

Focus on

Gestione integrata della tosse acuta in età pediatrica

Sara Manti¹, Iliara Brambilla², Fabio Cardinale³, Carlo Caffarelli⁴, Mauro Calvani⁵, Michele Miraglia Del Giudice⁶, Claudio Cravidi⁷, Amelia Licari⁸, Alberto Martelli⁹, Elena Chiappini¹⁰, Marzia Duse¹¹, Domenico Minasi¹², Giampaolo Ricci¹³, Giorgio Ciprandi¹⁴, Gian Luigi Marseglia¹⁵

¹Pediatric Respiratory Unit, Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Catania, Italy; ²Pediatric Clinic, Pediatrics Department, Policlinico San Matteo, University of Pavia, Italy; ³Pediatric Unit, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Policlinico - Giovanni XXIII, Bari, Italy; ⁴Pediatric Clinic, Mother-Child Department, University of Parma, Italy; ⁵Operative Unit of Pediatrics, S. Camillo-Forlanini Hospital, Rome, Italy; ⁶Department of Woman and Child and General and Specialized Surgery, University of Campania Luigi Vanvitelli, Naples, Italy; ⁷Pediatria di Famiglia ASST, Pavia, Italy; ⁸Department of Pediatrics, University of Pavia, Fondazione IRCCS San Matteo, Pavia, Italy; ⁹Pediatric Unit, Hospital "G. Salvini", Garbagnate Milanese, Italy; ¹⁰Malattie Infettive, AOU Meyer, Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Firenze, Italy; ¹¹Department of Pediatrics, University "La Sapienza", Rome, Italy; ¹²Pediatric Unit, Grande Ospedale Metropolitano, Reggio Calabria, Italy; ¹³Pediatric Unit, Department of Medical and Surgical Sciences, University of Bologna, Italy; ¹⁴Allergy Clinic, Casa di Cura Villa Montallegro, Genoa, Italy; ¹⁵Pediatric Clinic, Pediatrics Department, Policlinico San Matteo, University of Pavia, Italy

ABSTRACT

La tosse acuta è di solito conseguente alle infezioni del tratto respiratorio superiore e si risolve spontaneamente entro alcune settimane. Tuttavia, la tosse acuta può essere molto disturbante, può influenzare negativamente ed in modo significativo la qualità della vita dei bambini e della loro famiglia. Per questo, può indurre spesso i genitori a chiedere un rimedio al medico o ad acquistarlo autonomamente.

Diversi algoritmi per la gestione della tosse acuta sono stati adottati e validati nella pratica clinica. In questa sede viene proposto un algoritmo molto pragmatico. Da un punto di vista terapeutico, a partire dai 6 mesi di età, si consiglia di utilizzare farmaci antitussivi ad azione periferica, come la levodropropizina, sostanze naturali complesse, come il miele, eventualmente in combinazioni bilanciate con altre sostanze naturali (come i polisaccaridi, le resine, le saponine) di dimostrata efficacia e soprattutto sicurezza.

PAROLE CHIAVE: tosse acuta, infezioni virale, antitussivi, miele, polisaccaridi

CORRISPONDENZA

Giorgio Ciprandi
gio.cip@libero.it

Come citare questo articolo: Manti S, Brambilla I, Cardinale F, et al. Gestione integrata della tosse acuta in età pediatrica. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2020;34(04):15-21.

© Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica



L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

INTRODUZIONE

La tosse è un riflesso neuromuscolare, che costituisce un meccanismo di protezione delle vie aeree da potenziali fattori ostruttivi, consente l'espulsione di agenti irritativi chimici e meccanici e garantisce un'adeguata clearance mucociliare. Da un punto di vista motorio, è un fenomeno estremamente complesso, caratterizzato dalla successione ben scandita e coordinata di tre specifici fasi: inspiratoria, compressiva ed espiratoria¹. Nella fase inspiratoria, l'apertura della glottide favorisce un rapido ingresso d'aria, che può partendo da pochi mL arrivare a valori pari a circa il 50% della capacità vitale. Nella fase compressiva, la pronta chiusura della glottide e la contrazione dei muscoli intercostali interni ed addominali determinano un rapido incremento della pressione intrapolmonare (≥ 200 cmH₂O). Nella fase espiratoria, una brusca riapertura delle corde vocali e dell'epiglottide permette la fuoriuscita espulsiva dell'aria¹.

