puțin probabil să fie inclusă în protocoale ca metodă de diagnostic de rutină pentru tusea cronică.

- **Endoscopia digestivă superioară**

Poate evidenția o esofagită de reflux sau alte patlogii organice.

- **Monitorizarea ph–ului esofagian timp de 24 de ore**

Obiectivează refluxul gastro–esofagian. Deşi nu este întotdeauna disponibilă, pH-metria este actualmente cel mai bun test simplu pentru a explica existența sau neexistența unei legături dintre refluxul gastro-esofagian şi tusea cronică.

- **Electrocardiograma, ecocardiografia**,

Confirmă prezența unei afecțiuni cardiace, care ar putea fi cauza tusei ”cardiace”.

6. Diagnosticul pozitiv

Se referă mai degrabă la diagnosticul etiologic al bolii de bază care determină tusea. Acest algoritm este sugerat în figura 2. Diagnosticul tusei cronice implică anumite combinații de teste simple de screening (radiografia toracică şi spirogramă), teste adiționale specifice (teste de provocare cu metacolină, radiografie de sinusuri, monitorizare a pH-ului) şi tratament empiric de probă pentru cele mai comune entități (rinită, astm, reflux gastro-esofagian). Pacienții cu tuse cronică persistentă care nu au nici un indiciu specific al cauzei de tuse prin istoric şi anamneză şi care au radiografie pulmonară şi spirogramă normale, reprezintă cea mai întâlnită dilemă de tratament pentru clinicieni.

Decizia majoră implică extensia testelor de diagnostic la un pol, iar la celălalt pol, încercarea unui tratament empiric secvențial pentru drenajul postnazal, astm, reflux gastro-esofagian. Nu există până acum un ghidaj adecvat rezultat din studiile clinice randomizate, care să ajute clinicianul să aleagă între cele două strategii. Adesea diagnosticul cauzei este dificil. Tusea poate fi singura manifestare a astmului, bolii de reflux gastro-esofagian şi a drenajului postnazal, cu o sărăcie a altor simptome care să sugereze diagnosticul. Trăsăturile tusei, cum ar fi frecvența, aspectul expectorației şi caracterul tusei nu sunt întotdeauna utile în diagnosticul cauzei tusei. Nu există nici un test diagnostic care să aibă o valoare predictivă înaltă şi să stabilească diagnosticul cauzei tusei. Astfel, uneori diagnosticul depinde de demonstrarea răspunsului la o terapie specifică. Evaluarea şi tratamentul, folosind algoritmul propus dovedeşte că absența unui remediu, utilizând încercările de terapie empirică, va afecta testele de diagnostic. Deoarece marea majoritate a pacienților vor avea drenaj postnazal, astm sau reflux gastro-esofagian, este crucial să se investigheze rolul fiecăruia pentru continuarea investigațiilor.

Cauze comune pentru frustrarea de diagnostic pot fi:

- testele de diagnostic sugestive pentru o anumită etiologie, nu ne asigură că tusea este produsă de această cauză. Toate testele utilizate pentru evaluarea tusei cronice au o valoare predictivă slabă.
- 18-62% din cazurile cu tuse cronică sunt datorate a două sau mai multe etiologii.
- Tratamentul inadecvat reprezintă un motiv comun pentru absența ameliorării simptomatologiei.

Deşi cei mai mulți investigatori recomandă o radiografie de torace în evaluarea tusei cronice, numai 4-11% dintre nefumători au anomalii culpabile. Câmpul bronhoscopiei este în general scăzut, numai 4% din aceia cu radiografie de torace normală, având afecțiuni endobronşice. Chiar după descoperirea unei afecțiuni endobronşice, valoare pozitivă predictivă este numai între 50-89%. În evaluarea cauzelor mai puțin comune de tuse, TC toracică are o valoare diagnostică înaltă şi trebuie efectuată înainte de testele cardiace, în cazul absenței simptomelor cardiace.

7. Diagnosticul diferențial

În primul rând, este nevoie de a face diferențierea dintre tusea cronică şi tusea acută, subacută, după durata fiecăreia dintre acestea. Astfel, după ce am constatat durata mai mare de 8 săptămâni a tusei, putem să purcedem la etapa următoare de diferențiere a tusei cronice în cadrul diferitelor patologii. Aspectele de diagnostic diferențial au fost expuse la capitolul etiologie, aspecte clinice şi paraclinice. La etapa dată se va realiza o sinteză a celor expuse anterior.

Tabelul 5. **Diagnosticul diferențial al tusei cronice**

Cauzele	***Manifestări clinice***	***Examinarea şi investigațiile***	***Teste medi-camentoase***
	Tusea acută		
Infecții virale respiratorii (pulmonare, bronhiale, ORL)	Dispare în general după o perioadă scurtă, dacă persistă ⟶	Consultația ORL Radiografia toracică Teste bronhomotorii	
Corpi străini	Tuse ce apare brusc, inexplicabil Senzația de sufocare	Radiografia toracică în inspir şi expir, Bronhoscopia	
	Tuse cronică		
Astm bronșic	Tuse seacă, spasmodică, paroxistică Preponderent nocturnă Declanşată de modificările condițiilor mediului ambiant, efort Anamneză heredo-colaterală pozitivă	Teste de provocare bronşică (cu bronhodilatator - reversibilitate bronşică)	$Beta_2$-agonişti inhalatori

Tabelul 5. **Diagnosticul diferențial al tusei cronice** (continuare)

