

ANTI-HISTAMÍNICOS NO TRATAMENTO DO RESFRIADO EM IDADE PEDIÁTRICA: UMA REVISÃO DA LITERATURA

ANTIHISTAMINES FOR THE TREATMENT OF COMMON COLD IN CHILDREN: A REVIEW OF THE LITERATURE

Autores:

Miguel Monte¹, Mariana Novais²

RESUMO

Introdução: Os anti-histamínicos são fármacos utilizados frequentemente no alívio sintomático do resfriado. Contudo, nos últimos anos a sua eficácia neste contexto, bem como a sua segurança, sobretudo na população pediátrica, tem sido questionada. O objetivo deste trabalho foi rever a evidência sobre a eficácia dos anti-histamínicos em monoterapia no resfriado em indivíduos em idade pediátrica.

Métodos: Foi realizada uma pesquisa de ensaios clínicos randomizados (ECR), revisões, meta-análises e normas de orientação clínica (NOC) nas bases de dados *Pubmed*, *Cochrane (Reviews e CENTRAL)*, *TRIP database*, *BMC Medicine*, *National Institutes of Health* e *Scielo*, publicados até novembro de 2018, sem restrição de idioma. Para análise dos artigos e atribuição de níveis de evidência e forças de recomendação foi utilizada a escala *Strenght Of Recommendation Taxonomy (SORT)*.

Resultados: De 727 artigos iniciais, foram analisados quatro ECR e três NOC. Os quatro ECR mostraram não haver efeito do tratamento com anti-histamínicos nos sintomas do resfriado em idade pediátrica (nível de evidência 2). As NOC não aconselham o uso de anti-histamínicos nesta patologia (nível de evidência 3).

Discussão: Os dados obtidos, apesar de resultarem de estudos com algumas limitações, são consistentes entre si, mesmo com diferentes anti-histamínicos.

Conclusão: Não existe evidência de benefício na prescrição de anti-histamínicos em monoterapia a indivíduos em idade pediátrica com resfriado (força de recomendação A). A limitada quantidade de ECR encontrados não reflete a pertinência desta temática, nem a elevada prevalência desta doença que, apesar de se tratar de uma patologia benigna, é muito prevalente. Consideramos pertinente a realização de um ECR com um desenho metodológico cuidadoso (ainda que não seja expectável que apresente resultados diferentes), assim como a elaboração de uma NOC portuguesa sobre este tema.

Palavras-chave: anti-histamínicos; resfriado comum; infecção das vias aéreas superiores; criança

Keywords: *antihistamines; common-cold; upper airway tract infection; child; infant*

INTRODUÇÃO

O resfriado comum, vulgarmente conhecido como constipação, é uma doença benigna e auto-limitada que se caracteriza por uma infecção vírica das vias aéreas superiores, sendo o agente mais comum o rinovírus.¹ A sua incidência é maior na idade pediátrica (cerca de seis episódios no primeiro ano de vida) e decresce com a idade (cerca de dois episódios por ano entre os 15 e 19 anos).^{2,3}

Apesar do seu caráter benigno, esta é uma das causas mais frequentes de consulta nos cuidados de saúde primários,⁴ tendo um peso importante em termos de absentismo laboral e escolar.⁵

O tratamento é sintomático, havendo múltiplas opções terapêuticas disponíveis no mercado, muitas não sujeitas a prescrição médica.^{1,5}

Em 2009, nos Estados Unidos da América (EUA), os medicamentos para alívio sintomático do resfriado

eram uma das 20 principais causas de morte por consumo de substâncias em crianças com menos de cinco anos.⁶ Num estudo farmacoepidemiológico da população alemã, 14,3% das crianças com resfriado foram medicadas, sendo que apenas 50% receberam um fármaco prescrito pelo médico.⁷

Os anti-histamínicos são uma das classes mais utilizadas para o alívio sintomático dos resfriados (em combinação ou monoterapia), mas a sua eficácia vem sendo questionada ao longo dos anos, principalmente na população pediátrica, havendo preocupação quanto à sua segurança nestes indivíduos.⁸⁻¹⁰

O objetivo deste trabalho foi rever a evidência disponível acerca da eficácia dos anti-histamínicos em monoterapia no alívio sintomático dos resfriados em idade pediátrica.

MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa de ensaios clínicos randomizados (ECR), revisões, meta-análises e normas de orientação clínica (NOC) nas bases de dados *Pubmed*, *Cochrane (Reviews e CENTRAL)*, *TRIP database*, *BMC Medicine*, *National Institutes of Health* e *Scielo*, sem restrição de data ou idioma de publicação, no dia 29 de novembro de 2018.

1. Médico Interno de Formação Específica em Medicina Geral e Familiar, USF São João, ACES Aveiro Norte

2. Médico Interno de Formação Específica em Medicina Geral e Familiar, USF Salvador Machado, ACES Aveiro Norte

As palavras-chave utilizadas na *Pubmed* foram ("Histamine Antagonists"[Mesh] AND ("Respiratory Tract Infections"[Mesh] OR "Common Cold"[Mesh])) AND ("Child"[Mesh] OR "Child, Preschool"[Mesh] OR "Infant"[Mesh] OR "Adolescent"[Mesh]), tendo sido estes os termos *MeSH* utilizados nas restantes bases de dados. No Quadro I encontram-se os critérios de inclusão e exclusão utilizados para seleção de artigos e no Quadro II encontra-se a pergunta PICO à qual tentámos responder com esta revisão.

Quadro I. Critérios de inclusão e exclusão de artigos utilizados na pesquisa bibliográfica

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO
População pediátrica	População adulta
<i>Patient-oriented outcomes</i> (melhoria dos sintomas, redução do tempo de doença, redução de complicações)	<i>Disease-oriented outcomes</i>
	Infeção bacteriana das vias aéreas
Anti-histamínicos em monoterapia	História de sintomas alérgicos (asma, dermatite atópica, bronquiolite)
	Outras comorbilidades associadas
	Combinações de fármacos com anti-histamínicos

Quadro I. Pergunta PICO à qual se tentou dar resposta com esta revisão sistemática

População	Indivíduos em idade pediátrica com infeção vírica das vias aéreas superiores (resfriado)
Intervenção	Administração de anti-histamínico em monoterapia
Controlo/ Comparação	vs placebo ou outro fármaco
Outcome	Melhoria sintomática ou redução da duração dos sintomas

Após seleção dos artigos a incluir na revisão, ambos os autores fizeram uma análise independente de todos os artigos e posteriormente foram comparados os resultados.

Para análise dos artigos e atribuição de níveis de evidência e forças de recomendação foi utilizada a escala *Strenght Of Recommendation Taxonomy* (SORT) proposta pela *American Academy of Family Physicians* e, para uma análise mais objetiva, a escala de *Jadad*.^{11,12}

RESULTADOS

No final do processo, foram incluídas duas revisões da *Cochrane* com um total de quatro ECR para análise, tendo sido feita a conversão da análise destas revisões para a escala SORT, após leitura dos artigos originais. Foram também incluídas três NOC. Não foram encontrados ensaios clínicos a decorrer que correspondessem aos critérios de inclusão e exclusão utilizados. Na Figura 1 pode ser consultado o resumo das várias fases da pesquisa e seleção de artigos.