Da un punto di vista neurogeno, lo stimolo irritativo, endogeno e/o esogeno, viene rilevato dai recettori vagali deputati al riconoscimento ed all'integrazione del segnale. Esistono diversi tipi di recettore a rapido adattamento (RARs) ed innervati da fibre mieliniche (Aδ) e terminazioni sensoriali delle fibre C (amieliniche) bronchiali, prevalentemente localizzati a livello della laringe, dell'albero tracheobronchiale, della membrana timpanica, del canale uditivo, e del tratto digerente superiore. Da tali aree si genera uno stimolo che, attraverso una via afferente vagale, viene condotto ed analizzato a livello del centro della tosse, localizzato in sede bulbo-pontina. Il segnale che ne deriva è veicolato lungo una via efferente somatica¹. Più di recente si è osservato che l'induzione del riflesso motorio della tosse non è controllata da un input neurale solitario. Dati provenienti da studi sugli animali e sull'uomo hanno dimostrato chiaramente che esistono almeno due percorsi sensoriali vagali periferici che possono evocare direttamente la tosse quando attivati in modo appropriato, mentre altri percorsi sensoriali vagali e non vagali possono modificare (sia migliorare che sopprimere) la tosse evocata da stimoli neuronali. Inoltre, più circuiti discendenti dal cervello superiore possono indurre, facilitare o sopprimere la tosse. Questa complessità nei processi neurali che regolano la tosse e le relative sensazioni respiratorie sono sottovalutate, e al momento non è chiaro quali aspetti di questi meccanismi neurali vengano alterati nei pazienti in cui la tosse è eccessiva, non produttiva e patologica².

Studi recenti permettono anche di vedere la tosse come un fenomeno complesso che si manifesta in un contesto definibile come uno spettro (immagine 1)³: ad un estremo sta la tosse da riflesso completamente involontario che segue la via classica descritta sopra, ed è la risposta "salvavita" che si attiva, per esempio, ogniqualvolta un corpo estraneo (solido o liquido) riesce a penetrare nelle vie aeree, all'altro estremo sta la tosse completamente sotto controllo volontario da parte della corteccia cerebrale, la cui estrinsecazione più nota è la tosse psicogena. Nell'ampia area centrale tra i due estremi rientra la tosse che solo sino a un certo punto può essere controllata a livello corticale, che per la maggior parte sarebbe quella indotta dalle malattie come infiammazioni o irritazioni delle alte vie aeree; probabilmente la più tipica in corso di infezioni acute delle alte vie aeree. Nel caso della tosse acuta da infezione delle alte vie respiratorie giocherebbe un ruolo più importante la sollecitazione continua a livello corticale da parte di sensazioni sgradevoli generate nel faringe. In questo senso alcuni meccanismi potrebbero contribuire a provocare la tosse:

1. la stimolazione meccanica ripetitiva della parete dell'orofaringe posteriore laterale ad opera di filamenti di muco vischiosi (*post nasal drip*);
2. l'irritazione faringea secondaria alla disidratazione e al raffreddamento della mucosa a causa della respirazione orale e alla presenza di mediatori dell'infiammazione⁴.

Questo tipo di tosse include una componente motivazionale, dovuto al "bisogno di tossire" percepito a livello corticale (*urge to cough*) che rileva l'impulso di tossire) e può essere importante per mantenere un'adeguata protezione delle vie aeree⁵.

La persistenza della tosse acuta in una parte della popolazione affetta da infezioni delle alte vie respiratorie potrebbe essere dovuta alla riduzione dello stimolo necessario per provocare la tosse da parte di agenti irritanti come virus, batteri o altre sostanze inalate o sfavorevoli condizioni ambientali, come aria fredda o secca e/o inquinata. In queste condizioni, il bisogno di tossire può essere attivato e mantenuto anche da stimoli che in condizioni normali sarebbero innocui⁶. È stato dimostrato che le infezioni delle vie respiratorie superiori aumentano la sensazione di bisogno di tossire⁷, tanto che i pazienti con tosse di lunga durata spesso lamentano una persistente sensazione di solletico o irritazione alla gola (simile a un prurito) o una sensazione di soffocamento⁸.