Rinită alergică	Simptome ce țin de sfera ORL	Examinarea, consultația ORL Teste alergologice	
Reflux gastro-esofagian	Pirozis	Faringolaringoscopie Esofagogastroscopie pH-metria 24 h	Măsuri anti-reflux Tratament antiacid
BROC	Fumători Tuse productivă (toaleta bronhială matinală)	Radiografia toracică Teste funcționale respiratorii	
IECA	Tuse neproductivă ce apare după inițierea tratamentului		Stoparea administrării tratamentului cu IECA
TBC	Tuse cu expectorație muco-purulentă, uneori hemoptizie	Radiografia toracică Examenul bacteriologic al sputei Testul la tuberculină	
Cancer bronşic	Tusă recentă sau modificarea tusei preexistente la un fumător	Radiografia toracică Bronhoscopie TC de înaltă rezoluție	
Bronşectazii	Anamneză îndelungată de expectorații purulente, cu debut în copilărie	TC toracică	
Pneumopatii interstițiale difuze	Tuse seacă cu sau fără dispnee Crepitații	TC toracică Teste respiratorii funcționale Bilanț etiologic	
Insuficiență cardiacă stângă	Mai frecvent seacă, nocturnă cu sau fără dispnee	Bilanț cardiovascular, inclusiv ECG, Ecocardiografie	Teste cu diuretice
Mucoviscidoză	Expectorații purulente, dereglări digestive, de dezvoltare	Radiografia toracică Testul ”sudorii” Bilanțul genetic	
Psihosomatică	Seacă, izolată, apare şi dispare brusc, se opreşte în timpul somnului, cu perioade atusive	Consultație psihologică, psihiatrică	

8. Principii de tratament

Este necesar de a determina cauza tusei şi apoi a iniția terapia specifică. Măsurile generale vor cuprinde:

- evitarea sau excluderea substanțelor iritante (fumat, noxe profesionale);
- educarea pacientului, cu explicarea importanței eliminării sputei la necesitate, efectuării drenajului postural;
- rehidratarea adecvată.

Principiile abordării tusei cronice:

- tratamentul este cel puțin inițial empiric, fără investigații extensive pentru confirmarea unei cauzede tuse;
- se tratează inițial fie o cauză suspectată clinic, fie, în cazul în care nu există nici o suspiciune clinică, cauzele cele mai frecvente, în ordine descrescândă a frecvenței;
- existența unui răspuns parțial sau total la un tratament empiric impune continuarea tratamentului;
- persistența tusei după un tratament empiric necesită considerarea unei alte cauze de tuse, la același pacient fiind frecvent asociate două sau mai multe cauze de tuse.

Tratamentul specific

a. *Tratamentul afecțiunilor rinosinusale cronice*

Nu există încă un tratament unanim acceptat, a cărui eficacitate să fie dovedită pentru rinoreea posterioară cronică. În practică, printre tratamentele prescrise se regăsesc lavajul foselor nazale cu ser fiziologic, corticosteroizi locali, antihistaminice (locale sau sistemice).

Studiile anglo-saxone propun asocierea antihistaminicelor H1 de generația I (bromfeniramină 6 mg, de 2 ori pe zi) cu decongestionante (pseudoefedrină 60 mg de 3 ori pe zi). Cu excepția unor sinusite cronice bacteriene manifestate cu rinoree posterioară, prescrierea unui tratament cu antibiotice nu este recomandat (tabelul 6).

b. *Tratamentul laringitelor*

Scopul principal în tratamentul laringitelor este de a acționa asupra cauzelor şi factorilor favorizanți. În caz de laringite produse de reflux gastro-

esofagian, poate fi propus inițial un tratament antireflux. Beneficiul acestui tratament este inconstant şi rămâne încă a fi evaluat.

Tabelul 6. **Principii de tratament ale tusei cronice în afecțiunile rinosinusale**

Afecțiunea	Principii de tratament
Rinita alergică	Măsuri de evitare sau dacă este posibil de excludere a alergenilor Steroizi nazali Antihistaminice H_1 peroral
Rinita non-alergică	Decongestionante Anticolinergice sau antihistaminice H_1 nazale Steroizi nazali
Sinusita bacteriană	La necesitate - antibioticoterapie Antihistaminice H_1 peroral – 3 săptămâni Vasoconstrictori nazali; în caz de eşec se va analiza alternativa de intervenire prin chirurgie endoscopică
Rinosinusita postinfecțioasă	Anticolinergice nazale Antihistaminice H_1 sau decongestionante peroral
Rinita medicamentoasă	Întreruperea administrării preparatelor respective Anticolinergice nazale Steroizi nazali pe o durată de 3 săptămâni

c. *Tratamentul astmului şi al hiperreactivității bronşice*

Tratamentul tusei cronice asociată cu o disfuncție ventilatorie tip obstructiv reversibilă, corespunde în general cu un astm persistent uşor spre moderat, necesitând următoarele:

- corticosteroizi inhalatori, care au funcția de a ține sub control inflamația bronşică, fiind şi tratamentul principal al astmului persistent, dozele uzuale de la 200-1000 µg, în funcție de severitatea astmului (beclometazonă, budesonidă, fluticazonă, beclometazonă, triamcinolonă, fludesonidă);
- evitarea sau înlăturarea, dacă este posibil, a alergenului identificat ca factor declanşator sau favorizant, prin semne clinice, teste cutanate, teste biologice. În cazul eşecului acestei măsuri, imunoterapia sau desensibilizarea specifică se va efectua doar pentru astmul stabil, intermitent sau persistent uşor, pentru fiecare caz individual;

- bronhodilatatoarele se indică pentru a înlătura bronhospasmul. Administrarea inhalatorie este cea mai eficace şi expune organismul la minimumul de riscuri deoarece medicamentul ajunge direct la organul țintă şi dozele necesare sunt cu mult mai mici decât ar fi prin administrarea perorală sau sistemică. Ne referim la:
- β_2-adrenomimeticele inhalatorii de scurtă durată (2-3, 4-6 ore) - salbutamol, fenoterol, terbutalină - se indică la prezența simptomelor acute.
- β_2-adrenomimeticele inhalatorii de lungă durată (8-12 ore) - salmeterol, formoterol - se prescriu ca tratament de fond împreună cu corticosteroizii inhalatori.
- β_2-adrenomimeticele inhalatorii de lungă durată şi corticosteroizii inhalatorii pot fi combinate în acelaşi dispozitiv inhalator (salmeterol+fluticazonă, formoterol+budesonidă).
- Alte remedii, cum ar fi teofilina cu eliberare prolongată şi antileucotrienele (zafirlucast, montelucast, zileuton), constituie o alternativă pentru astmul persistent uşor, iar în caz de astm persistent moderat antileucotrienele se combină cu corticosteroizii.