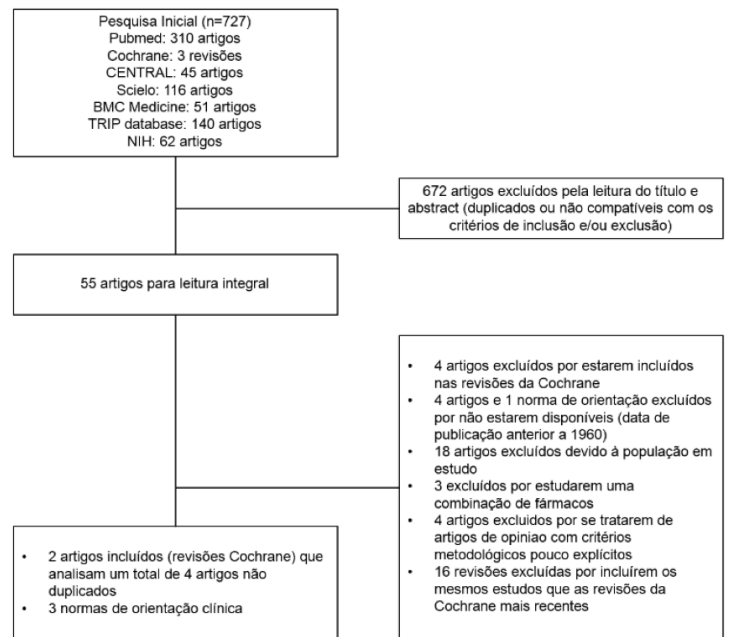


Figura 1. Fluxograma resumo do processo de seleção dos artigos encontrados.

Numa revisão da *Cochrane* publicada em 2014 sobre a eficácia de medicamentos não sujeitos a prescrição médica para a tosse aguda em crianças e adultos em ambulatório foram incluídos três ECR que cumpriam os critérios para serem incluídos no nosso trabalho.¹³ Noutra revisão da *Cochrane* publicada em 2015 sobre a eficácia dos anti-histamínicos no resfriado comum foram incluídos dois ECR que cumpriam os critérios para inclusão no nosso trabalho, sendo que um destes estava já incluído na revisão de 2014. Foram, por isso, analisados quatro ECR.

Nestes quatro ECR foram incluídos, no total, 425 indivíduos em idade pediátrica. O estudo mais recente (*Bhattacharya et al., 2012*) incluiu 120 crianças com idades compreendidas entre 1 e 12 anos que apresentavam infeção das vias aéreas superiores (rinorreia e/ou tosse com menos de sete dias de evolução), excluindo doenças alérgicas ou patologia pulmonar crónica, na Índia, em regime de ambulatório. Os autores dividiram a amostra em três grupos, comparando dextrometorfano, prometazina e placebo e avaliaram a frequência da tosse, qualidade do sono da criança e dos pais e frequência de tosse emetizante. Este estudo não encontrou diferenças significativas entre os grupos, mas encontrou uma maior tendência para efeitos laterais nos grupos tratados com dextrometorfano e prometazina.¹⁴

No estudo de *Paul et al. (2004)*, foram incluídas 100 crianças de 2 a 18 anos de idade com infeção das vias aéreas superiores (rinorreia e/ou tosse com menos de sete dias de evolução), excluindo doenças alérgicas, patologia pulmonar crónica ou infeção bacteriana, em regime de ambulatório. Foram divididas em três grupos, comparando dextrometorfano,

difenidramina e placebo. Os autores avaliaram a frequência e severidade da tosse, qualidade do sono da criança e dos pais e o grau de incômodo da tosse para a criança. Em relação à eficácia ou efeitos laterais, não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos.¹⁵

No estudo de *Sakchainanont et al.* (1990) foram incluídas 150 crianças de 1,5 a 60 meses de idade com resfriado (rinorreia com ou sem tosse não produtiva com até três dias de evolução), com os seguintes critérios de exclusão: doenças alérgicas, patologia pulmonar crônica, febre (> 38,3°C), contagem de eosinófilos nasal > 10% ou infecção bacteriana. Foram divididos em três grupos, comparando clemastina, clorfeniramina e placebo. Os autores avaliaram a severidade, características e a quantidade da rinorreia, a frequência da tosse, o edema dos cornetos nasais e o grau de sonolência. Foram encontradas diferenças estatisticamente significativas na redução da duração da rinorreia em ambos os grupos medicados com anti-histamínicos ($p = 0,015$), mas não em relação à duração ou severidade da tosse, nem à melhoria do sono.¹⁶