Pur essendo definita "volontaria" questo tipo di tosse viene controllata solo in parte durante le infezioni delle vie respiratorie acute. In un'indagine su persone affette da common cold volta a descrivere le caratteristiche della tosse e i suoi stimoli, il 98% dei partecipanti comune ha riconosciuto il fenomeno del *urge to cough*. Quasi i due terzi degli intervistati (2.648) che dichiaravano di percepire il bisogno di tossire affermavano di non essere stati in grado di controllare la tosse; a conferma che questo fenomeno, pur se rientrerebbe sotto il controllo della corteccia cerebrale non è poi così semplice da reprimere⁹. In base alla durata, inferiore o superiore alle 4 settimane, la tosse viene distinta in acuta o cronica. Inoltre, sulla base delle caratteristiche di presentazione, viene altresì distinta in produttiva o grassa, qualora si associ a secrezioni, o secca, di natura irritativa¹⁰. La Tabella I riporta le più caratteristiche forme di tosse.

GESTIONE INTEGRATA DELLA TOSSE ACUTA: DALLA CLINICA, ALLA DIAGNOSI E ALLA TERAPIA

La tosse acuta è uno dei sintomi più comuni in pediatria ed in più del 50% dei casi richiede il ricorso a visite specialistiche, accessi al pronto soccorso ed ospedalizzazioni. Le infezioni delle alte vie aeree, principalmente causate da agenti virali, rappresentano la causa più comune, sino al 90% dei casi, di tosse acuta¹¹. La restante percentuale è per lo più scatenata dall'esposizione ad agenti irritanti ed allergeni. Si tratta di una manifestazione autolimitantesi, con una durata media di 14 giorni. Infatti, si risolve entro dieci giorni nel 50% dei casi ed entro 25 giorni nel 90% dei bambini^{12,13}. Dati epidemiologici rivelano che la tosse acuta, in un terzo dei casi, colpisce bambini in età prescolare, rappresentando un significativo problema socio-economico-sanitario¹⁴. Nei bambini più grandi ed in epoca adolescenziale è meno frequente ed ha un minore impatto sulle risorse sanitarie.

Trattandosi nel 90% dei casi di un sintomo secondario ad infezioni respiratorie virali, appare evidente come non vi sia un approccio terapeutico specifico. Soprattutto la somministrazione di antibiotici non è affatto utile nel miglioramento della sintomatologia né per la prevenzione di eventuali complicanze. In accordo con tali considerazioni ed in assenza di specifici segnali di allarme (Tab. II), la gestione

TABELLA I. Cough pointers sistemici e polmonari.

Cough Pointers sistemici	Cough Pointers respiratori
Anomalie cardiache	Dolore toracico
Ippocratismo digitale	Tosse produttiva
Scarsa crescita	Emottisi
Assunzione di farmaci per patologie croniche	Reperti auscultatori toracici anomali
Patologie neuropsicomotorie	Polmoniti ricorrenti
Febbre	Ipossia/cianosi
Immunodeficit	Anamnestico positivo per patologie polmonari o cause predisponenti
Difficoltà ad alimentarsi	Dispnea da sforzo o a riposo Tachipnea
Storia di contatti con familiari o extra-familiari affetti da patologie infettive acute/croniche	Deformità della parete toracica
	Esito patologico al test di funzionalità respiratoria e/o all’RX torace

prevede un approccio di tipo “wait and see”, ossia un’attesa vigile caratterizzata da una valutazione clinica secondo necessità, come riportato nella Figura 1¹⁵⁻¹⁷. La persistenza della tosse desta un particolare disagio nel piccolo paziente ed uno stato di ansia familiare, per cui è importante rassicurare e spiegare alla famiglia che la tosse acuta ha spesso una natura benigna, chiarire le sue più probabili cause, la più comune evoluzione, e prestare attenzione ad eventuali sintomi di allarme da cogliere prontamente¹⁵⁻¹⁷. In ogni caso nel periodo di attesa è utile ricorrere all’impiego di prodotti con documentata sicurezza per “modulare” il sintomo tosse, quindi prodotti che siano in grado di alleviare un disturbo così invalidante da inficiare la qualità di vita dell’intera famiglia, a discapito di giorni di ore, scuola e lavoro. Non si mancherà tuttavia di raccogliere in dettaglio i dati anamnestici che possono consentire in prima battuta di identificare quei fattori ambientali (irritanti, allergeni, fumo di sigaretta) causa di esacerbazione del sintomo. La riduzione, quanto più possibile, dell’esposizione al fattore scatenante può rivelarsi decisiva. Al contrario, la persistenza dei disturbi respiratori per più di 10 giorni deve orientare il pediatra verso una possibile diagnosi di rinosinusite acuta, talvolta associata ad adenoidite¹⁸. Un pregresso episodio di soffocamento è un elemento che suggerisce una possibile inalazione di corpo estraneo.