Controlul astmului se bazează pe măsurile de educare a pacientului şi complianța acestuia. Controlul este considerat suficient dacă simptomele diurne şi nocturne au dispărut, PEF-ul s-a normalizat şi se menține la valori stabile, pacientul nu mai simte nevoia de a administra β_2-adrenomimetice de scurtă durată, simte că duce un mod de viață normal.

d. *Tratamentul alergiei*

În funcție de expresia clinică predominantă, tratamentul este similar unui astm alergic sau unei rinite alergice. Dacă s-a identificat alergenul respectiv, se indică tratament specific şi se evaluează eficacitatea deja după 4 săptămâni. Eficacitatea măsurilor de evitare a alergenului şi imunoterapia nu pof fi apreciate decât după 6 luni, cel puțin timp de două sezoane alergenice.

e. *Tratamentul refluxului gastro-esofagian*

Regim igieno-dietetic: evitarea alimentelor condimentate, prăjite sau crude, a băuturilor carbogazoase; evitarea decubitului timp de 2 ore după masă. Măsurile posturale sunt propuse în caz de episoade de reflux nocturne. Inhibitorii pompei de protoni (omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, rabeprazol) constituie tratamentul de primă linie, începând cu o doză dublă decât cea

recomandată pentru esofagite, repartizate în 2 prize, dimineața şi seara. Asocierea unui prokinetic este logică din punct de vedere farmacologic, însă beneficiul nu a fost stabilit. Durata inițială a tratamentului este de 2 luni. Persistența tusei şi după tratament cu durata de 2 luni, se datorează de obicei, controlului insuficient al acidității esofagiene. Atunci când persistă expunerea la aciditate şi există corelație temporală dintre tuse şi episoadele de reflux acide (monitorizarea prin pH-metrie), uneori se recomandă de a creşte dozele de IPP. E necesar de a analiza şi alte cauze, ca sindromul de apnee obstructivă în somn, care agravează refluxul gastro-esofagian nocturn.

Tratamentul chirurgical antireflux poate fi considerat atunci când simptomele respiratorii sunt invalidizante şi recidivante la fiecare tentativă de a stopa tratamentul medicamentos antireflux. Acesta poate fi programat doar la pacienții cu un risc operator minim, cu reflux gastro-esofagian demonstrat.

f. *Tratamentul tusei cauzate de administraraea IECA*

Deşi există comunicări că dispariția tusei este posibilă în cazul înlocuirii unui IECA cu celelalt (de exemplu, Quinapril cu Fosinopril), sistarea administrării IECA este singurul tratament eficient împotriva tusei provocate de aceste medicamente. Tusea dispare de obicei în 1-4 săptămâni, dar poate dura şi până la trei luni de la oprirea medicației.

IECA pot fi înlocuiți cu blocanți de receptori de angiotensină (sartani) sau cu alte clase de medicamente în funcție de indicația tratamentului cu IECA.

Cromoglicat de sodiu, stabilizator al membranei masticitelor, este cel mai studiat preparat pentru prevenirea tusei generate de IECA. Se consideră că acesta micşorează stimularea fibrelor C bronhiale prin blocarea eliberării histaminei, bradikininei și a prostaglandinelor.

Teofilina, conform unor cercetări, în doză de 200 mg de 2 ori pe zi, pe lânga acțiunea sa bronhodilatatoare, inhibă substanța P în fibrele nervoase aferente, astfel micşorând tusea.

O altă opțiune de tratament al tusei cauzate de IECA sunt antiinflamatorii nonsteroidiene (AINS) din grupul derivaților acidului indolacetic. Însă, luând în considerație efectul negativ al AINS asupra circulației renale, în special la pacienții diabetici, această metodă terapeutică nu poate fi aplicată pe larg.

Într-un studiu randomizat, placebo-controlat, a fost demonstrată eficacitatea tratamentului tusei generate de IECA cu sulfat de fier în doză zilnică de 256 mg timp de 4 săptămâni. Ca și posibilă explicație a acțiunii fierului în acest caz se consideră micșorarea sintezei de NO prin inhibarea activității NO-sintazei în celulele epiteliale ale bronhilor.

g. *Tratamentul tulburărilor de comportament şi personalitate*

După excluderea cauzei organice, cu acordul pacientului se poate solicita consultația psihiatrului, cu consiliere ulterioară, tratament de scurtă durată cu anxiolitice şi antidepresive.

Antitusivele – alcaloizi vegetali, derivați sintetici ce inhibă reflexul tusei la nivel cerebral sau influențează asupra terminațiunilor senzitive ale căilor respiratorii.

Clasificarea antitusivelor

A. Cu acțiune centrală
   - opioidele (codeina, etilmorfina, dextrometorfan, noscapina, metadonă) acționează prin inhibarea centrilor nervoşi cerebrali
   - neopiodele (glaucină, oxeladină, clofedanol)
   - sedativele (antihistaminicele)

B. Cu acțiune periferică
   - specifice (butamirat, prenoxdiazină)
   - nespecifice (expectorante, anestezice locale, umectante,mucilaginoase, antiseptice, bronhodilatatoare)

C. Cu acțiune mixtă (benzoat, benbroperină)

D. Preparate combinate

E. Preparate vegetale

Antitusivele opioide:
- inhibă direct centrul tusei din bulbul rahidian;
- inhibă şi măresc vâscozitatea secrețiilor bronşice;
- scad peristaltismul secrețiilor bronşice;
- favorizează bronhospasmul;
- efect antitusiv timp de 4-6 ore;
- se indică în tusea uscată, iritantă.

Antitusivele neopioide:
- efect similar codeinei;
- efect anestezic şi bronhodilatator cu durata de 4 ore;
- lipsa dependenței medicamentoase;
- indicații identice cu opioidele;
- risc minim de reacții adverse.

Antitusivele periferice:

- efect anestezic local, antitusiv, spasmolitic;
- efect bronhodilatator.