Finalmente, no estudo de *Hugenin et al.* (1988) foram incluídas 62 crianças de 2 a 15 anos de idade com sintomas de resfriado (rinorreia e/ou tosse), excluindo doenças alérgicas, febre, esfregaço de orofaringe positivo para *Streptococcus* grupo A, leucocitose ou infecção bacteriana. Foram divididos em dois grupos, comparando astemizol com placebo. Os autores avaliaram a severidade da rinorreia e a duração da rinorreia e tosse. O *follow up* foi de 80,6%, por desenvolvimento de infecção bacteriana ou não cumprimento do protocolo. Neste estudo, o astemizol pareceu reduzir a duração do quadro ($p = 0,06$).¹⁷

As NOC existentes sobre este tema são do *American College of Chest physicians* (CHEST)¹⁸, da *Canadian Paediatric Society*¹⁹ e da *Toracic Society of Australia and New Zealand*²⁰. As três sociedades desaconselham a prescrição de anti-histamínicos nas crianças com resfriados comuns. Não há nenhuma NOC portuguesa sobre este tema.

Nos Quadros III, IV e V estão resumidos os estudos e *guidelines* referidas, com atribuição do respetivo nível de evidência.

Quadro III. Quadro resumo das características dos ensaios clínicos randomizados analisados e respetivos níveis de evidência atribuídos

ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS						
Estudo	Pop.	Intervenção	Comparação	Outcome	Resultados	NE
<i>Bhattacharya et al.</i> 2012	1-12 anos (n = 120)	Prometazina 0,5 mg/kg 8/8 h, 3 dias	Dextrometorfano 5mg 6/6 - 8/8 h Placebo	Frequência da tosse; qualidade do sono da criança e dos pais; episódios de tosse emetizante	Sem diferenças estatisticamente significativas	1
<i>Paul et al.</i> 2004	2-18 anos (n = 100)	Difenidramina, 1,25 mg/kg, toma única	Dextrometorfano segundo idade (toma única)	Frequência da tosse; qualidade do sono da criança e dos pais	Sem diferenças estatisticamente significativas	2
<i>Sakchainanont et al.</i> 1990	1,5-60 meses (n = 150)	Clemastina 0,05 mg/kg 12/12h Clorfeniramina 0,11 mg/kg 8/8 h, 3 dias	Placebo	Severidade e quantidade da rinorreia; frequência da tosse; sonolência	Sem diferenças estatisticamente significativas	2
<i>Hugenin et al.</i> 1988	2-15 anos (n = 62)	Astemizol 0,2 mg/kg/dia, 7 dias	Placebo	Severidade da rinorreia; duração dos sintomas	Sem diferenças estatisticamente significativas	2

Legenda: h - horas; NE - nível de evidência; pop. - população

Quadro IV. Avaliação dos ensaios clínicos randomizados através da escala de *Jadad*

Avaliação - escala de <i>Jadad</i>								
	Randomização?	Método de randomização apropriado?	<i>Blinding</i> ?	Método de <i>blinding</i> apropriado?	Foram descritos os <i>drop-outs</i> e <i>withdrawals</i>	Descrição clara de critérios de inclusão/exclusão?	Está descrito o método de verificar efeitos adversos?	Está descrito o método de análise estatística?
<i>Bhattacharya et al.</i> 2012	1	1	1	1	1	1	1	1
<i>Paul et al.</i> 2004	1	1	1	1	0	1	1	1
<i>Sakchainanont et al.</i> 1990	1	0	1	1	1	1	1	1
<i>Hugenin et al.</i> 1988	1	0	1	1	1	1	0	1

Quadro V. Resumo das *guidelines* incluídas na revisão e respetivos níveis de evidência

Normas de Orientação Clínica		
Sociedade	Recomendação	NE
American College of Chest Physicians (CHEST)	Não prescrever anti-histamínicos para crianças com resfriado	3
Canadian Paediatric Society	Não prescrever anti-histamínicos para crianças com resfriado	3
Toracic Society of Australia and New Zealand	Não prescrever anti-histamínicos para crianças com resfriado	3