La tosse acuta può essere segno anche di altre patologie, quali *croup*, polmonite, bronchiolite ed asma/wheezing. Sebbene si tratti di un’affezione benigna, il pediatra non deve dimenticare che fino al 12% dei pazienti può sviluppare complicanze, anche se generalmente lievi e facili da trattare. Una delle complicanze più comuni della patologie sottostanti la tosse è rappresentato dall’otite media, altre possibili complicanze sono: la diarrea, il vomito, un rash cutaneo, la polmonite o bronchite nel 5% dei casi. L’ospedalizzazione è richiesta in meno del 2% dei casi¹⁹. In presenza di un peggioramento rapido e significativo, il paziente va inviato al medico specialista e deve eseguire una

radiografia del torace; se di età superiore ai 5 anni anche le prove di funzionalità respiratoria¹⁹.

La natura virale delle infezioni che causano la tosse acuta non prevede alcun trattamento antibiotico, salvo nei casi in cui siano presenti rischi di complicanze o il paziente appaia compromesso¹². Nelle altre evenienze dovrebbe essere adottato l’approccio “wait and see” ricorrendo esclusivamente alla “modulazione” del sintomo tosse¹¹⁰.

Nonostante siano scarsi i dati della letteratura sull’efficacia e la sicurezza, sono veramente elevate le prescrizioni mediche di farmaci anti-tussivi così come l’auto-prescrizione da parte dei genitori²⁰.

FARMACI DI SINTESI PER LA TOSSE

In accordo alle loro caratteristiche farmacologiche, i farmaci antitussivi vengono classificati in *centrali*, che penetrando nel sistema nervosa centrale, esercitano direttamente la loro azione sul centro della tosse, e *periferici*, che agiscono sul sistema nervoso centrale attraverso la soppressione di uno o più recettori vagali periferici. Si tratta tuttavia di una classificazione di tipo scolastico, perché i farmaci antitussivi centrali possono anche agire perifericamente e viceversa²¹. Altri prodotti sono quelli che modulerebbero la clearance mucociliare, o agirebbero come mucolitici ed espettoranti, altri ancora eserciterebbero un effetto locale mediato dai recettori mucosali²².

I farmaci antistaminici agiscono bloccando principalmente ed in maniera reversibile i recettori H1 dell’istamina, antagonizzandone in maniera specifica l’azione. Possono avere anche proprietà anti-muscariniche, anti-adrenergiche ed anti-serotoninergiche; sono anche in grado di bloccare i canali ionici. In relazione alla loro funzione, sono distinti in: antistaminici di prima generazione, lipofili e capaci di attraversare la barriera emato-encefalica, e di seconda generazione, lipofobici e scarsamente penetranti il sistema nervoso centrale^{10,11}.

TABELLA II. Cause di tosse cronica in età pediatrica.