Antitusivele combinate

- efect antitusiv, bronholitic, expectorant, anhistaminic, anestezic local, slab sedativ, antipiretic, antimicrobian, antiseptic.

Principiile de selectare:

- tusea uscată cauzată de iritanți laringieni, faringieni - ceaiuri cu mucilagii;
- tusea determinată de excitarea laringelui- preparate umectante;
- tusea iritativă - inhalații de vapori de apă, uleiuri volatile pentru a creşte secreția mucusului lichid şi a proteja mucoasa inflamată;
- maladii asociate cu eliminare de spută - expectorante, mucolitice;
- tusea agravată de bronhospasm - bronhodilatatoare;
- tusea psihogenă- sedative, placebo.

Reacțiile adverse posibile ale preparatelor antitusive:

- greață, vomă, diaree/constipații;
- convulsii la copii (opioide);
- erupții cutanate;
- edem angioneurotic;
- anestezia mucoasei bucale;
- dereglări de atenție;
- somnolență, cefalee;
- congestie nazală;
- tremor muscular, tahicardie;
- dependență la doze mari.

Antitusivele nu sunt indicate decât în cazul când tusea este invalidantă, neproductivă, neaccesibilă unui tratament specific sau fără etiologie determinată. Antitusivele au un efect moderat, de cele mai multe ori slab sau chiar insuficient. La prescrierea lor e nevoie de a cântări bine relația beneficiu-risc, dar şi efectele secundare, care nu sunt de neglijat.

Antitusivele inhibă reflexul tusei care apare la excitația mecanică sau chimică a receptorilor sensibili din mucoasa căilor respiratorii sau pleură şi se

transmit spre centrul tusei. Calmarea tusei se impune în cazurile când este neproductivă şi istovitoare.

Antitusivele narcotice ar putea, în tratamentul de durată, antrena o dependență psihică sau fizică, iar cele nenarcotice sunt lipsite de asemenea efecte. Cele periferice se elimină de către mucoasa bronhiilor şi anesteziază aici receptorii nervoşi senzitivi.

Medicamentele care au menirea de a modifica proprietăţile vâsco-elastice ale mucusului, pentru a ameliora clearace-ul secreţiei bronşice sunt caracterizate ca *"mucoactive"*.

În funcție de mecanismul de acțiune sunt divizate în 2 grupuri:

- expectorante (sau secretomotorii);
- mucolitice.

Expectorantele stimulează secreția seroasă bronşică fluidificând, în aşa mod, sputa şi uşurându-i expectorația. Se întrebuințează în bronşite şi alte afecțiuni bronşice când evacuarea mucusului bronşic este dificilă, din cauza vâscozității lui excesive şi tusea este puțin productivă şi istovitoare.

Clasificarea expectorantelor:

- expectorante cu acțiune reflexă (reflectorie),
- expectorante cu acțiune directă.

Din expectorantele cu acțiune (reflectorie) fac parte:

- infuzia sau extractul de linte lanceolată;
- frunze de iederă (Prospan®);
- tămâioară;
- nalbă mare;
- ipecă;
- lemn dulce;
- primula;
- licorina clorhidrat;
- mucaltina;
- substanțe zaharoase;
- sucul de licviriță.

Expectorantele cu acțiune reflexă irită mucoasa gastrică excitând receptorii senzitivi ai nervului vag şi, prin intermediul lor, centrii acestui nerv şi centrul vomei. S-a demonstrat că extractul uscat din frunze de iederă (Prospan®) conţine o saponină, alfa – hederina, care este responsabilă pentru ameliorarea simptomelor în cazul tusei productive. Iedera a evoluat de la un tratament simplu al medicinei populare la un medicament modern cu efect demonstrat. Saponinele din iederă acţionează asupra căilor respiratorii în 3 moduri, rezultând astfel, efectul expectorant, efectul de calmare al tusei și efectul spasmolitic (musculatura bronşică se relaxează, iar tusea se calmează). Rădăcina de ipeca conține un alcaloid iritant, emetina, iar termopsisul – saponozide, care, de asemenea, irită mucoasele. În doze terapeutice această acțiune este mică, însă suficientă pentru a stimula secreția glandelor bronşice.

Expectorantele cu acțiune directă se elimină prin mucoasa bronşică, stimulând în mod direct secreția seroasă. Componenții activi se absorb, apoi se elimină prin secretul glandelor bronșice, cresc volumul lui, în primul rând al apei, fluidificând și sporind eliminarea secrețiilor. Astfel, posedă acțiune emolientă, mucilaginoasă, antiseptică și antiinflamatoare. Printre acestea se includ:

- iodurile – iodura de natriu și potasiu;
- sărurile de amoniu – clorura, acetatul și carbonatul de amoniu;
- sărurile de natriu – benzoatul și hidrocarbonatul de natriu;
- uleiuri volatile – de anason, eucalipt;
- produse vegetale – ceai pectoral;
- derivații de guaiacol – guaifenezina, guaiacol sulfonat de potasiu;
- terpinhidtrat.

Administrarea expectorantelor cu acțiune directă:

- se indică frecvent (la fiecare 2 ore);
- sunt eficiente în caz de spută cu vâscozitate moderată, mai ales în stadiile inițiale ale infecțiilor respiratorii cu cantități mici de spută;
- efectul este de scurtă durată, dar dozele nu pot fi majorate esențial, deoarece provoacă greață și vomă.

Regimul de administrare al expectorantelor cu acțiune directă. Hidrocarbonatul de natriu se indică în doze mari, 3-5 g, cu lapte, miere și 2-3 picături iod. Se poate utiliza pe cale inhalatorie inhalatorie.

Mucoliticele scindează şi fragmentează glicoproteidele şi proteinele mucusului dens din bronhii, fluidificându-l şi facilitându-i expectorația. Se elimină prin mucoasa căilor respiratorii, unde îşi exercită acțiunea.

Clasificarea mucoliticelor:

- clasice
  - acetilcisteina
  - carbocisteina
  - bromhexina
  - ambroxolul.
- enzimele proteolitice
  - tripsina
  - chimotripsina
  - himopsina
  - ribonucleaza
  - dezoxiribonucleaza.