Legenda: NE – nível de evidência

DISCUSSÃO

A presente revisão teve como objetivo analisar a evidência existente acerca da eficácia dos anti-histamínicos como monoterapia no resfriado comum em idade pediátrica. Em 2010, Santos *JA* realizou uma revisão da evidência existente até à data sobre este tema, tanto em crianças como adultos.¹⁰ Entretanto, as revisões da *Cochrane* sobre este tópico foram atualizadas^{8,13} e foi realizado um novo ECR.¹⁴ Por outro lado, as restrições de idioma ou data de publicação fazem com que alguns ECR não sejam incluídos em várias revisões sobre este tema.¹⁰

Neste trabalho foram pesquisados todos os artigos referentes à população pediátrica com diagnóstico de resfriado comum (segundo as várias designações possíveis), sem restrição de idioma ou data de publicação. Foram encontrados quatro ECR que cumpriam os critérios de inclusão. A limitada quantidade de ECR encontrados não reflete a elevada prevalência desta doença nem a pertinência desta temática.

Relativamente aos estudos incluídos nesta revisão, o estudo de *Bhattacharya et al.*, publicado em 2012 é um estudo metodologicamente bem desenhado, com baixo risco de enviesamento e completado por todos os indivíduos inicialmente incluídos (*follow-up* 100%). As limitações deste estudo são o pequeno tamanho amostral ($n = 120$, 40 indivíduos em cada grupo) e a forma como tentaram registar os *outcomes* (foi entregue um questionário de resposta subjetiva aos pais). O estudo de *Paul et al.* (2004) não explica de que forma foi feita a atribuição aleatória da intervenção. Ainda assim, o risco de enviesamento é baixo. As limitações são as mesmas do estudo anterior, sendo que a amostra foi ainda mais pequena ($n = 100$, 33 em cada grupo de intervenção e 34 no grupo de placebo) e os questionários utilizados são pouco objetivos. O estudo de *Sakchainanont et al.* (1990) apresenta baixo risco de enviesamento, apesar de também não explicar como foi feita a atribuição aleatória da intervenção. As limitações são as mesmas que foram apontadas aos estudos anteriores. O estudo de *Hugenin et al.* (1988) apresenta um viés de seleção importante, pois inclui crianças com

quadros arrastados de tosse e/ou rinorreia (duração média dos sintomas no momento da inclusão do estudo: seis dias (entre 1 e 365), pelo que alguns dos indivíduos incluídos não teriam certamente um resfriado comum. Também o método de atribuição aleatória da intervenção não foi especificado, não sendo possível excluir enviesamento. Outras limitações do estudo são semelhantes às já apontadas aos estudos anteriores (amostra pequena e *outcomes* subjetivos).

O último estudo realizado com anti-histamínicos em monoterapia nesta população foi em 2012,¹⁴ não havendo registo de nenhum estudo a decorrer atualmente. Assim, parece não haver interesse pela comunidade científica em estudar este tema com mais profundidade. Algumas das mais importantes sociedades médicas da área pronunciaram-se sobre o tema, desaconselhando a prescrição de anti-histamínicos nestes casos.^{4,18-20} À primeira vista, poderia parecer que este seria um assunto encerrado, uma vez que nenhum dos estudos existentes mostrou eficácia dos anti-histamínicos em relação ao placebo e que todas as sociedades médicas estão de acordo em relação à não prescrição. No entanto, os autores deste trabalho consideram importante analisar cuidadosamente a evidência existente.

Os quatro ECR disponíveis utilizam amostras muito pequenas (a maior com 150 indivíduos) e dois não explicitam como foi feita a atribuição aleatória da intervenção, não sendo possível excluir enviesamento nesta fase dos estudos. O estudo de *Hugenin*¹⁶ apresenta ainda claras falhas na seleção da população (definição do diagnóstico). Por este motivo, os autores apenas atribuíram nível de evidência 1 a um dos ECR.