Patologia	Caratteristiche cliniche
Rinosinusite cronica	Esordio a seguito di una sindrome influenzale di lunga durata Tosse catarrale, solitamente nelle ore notturne e al risveglio Rinorrea muco-purulenta, mono- o bilaterale Ostruzione nasale, solitamente monolaterale Scolo retrofaringeo Risoluzione dopo terapia topica nasale e/o antibiotica della durata di 10-14 giorni
Bronchite batterica protratta	Tosse cronica umida o produttiva Assenza di sintomi o segni suggestivi di altra causa Compelta regressione a seguito di un ciclo di terapia antibiotica della durata di 4 settimane
Bronchiectasie	Tosse cronica umida o produttiva soprattutto tra infezioni virali intercorrenti Rantoli persistenti all'auscultazione toracica Dispnea, emottisi, dolore toracico, febbre Esacerbazioni respiratorie ricorrenti Mancata risoluzione dopo 4 settimane di idonea antibiotica Durata > 8 settimane Incompleta risoluzione di una grave polmonite o polmoniti ricorrenti Sintomi respiratori in bambini con disturbi strutturali o funzionali dell'esofago e delle vie respiratorie superiori
Tracheobroncomalacia	Tosse abbaiante, con caratteristiche patognomiche, bitonale Scarsa crescita Difficoltà ad alimentarsi Infezioni polmonari ricorrenti o protratte Stridore, <i>wheezing</i> , <i>distress</i> respiratorio, cianosi, crisi anossiche Bradycardia/tachiaritmia Aumentato lavoro respiratorio, fase espiratoria prolungata, rientramenti sternali, substernali ed intercostali, respiro sibilante
Tosse psicogena	Tosse secca, stereotipata, afinalistica In età scolare o pre-adolescenziale Che si accentua nei momenti di tensione e si riduce quando il bambino è distratto Scompare con l'addormentamento Può associarsi ad altri disturbi comportamentali

Pochi sono gli studi che dimostrano la loro utilità nel trattamento della tosse. In una recente revisione sistematica²³, è stato riportato che non sono più efficaci del placebo nel ridurre la frequenza e l'intensità della tosse acuta, né i disturbi del sonno secondari; anzi, si associano ad una maggiore incidenza di effetti avversi.

Le evidenze scientifiche ad oggi pubblicate non sono sufficienti a supportare l'utilizzo generalizzato di mucolitici (erdosteina, carbocisteina, N-acetilcisteina). La somministrazione di guaifenesina, bromexina ed ambroxol è invece approvata dalla *Food and Drug Administration* (FDA) per i bambini al di sopra dei 2 anni di età e per gli adulti^{24,25}. L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) nel novembre del 2010 ha proibito l'utilizzo sotto i 2 anni di età dei principi attivi: acetilcisteina, carbocisteina, ambroxolo, bromexina, sobrerolo, neltexina, erdoesteina e telmesteina²⁶. Questi prodotti sembrano essere esenti da severi effetti collaterali. La guaifenesina, a causa della sua attività vagale, può associarsi a nausea e vomito.

La levodropropizina è un antitussivo non oppioide ad azione periferica indicato per il trattamento sintomatico della tosse negli adulti e nei bambini di età superiore ai 2 anni²⁵. La mancanza di un'azione centrale della levodropropizina è stata recentemente dimostrata da uno studio che ha valutato i suoi effetti sulle risposte respiratorie al test di *re-breathing* della CO₂. I risultati hanno dimostrato che, a differenza della diidrocodeina, la levodropropizina non influisce sulla risposta iperventilatoria all'ipercapnia, sostenendo la sua azione periferica²⁷. Molti studi clinici hanno confermato l'efficacia antitussiva e la buona tollerabilità della levodropropizina²⁸. Recentemente, Zanasi et al.²⁹ hanno condotto una meta-analisi su sette studi randomizzati controllati (RCT) focalizzati sull'efficacia della levodropropizina nel trattamento della tosse acuta nei bambini. Gli autori hanno dimostrato che la levodropropizina è un farmaco antitussivo con una miglior efficacia rispetto ai farmaci antitussivi centrali (codeina, cloperastina, destrometorfano) in termini di riduzione della frequenza e dell'intensità del-