Principiile de utilizare a preparatelor mucoactive. Anterior indicării mucoactivelor, este necesară respectarea următoarele condiții:

- bolnavul trebuie să folosească suplimentar la pierderile fiziologice, cauzate de pierderile patologice, încă 15-20% lichide;
- trebuie evitate preparatele ce duc la deshidratarea organismului;
- nu trebuie indicate preparate ce inhibă reflexul tusei și cele ce contribuie la creșterea vâscozității sputei (H_1-antihistaminice, M-colinoblocante, etc.).

Evaluarea efectului mucoreglator se poate efectua prin: măsurarea cantității sputei, determinarea vâscozității și analiza compoziției expectorației; evaluarea consecințelor expectorației asupra funcției ventilatorii (indicii spirometrici); modificarea simptomelor clinice (dispneei, expectorației, etc.).

9. Complicațiile tusei cronice

Tusea cronică persistentă, netratată sau nediagnosticată, poate produce diferite complicații (acestea pot apărea chiar şi la pacienții aflați sub tratament), prezentate în tabelul 7.

Tabelul 7. **Complicațiile tusei în funcție de afectarea sistemelor de organe**

Cardiovasculare • Hipotensiune arterială • Bradiaritmii sau tahiaritmii • Sincopă	*Simptome constituționale* • Transpirații abundente • Anorexie • Epuizare
Cutanate • Peteşii sau purpura	*Urogenitale* • Incontinență urinară
Gastrointestinale • Episoade de reflux gastro-esofagian • Ruptura chistului hepatic • Hernii inghinale, ale peretelui abdominal • Sindrom Mallory-Weiss • Ruptură splenică	*Neurologice* • Radiculopatie cervicală acută • Embolism cerebral aerian • Rinoree cu LCR • Tuse sincopală
Oftalmologice • Emfizem orbital spontan compresiv de origine rinogenică • Ruptura venelor subconjunctivale, nazale sau rectale şi hemoragie masivă intraoculară	*Psihosociale* • Frică de o maladie gravă • Modificări ale stilului de viață • Calitatea vieții scăzută
Respiratorii • Exacerbarea astmului • Hernieri pulmonare (intercostale şi supraclaviculare) • Traumă a laringelui • Emfizem pulmonar, cu risc potențial de pneumatoză intestinală • Pneumomediastinum • Pneumoperitoneum • Pneumoretroperitoneum • Pneumothorax • Emfizem subcutanat	*Musculoscheletale* • De la creştere asimptomatică a creatinfosfokinazei serice până la ruptură de muşchi drept abdominal • Ruptura diafragmului • Fracturi costale

Tusea cronică şi riscul de boală coronariană

Două studii epidemiologice ample, au demonstrat că tusea cronică, asociată clinic cu infecție pulmonară sau inflamație cronică, este asociată cu un risc crescut de boală coronariană sau infarct miocardic. Riscurile în ambele studii au fost independente de factorii de risc cardiovasculari majori cunoscuți. În Framingham Heart Study, deasemenea a fost detectat risc crescut de boală coronariană la pacienții cu tuse cronică, indiferent de faptul dacă aceasta din urmă era productivă sau neproductivă.

Tusea cronică şi afectarea calității vieții pacienților

La pacienții atât cu tuse cronică, cât şi cu tuse acută, se afectează calitatea vieții, aceasta fiind cauza cea mai probabilă pentru care pacienții respectivi solicită asistența medicală. Mai multe studii prospective au demonstrat că tusea cronică poate afecta calitatea vieții.

Un studiu a utilizat chestionarul, care a evaluat 28 din cele mai frecvente motive pentru care pacienții solicită consultația medicală din cauza tusei. S-a demonstrat a fi un instrument de încredere şi valabil pentru evaluarea impactului tusei acute şi cronice la pacienții adulți, şi o metodă valabilă pentru evaluarea eficacității tratamentului pentru tusea cronică. În comparație cu lotul de control, pacienții cu tuse cronică au avut acuze semnificativ mai multe (de exemplu, pierderea poftei de mâncare, dureri de cap, amețeli, transpirație, răguşeală, insomnie, dureri difuze, fără a le putea specifica, fatigabilitate), diverse probleme psihosociale (intoleranța din partea membrilor de familie, dificultăți în a vorbi la telefon, iritabilitate), deficiențe funcționale (incapacitatea participării în activități diferite, fiind nevoiți să-şi schimbe stilul de viață), frica de maladii infecțioase, SIDA, cancer. Astfel, prin prisma acestui studiu, se vede importanța unui diagnostic amplu la pacienții cu tuse cronică, pentru inițierea corectă a tratamentului şi prevenirea complicațiilor.

10. Concluzii

1. Cunoaşterea istoriei naturale a afecțiunilor respiratorii este un element important în abordarea tusei persistente.

2. Radiografia toracică este punctul nodal primordial în investigarea cazului de tuse cronică izolată, iar un rezultat anormal este o indicație de trimitere fără amânare la specialistul pneumolog, indiferent de prezența sau absența unor alte cauze clinice potențiale.

3. Dacă radiografia este normală, trei diagnostice reprezintă mai mult de 80% din cazuri: sindromul de drenaj postnazal, astmul bronșic şi refluxul gastro-esofagian. În acest caz, trei examene complementare au valoare importantă: tomografia computerizată rinosinusală, spirometria (cu testul bronhodilatator) şi pH-metria esofagiană în 24 de ore.

4. Orice caz de tuse cronică izolată care persistă după epuizarea paşilor din algoritm, trebuie obligatoriu îndrumată spre specialistul pneumolog.

5. Tusea cronică netratată corespunzător, poate dezvolta în evoluția sa o serie de complicații, cu afectare multisistemică.