Outra questão que vale a pena salientar é que os quatro ECR utilizaram como intervenção anti-histamínicos de 1ª geração que são, hoje em dia, pouco utilizados. Se, por um lado, podemos afirmar que não sabemos se a classe mais recente de anti-histamínicos poderia apresentar resultados diferentes, por outro também é importante realçar que estes são utilizados nestes casos sem nenhum estudo que suporte a sua utilização.

Apesar das limitações já apresentadas, os quatro ECR, nos quais foram estudados diferentes anti-histamínicos de primeira geração, tiveram resultados consistentes entre si. Apenas um dos estudos mostrou redução estatisticamente significativa da duração da rinite, mas sem efeito nos restantes sintomas do resfriado.¹⁵ Parece, portanto, existir ineficácia da classe de anti-histamínicos no alívio dos sintomas ou redução da duração do resfriado em idade pediátrica. Os autores da revisão da *Cochrane* de 2015 referem que, apesar da fraca qualidade dos ECR disponíveis, o facto de todos apresentarem o mesmo resultado (ausência de eficácia) e o facto dos estudos em adultos chegarem à mesma conclusão reforça estes mesmos resultados, sendo pouco provável que um novo ECR com um melhor desenho metodológico venha demonstrar resultados diferentes.⁸

Os quatro ECR analisados estudaram resultados orientados para o paciente, muitas vezes mais subjetivos e difíceis de estudar, o que torna os resultados encontrados mais aplicáveis à prática clínica diária.

Relativamente à segurança, em nenhum dos ECR analisados foi reportado um aumento de efeitos laterais estatisticamente significativo.

Finalmente, consideramos que a realização de um futuro ECR com um maior tamanho amostral e com um desenho metodológico cuidadoso (nomeadamente que explicita o processo de atribuição aleatória da intervenção), estudando anti-histamínicos de nova geração, teria interesse para responder às questões acima referidas. Contudo, estamos de acordo com os autores da revisão mais recente da *Cochrane*, considerando que, uma vez que todos os estudos até ao momento, em população adulta ou pediátrica, não mostraram benefício dos anti-histamínicos na melhoria de sintomas do resfriado, é muito pouco provável que outro estudo venha a apresentar resultados diferentes.

Assim, apesar dos ECR disponíveis apresentarem algumas falhas metodológicas, a consistência dos resultados ao longo dos anos, com diferentes anti-histamínicos, tanto na população pediátrica como na população adulta e o facto de serem estudados resultados orientados para o paciente em todos os ECR são fatores que contribuem para aumentar a força de recomendação da presente revisão.

CONCLUSÃO

Após finalizar esta revisão, podemos concluir que não existe evidência que recomende a prescrição de anti-histamínicos em monoterapia ou na sua administração sem prescrição médica, a indivíduos em idade pediátrica com resfriado comum. Atribuímos a esta conclusão força de recomendação A.

Consideramos que teria interesse a realização de um estudo com maior tamanho amostral, com

anti-histamínicos de nova geração e metodologicamente bem desenhado, apesar de dificilmente surgirem resultados diferentes dos obtidos nos estudos anteriores.