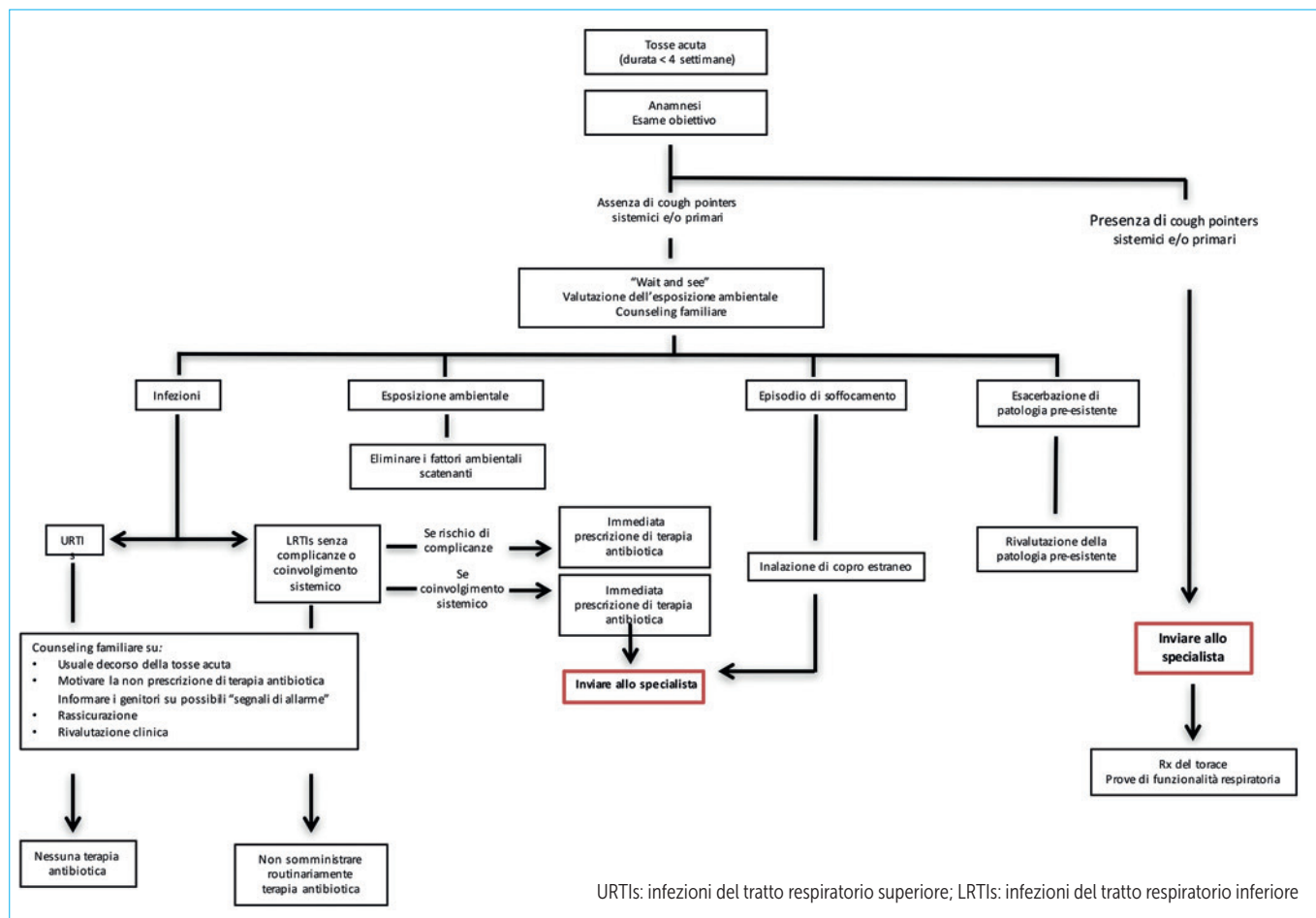


FIGURA 1. Algoritmo diagnostico della tosse acuta in età pediatrica.

la tosse e di outcome correlati al sonno, con risultati statisticamente significativi.

Gli anestetici locali, quali la lidocaina³⁰ ed il benzonatato²³, vengono somministrati per lo più nei pazienti ospedalizzati chirurgici o oncologici di età superiore ai 10 anni, affetti da tosse refrattaria ad altri medicinali. Mentre la tossicità della lidocaina costituisce un serio problema, il benzonatato mostra un buon profilo di sicurezza, sebbene sia stato associato ad episodi di epilessia ed arresto cardiaco²⁵. Il destromorfano è un farmaco antitussivo di tipo centrale, approvato fin dal 1953. Seppure ampiamente utilizzato, le evidenze scientifiche ad oggi disponibili non supportano il suo uso routinario in età pediatrica, ad eccezione dei casi in cui la tosse acuta interferisca con il sonno e/o l'alimentazione del paziente¹. Esso è gravato da possibili gravi eventi avversi^{16,31}.

La codeina è un oppioide debole che agisce direttamente a livello midollare, sopprimendo il riflesso della tosse ed aumentandone il valore soglia. A causa della mancanza di dati a supporto della sua efficacia clinica in età pediatrica, la codeina è oggi indicata solo nei pazienti adulti. Nausea, vomito, palpitazioni, sonnolenza, miosi, ed atassia

sono tra i più frequenti effetti avversi; sono stati riportati anche casi fatali^{21,22,32,33}.