6. Tratamentul tusei cronice va fi complex, în funcție de cauza declanșatoare a acesteia și va fi selectat individual.

11. Teste de autoevaluare

Compartiment simplu (CS)

CS 1. Tusea cronică are o durată:
A. mai mică de 8 săptămâni
B. mai mică de 3 săptămâni
C. mai mică de 6 săptămâni
D. între 3 și 8 săptămâni
E. mai mare de 8 săptămâni

CS 2. Radiografia toracică a pacienților cu tuse cronică:
A. întotdeuna prezintă modificări patologice
B. în unele cazuri poate fi normală
C. nu se efectuiază la toți pacienții cu tuse cronică
D. este o metodă de diagnostic de linia a doua
E. se indică doar după efectuarea tomografiei computerizate

CS 3. Selectați afirmația corectă:
A. tusografia nu este o metodă utilă de diagnostic pentru tusea cronică
B. radiografia sinusurilor paranazale întotdeauna este fără modificări la pacienții cu tuse cronică
C. bronhoscopia este o investigație utilizată mai ales în cazul unei tumori endobronșice
D. bronhoscopia nu poate depista tumoarea endobronșică
E. bronhoscopia este o metodă de screening în cazul pacienților cu tuse cronică

CS 4. Preparatele medicamentoase care provoacă mai frecvent tusea cronică sunt:
A. antialgicele
B. inhibitorii enzimei de conversie
C. glucocorticosteroizii
D. antiinflamatoarele nesteroidiene
E. sartanii

Compartiment multiplu (CM)

CM 5. Tusea în funcție de evoluție poate fi:
A. acută
B. trenantă
C. recidivantă
D. subacută
E. cronică

CM 6. În triada patogenetică a tusei cronice se includ:
A. astmul bronșic
B. rinita medicamentoasă
C. refluxul gastro-esofagian
D. sindromul de drenaj postnazal
E. bronhopneumopatia cronică obstructivă

CM 7. Dintre cauzele respiratorii ale tusei cronice fac parte:
A. refluxul gastro-esofagian
B. astmul bronșic
C. rinitele
D. tratamentul cu IECA
E. sarcoidoza

CM 8. Care dintre următoarele investigații poate fi utilă în diagnosticul tusei cronice:
A. tomografie computerizată
B. radiografie toracică
C. radiografia sinusurilor paranazale
D. laparoscopia
E. endoscopia digestivă superioară

CM 9. Principalele grupe de preparate medicamentoase utilizate în tratamentul pacienților cu tuse cronică sunt:
A. IECA
B. mucoliticele
C. sartanii
D. expectorantele
E. antitusivele

CM 10. La complicațiile tusei cronice se referă:

A. complicații gastro-intestinale
B. complicații neurologice
C. complicații musculo-scheletale
D. tusea cronică nu produce complicații
E. toate afirmațiile de mai sus sunt adevărate

Răspunsuri

1. E
2. B
3. C
4. B
5. A, D, E
6. A, C, D
7. B, C, E
8. A, B, C, E
9. B, D, E
10. A, B, C.

12. Anexe

Anexa 1. **Date anamnestice de orientare pentru diagnosticul prezumtiv de tuse cronică**

I. Anamneza	
Durata evoluției tusei	Acută, cu durata < 3 săptămâni;
	Subacută, cu durata 3-8 săptămâni;
	Cronică (persistentă), cu durata > 8 săptămâni.
Productivitatea	❖ Caracterul productiv (umedă) ❖ Tusea neproductivă (uscată)
Orarul	❖ Tusea matinală (toaleta bronşiilor, Lasegue) ❖ Tusea vesperală ❖ Tusea nocturnă: ➢ Nazală (sindromul de drenaj postnazal din rino-sinuzită) ➢ Bronşică (astmul bronşic) ➢ Cardiacă (insuficiența ventriculară stângă), ➢ Esofagiană ❖ Tusea post-prandială poate fi determinată de 2 categorii de afecțiuni: ➢ Esofagiene (boala de reflux gastro-esofagian, hernia gastrică transhiatală, fistula esotraheală) ➢ Neurologice
Factorii declanşatori	❖ Efortul ❖ Decubitul dorsal ❖ Decubitul lateral / schimbarea poziției corpului ❖ Aerul rece ❖ Căscatul
Tonalitatea	❖ Zgomotoasă, lătrătoare, ❖ Chintoasă, cântătoare ❖ Metalică, de aramă ❖ Bitonală, bovină ❖ Stinsă, voalată, răguşită ❖ Afonă: paralizie a corzilor vocale ❖ Moniliformă

Anexa 2. **Mecanismele posibile implicate în tusea cronică de diferită etiologie**

Sindromul de drenaj postnazal	• Reflex nazo-bronşic • Inflamația bronşică asociată • Inhalarea conținutului nazal (mediatori, stimulare mecanică) • Hiperreactivitatea bronşică
Reflux gastro-esofagian	• Stimularea receptorilor căilor aero-digestive superioare • Inhalarea conținutului gastric acid, stimulând receptorii traheo-bronşici • Reflex eso-traheal
Tusea postinfecțioasă	• Rinoreea posterioară, conținând mediatori proinflamatori sau stimularea mecanică a receptorilor căilor aeriene • Hiperreactivitatea bronşică prin inflamația persistentă postvirală a căilor aeriene • Hiperreactivitatea bronşică prin excitatrea terminațiunilor nervoase intraepiteliale, în corelație cu leziunile epiteliale
Tratament cu inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei	• Inhibarea degradării mediatorilor proinflamatori (bradikinina) şi substanței P, cu micşorarea pragului de sensibilitate al tusei