Por fim, estando perante uma patologia habitualmente associada a prescrições inadequadas, nomeadamente de anti-histamínicos, nos resfriados em idade pediátrica, torna-se relevante propor a elaboração de uma NOC portuguesa sobre este tema, uma vez que, até à data, não há registo de nenhuma. Deste modo, caminharemos, não só, para uma utilização mais racional dos anti-histamínicos e consequente redução dos custos associados, mas principalmente para uma maior segurança na prescrição de fármacos nesta população, que é considerada e deve ser tratada como um grupo vulnerável.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1 - Heikkinen T, Jarvinen A. The common cold. *Lancet*. 2003;361(9351):51-9.
- 2 - Monto AS. Studies of the community and family: acute respiratory illness and infection. *Epidemiol Rev*. 1994;16(2):351-73.
- 3 - Monto AS, Ullman BM. Acute respiratory illness in an American community. The Tecumseh study. *JAMA*. 1974;227(2):164-9.
- 4 - Fashner J, Ericson K, Werner S. Treatment of the common cold in children and adults. *Am Fam Physician*. 2012;86(2):153-9.
- 5 - Adams PF, Hendershot GE, Marano MA. Current estimates from the National Health Interview Survey, 1996. *Vital Health Stat*. 1999;10(200):1-203.
- 6 - Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR Jr., Green JL, Rumack BH, Giffin SL. 2009 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 27th Annual Report. *Clin Toxicol (Phila)*. 2010;48(10):979-1178.
- 7 - Eckel N, Sarganas G, Wolf IK, Knopf H. Pharmacoeconomics of common colds and upper respiratory tract infections in children and adolescents in Germany. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2014;15:44.
- 8 - De Sutter AI, Saraswat A, van Driel ML. Antihistamines for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;11:CD009345.
- 9 - Sterrantino C, Duarte G, Costa J, Vaz-Carneiro A. Analysis of the Cochrane Review: Antihistamines for the Common Cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;11:CD009345. *Acta Med Port*. 2016;29(3):164-7.
- 10 - Santos JA. Anti-histamínicos no resfriado comum: uma prescrição igualmente comum. *Rev Port Med Geral Fam*. 2012;28:43-8.
- 11 - Ebell MH, Siwek J, Weiss BD, Woolf SH, Susman J, Ewigman B, et al. Strength of recommendation taxonomy (SORT): a patient-centered approach to grading evidence in the medical literature. *Am Fam Physician*. 2004;69(3):548-56.
- 12 - Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17:1-12.
- 13 - Smith SM, Schroeder K, Fahey T. Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in community settings. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;11:CD001831.
- 14 - Bhattacharya M, Joshi N, Yadav S. To Compare the Effect of Dextromethorphan, Promethazine and Placebo on Nocturnal Cough in Children Aged 1-12 y with Upper Respiratory Infections: A Randomized Controlled Trial. *Indian J Pediatr* 2013;80(11):891-5.
- 15 - Paul IM, Yoder KE, Crowell KR, Shaffer ML, McMillan HS, Carlson LC, et al. Effect of Dextromethorphan, Diphenhydramine, and Placebo on Nocturnal Cough and Sleep Quality for Coughing Children and Their Parents. *Pediatrics*. 2004;114(1):e85-e90.
- 16 - Sakchainanont B, Ruangkanhasetr S, Chantarojanasiri T, Tapasart C, Suwanjutha S. Effectiveness of antihistamines in common cold. *J Med Assoc Thai*. 1990;73(2):96-101.
- 17 - Hugenin M, Martin Du Pan R, Oppikofer-Doody AM. Astemizole in the treatment of acute rhinopharyngitis (common cold). A double-blind study in pediatrics. *Rev Med Suisse Romande*. 1988;108(11):961-6.
- 18 - Malesker MA, Callahan-Lyon P, Ireland B, Irwin RS. Pharmacologic and Nonpharmacologic Treatment for Acute Cough Associated With the

Common Cold: CHEST Expert Panel Report. Chest. 2017;152(5):1021-37.
19 - Goldman RD. Treating cough and cold: Guidance for caregivers of children and youth. Paediatr Child Health. 2011;16(9):564-9.
20 - Chang AB, Landau LI, Van Asperen PP, Glasgow NJ, Robertson CF, Marchant JM, *et al.* Cough in children: definitions and clinical evaluation. Med J Aust. 2006;184(8):398-403.

CONFLITOS DE INTERESSE:

Os autores negam qualquer conflito de interesse na realização e publicação desta revisão.

CORRESPONDÊNCIA:

Miguel Ângelo de Amorim Gama Ferreira Monte
miguelmonte@gmail.com

RECEBIDO: 02 de janeiro de 2019 | ACEITE: 22 de abril de 2019