13. Bibliografie

1. Balsamo R., Lanata L., Egan C.G. *Mucoactive drugs.* Eur Resp Rev 2010; 19 (116): 127-133.
2. Birring S.S. *Controversies in the evaluation and management of chronic cough.*Am J Respir Crit Care Med 2011; 183: 708–715.
3. Braman S.S. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* ACCP Pulmonary Medicine Board Review 2009; 25:153-185.
4. Brignall K., Jayaraman B., Birring S.S. *Quality of life and psychosocial aspects of cough.* Lung 2008; 186: Suppl. 1, S55–S58.
5. Brooks S.M. *Irritant-Induced Chronic Cough: a TRPpathy.* Lung 2008, 186: S88-S93.
6. Brooks S.M. *Perspective on the human cough reflex.*Cough 2011; 7:10.
7. Burgel P.R., Martin C. *Mucus hypersecretion in COPD: should we only rely on symptoms?* Eur Resp Rev 2010; 19 (116): 94-96.
8. Bolser D.C. *Older-generation antihistamines and cough due to upper airway cough syndrome (UACS): efficacy and mechanism.* Lung 2008; 186 (Suppl 1): S74–S77.
9. Canning B.J. *Encoding of the cough reflex.* Pulm Pharmacol Ther 2007; 20: 396-401.
10. Canning B.J. *Central regulation of the cough reflex: Therapeutic implications.* Pulm Pharmacol Ther 2009; 22: 75-81.
11. Cerveri I., Brusasco V. *Revisited role for mucus hypersecretion in the pathogenesis of COPD.* Eur Respir Rev 2010; 19: 109-112.
12. Chung K.F., Pavord I.D. *Prevalence, pathogenesis, and causes of chronic cough.* Lancet 2008; 371: 1367-1374.
13. Cwientzek U., Ottillinger B., Arenberger P. *Acute bronchitis therapy with ivy leaves extracts in a two-arm study. A double-blind randomized study vs another ivy leaves extract.* Phytomedicine 2011; 18 (13): 1105-1109.
14. Decramer M., Janssens W. *Mucoactive therapy in COPD.* Eur Resp Rev 2010; 19 (116): 134-140.
15. De Marco R., Accordini S., Cerveri I., et al. *Incidence of chronic obstructive pulmonary disease in a cohort of young adults according to the presence of chronic cought and phlegm.*Am Respir Crit Care Med 2007; 175: 32-39.
16. Elkins M.R., Robinson M., Rose B.R., et al. National Hypertonic Saline in Cystic Fibrosis (NHSCF) Study Group. *A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis.* N Engl J Med 2006; 354 (3): 229-240.

17. Escamilla R., Roche N. *Cough hypersensitivity syndrome: towards a new approach to chronic cough.* Eur Resp J 2014; 44: 1103–1106.
18. Everett C.F., Morice A.H. *Clinical history in gastroesophageal cough.*Respir Med 2007, 101: 345–348.
19. Faruqi S., Morice A.H. *Epidemiology and Pathophysiology of Chronic Cough.* Current Respiratory Medicine Reviews 2011, 7: 5–9.
20. Faruqi S., Thompson R., Wright C., et al. *Quantifying chronic cough: objective versus subjective measurements.* Respirology 2011, 16:314–320.
21. French C.T., Fletcher K.E., Irwin R.S. *A comparison of gender differences in health-related quality of life in acute and chronic coughers.* Chest 2005; 127: 1991–1998.
22. Fontana G.A., Widdicombe J. *What is cough and what should be measured?* Pulmonary Pharmacology and therapeutics 2007; 20:307-312.
23. Gariola S., Gupta V., Bansal P., et al. *Herbal antitussives and expectorants – a review.* Int J Pharm Sci Rev Res 2010; 2 (5): 5-9.
24. Groneberg D.A., Niimi A., Dinh Q.T., et al. *Increased expression of transient receptor potential vanilloid-1 in airway nerves of chronic cough.* Am J Respir Crit Care Med 2004; 170: 1276–1280.
25. Gu Q., Lim M.E., Gleich G.J., et al. *Mechanisms of eosinophil major basic protein-induced hyperexcitability of vagal pulmonary chemosensitive neurons.* Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2009; 296: L453–L461.
26. Gupta J., Lin C., Chen Q. *Flow dynamics and characterization of a cough.* Indoor Air, 2009; 19: 517-525.
27. Haque R.A., Usmani O.S., Barnes P.J. *Chronic idiopathic cough: a discrete clinical entity?* Chest 2005; 127:1710–1713.
28. Hershcovici T., Fass R., *Pharmacological management of GERD: where does it stand now?* Trends Pharmacol Sci 2011; 32: 258–264.
29. Irwin R.S., Baumann M.H., Bolser D.C., et al. American College of Chest Physicians (ACCP): *Diagnosis and management of cough executive summary:* ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2006; 129(Suppl 1):1S–23S.
30. Irwin R.S., Glomb W.B., Chang A.B. *Habit cough, tic cough, and psychogenic cough in adult and pediatric populations:* ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2006; 129(1 Suppl): 174S–179s.
31. Kardos P. *Management of cough in adults.* Breathe 2010; 2: 123-133.

32. Kastelik J.A., Aziz I., Ojoo J.C., et al. *Investigation and management of chronic cough using a probability based algorithm.* Eur Respir J 2005; 25:235–243.
33. Kelsall A., Decalmer S., McGuinness K., et al. *Sex differences and predictors of objective cough frequency in chronic cough.* Thorax 2009; 64: 393–398.
34. Kelsall A., Decalmer S., Webster D., et al. *How to quantify coughing: correlations with quality of life in chronic cough.* Eur Respir Jl 2008; 32:175-179.
35. Kim V., Criner C.G. *Chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease.* Am J Resp Crit Care Med 2013; 187 (3): 228-237.
36. Kollarik M., Ru F., Undem B.J. *Acid-sensitive vagal sensory pathways and cough.* Pulm Pharmacol Ther 2007; 20:402-411.
37. Kubin L., Alheid G.F., Zuperku E.J., McCrimmon D.R. *Central pathways of pulmonary and lower airway vagal afferents.* J Appl Physiol 2006; 101: 618-627.
38. Lee J., Kim M., Kim J.H., et al. *A cheaper, faster way to resolve chronic cough.* J Fam Pract 2007; 56: 641–646.
39. Lee B., Woo P. *Chronic cough as a sign of laryngeal sensory neuropathy: diagnosis and treatment.* Ann Otol Rhinol Laryngol 2005; 114: 253–257.
40. Lee L-Y. *Respiratory sensations evoked by activation of bronchopulmonary C-fibers*. Respir Physiol Neurobiol 2009; 167: 26-35.
41. Lieu T.M., Myers A.C., Meeker S., et al. *TRPV1 induction in airway vagal low-threshold mechanosensory neurons by allergen challenge and neurotrophic factors.* Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2012; 302: L941–L948.
42. Madison J.M., Irwin R.S. *Cough: a worldwide problem.* Otolaryngol Clin North Am 2010; 43: 1-13.
43. Magni C., Chellini E., Zanasi A. *Cough variant asthma and atopic cough.* Multidiscip Resp Med 2010; 5: 99–103.
44. Matcovschi S., Botezatu A., Dumitraș T., Nicolenco I. *Noțiuni de reabilitare pulmonară.* Chișinău, 2011, 52 p.
45. Matcovschi S., Tcaciuc A., Matcovschi I., Țurcanu M. *Efficacy of Prospan Herbal Drops in the treatment of exacerbation of chronic bronchitis.* Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale. Chișinău, 2006, 2:104-108.
46. Materazzi S., Nassini R., Gatti R., et al. *Pharmacology and therapeutics of cough. Cough sensors. II. Transient receptor potential membrane receptors*

on cough sensors. Handbook of Experimental Pharmacology 2009; 187:49-61.
47. Mazzone S.B. *An overview of the sensory receptors regulating cough. Cough* 2005; 1:1-9.
48. Mazzone S.B., Cole L.J., Ando A., et al. *Investigation of the neural control of cough and cough suppression in humans using functional brain imaging.* J Neurosci 2011; 31:2948-2958.
49. Mărginean C., Onacă E., Pop S. *Tusea cronică: etiologie şi principii de diagnostic.*Sibiul Medical 2007; 19(4): 43-44.
50. McCool F.D. *Global physiology and pathophysiology of cough*: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2006; 129 (Suppl. 1): 48S–53S.
51. McGarvey L.P. *Does idiopathic cough exist?* Lung 2008; 186 (Suppl. 1): S78–S81.
52. Morice A., Jakes A., Faruqe S., et al. *A worldwide survey of chronic cough: a manifestation of inhanced somatosensory response.* Eur Resp J 2014; 44 (5): 1149-1155.
53. Morice A.H., Fontana G.A., Sovijarvi A.R., et al. *The diagnosis and management of chronic cough.* Eur Resp J 2004; 24: 481-492.
54. Morice A.H., McGarvey L., Pavord I. *On behalf of the British Thoracic Society Cough Guideline Group Recommendations for the management of cough in adults.* Thorax 2006; 61: 1-24.
55. Morice A.H., Millqvist E., Belvisi M.G., et al. *Expert opinion on the cough hypersensitivity syndrome in respiratory medicine.* Eur Respir J 2014; 44: 1132–1148.
56. Morice A.H. *The cough hypersensitivity syndrome: a novel paradigm for understanding cough.* Lung 2010; 188 (Suppl. 1): S87–S90.
57. Morice A.H., Faruqi S., Wright C.E., et al. *Cough hypersensitivity syndrome: a distinct clinical entity.* Lung 2011; 189:73–79.
58. O'Hara J., Jones N.S. *The aetiology of chronic cough: a review of current theories for the otorhinolaryngologist.* J Laryngol Otol 2005; 119: 7: 507-514.
59. Pavord I.D., Chung K.F. *Management of chronic cough.* Lancet 2008; 371: 1375-1384.
60. Pavord I.D., *Chronic cough: a rational approach to investigation and management.*Eur Respir J 2005; 25: 213–215.

61. Polley L., Yaman N., Heaney L., et al. *Impact of cough across different chronic respiratory diseases. Comparison of two cough-specific health-related quality of life questionnaires*. Chest 2008; 134: 295-302.
62. Pratter M.R. *Overview of common causes of chronic cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines*. Chest 2006; 129:59-62.
63. Rogerio A.P., Andrade E.L., Calixto J.B. *C-fibers, but not the transient potential receptor vanilloid 1 (TRPV1), play a role in experimental allergic airway inflammation.* Eur J Pharmacol 2011; 662: 55–62.
64. Shaheen N.J., Crockett S.D., Bright S.D., et al. *Randomised clinical trial: high-dose acid suppression for chronic cough - a double-blind, placebo-controlled study.* Aliment Pharmacol Ther 2011; 33:225–234.
65. Sifrim D., Dupont L., Blondeau K., et al. *Weakly acidic reflux in patients with chronic unexplained cough during 24 hour pressure, pH, and impedance monitoring.* Gut 2005; 54:449-454.
66. Spring P.J., Kok C., Nicholson G.A., et al. *Autosomal dominant hereditary sensory neuropathy with chronic cough and gastrooesophageal reflux: clinical features in two families linked to chromosome 3p22-p24.* Brain 2005; 128: 2797–2810.
67. Stauss-Grabo M., Atiye S., Warnke A., et al. *Observational study on the tolerability and safety of film-coated tablets containing ivy extract (Prospan Cought Tablets) in the treatment of colds accompanied by coughing*. Phytomedicine 2011; 18(6):433-436.
68. Taylor-Clark T.E., McAlexander M.A., Nassenstein C., et al. *Relative contributions of TRPA1 and TRPV1 channels in the activation of vagal bronchopulmonary C-fibres by the endogenous autacoid 4-oxononenal.* J Physiol 2008; 586:3447-3459.
69. Van der Schans C. *Bronchial Mucus Transport.* Respir Care 2007; 52(9):1150-1156.
70. Widdicombe J.G., Eccles R., Fontanac G. *Supramedullary influences on cough.* Resp Physiol Neurobiol 2006; 152: 320-328.
71. Yang S., Lee G., Chen C., et al. *The size and concentration of droplets generated by coughing in Human Subjects*. Journal of Aerosol Medicine 2007; 20(4): 484-494.

PROSPAN®

SIROP, PICATURI, TABLETE EFERVESCENTE

СИРОП, КАПЛИ, ТАБЛЕТКИ ШИПУЧИЕ

TERAPIA ADECVATĂ A TUSEI PENTRU ÎNTREAGA FAMILIE

Адекватная терапия кашля для всей семьи

ENGELHARD ARZNEIMITTEL

Producator Germania