La cloperastina è un antitussivo centrale, è in grado di indurre una significativa riduzione dell'intensità della tosse, una maggiore facilità nell'espettorazione, ed un miglioramento del reperto auscultatorio³⁴. Il suo profilo di sicurezza è buono³⁵. Il suo L-isomero, la levocloperastina, è altrettanto efficace³⁶. Tali considerazioni derivano dal risultato di sei studi clinici randomizzati e condotti su una popolazione pediatrica ed adulta affetta da tosse secondaria a diverse patologie respiratorie quali asma, bronchite, polmonite, bronchite cronica ostruttiva³⁴⁻³⁶.

Il caramifene ed il carbepentano sono stati ritirati dal mercato farmaceutico per l'assenza di utilità clinica³⁷.

SOSTANZE NATURALI COMPLESSE PER LA TOSSE

Il mentolo, grazie alla sua capacità di legare i nocicettori localizzati sui neuroni afferenti sensoriali, mostra buona attività antitussiva, analge-

sica, anti-infiammatoria, ed anche antivirale ed antifungina. Disponibile in molteplici formulazioni, è uno dei componenti più comuni nei farmaci antitussivi. La sua concentrazione non deve però superare il 16% del composto. In bambini di età inferiore ai 6 anni, quantità superiori si associano ad effetti avversi tossici e letali^{38,39}.

Il miele è una soluzione sovrasatura di carboidrati (95%), contiene per il restante 5% proteine, enzimi, vitamine e minerali e polifenoli. Sono varie le ipotesi a sostegno della buona attività del miele sulla tosse: agirebbe sui recettori mucosali, che inviano stimoli irritativi al centro della tosse, interferendo con il riflesso tussigeno, grazie alla sua viscosità tenderebbe a persistere di più sulla mucosa dell'orofaringe e dell'esofago agendo con azione lubrificante e protettiva, prolungando anche il persistere delle sensazioni dolci, utili per l'effetto antitussivo. L'effetto antitussivo di uno stimolo gustativo dolce è supportato dalla stretta relazione anatomica tra centro del controllo della tosse e centro del gusto⁴⁰. Numerosi studi hanno dimostrato che la sua proprietà antitussiva è superiore alla difenildramina, al placebo, ed al controllo negativo, cioè nessun trattamento⁴¹⁻⁴³.

Alcuni studi suggeriscono che l'efficacia del miele come singolo composto venga potenziata da specifiche combinazioni con altre sostanze naturali complesse come la frazione polisaccaridica di *Plantago lanceolata*, la frazione resinosa di *Grindelia robusta*, e quella flavonoidica di *Helichrysum italicum*. I polisaccaridi e le resine sono sostanze dotate di bioadesività che aderiscono alla mucosa esplicando attività di barriera meccanica e contribuendo al ripristino dell'integrità mucosale riducono i danni causati dal contatto con microrganismi e altri agenti irritanti. Per l'effetto barriera e per le loro proprietà demulcenti e lubrificanti, polisaccaridi, resine, e zuccheri del miele limitano gli stimoli sensoriali irritativi che generano il "bisogno di tossire". I flavonoidi sono potenti radical scavenger e in quanto tali limitano la quota di radicali liberi e riducono in maniera indiretta l'infiammazione della mucosa. Vi sono studi clinici che ne dimostrano sia l'ottima efficacia sia l'assoluta tollerabilità^{44,45}.

ALTRE SOSTANZE DI SINTESI

Il glicerolo o glicerina è un composto chimico di sintesi inodore, incolore e viscoso, non ha specifiche proprietà farmacologiche, ma, grazie alla sua azione lubrificante, gli viene attribuita un'attività demulcente che consente di alleviare l'irritazione e l'infiammazione della mucosa faringea.

Il suo gusto dolce inoltre sarebbe in grado di indurre la sintesi di oppioidi endogeni, che potrebbero contribuire a modulare il riflesso della tosse⁴⁷. Ad eccezione delle concentrazioni elevate (al disopra del 50%), che si associano ad un effetto disidratante, il glicerolo mostra un buon profilo di sicurezza⁴⁸.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità lo annovera per il basso costo e la buona tollerabilità insieme al tè caldo con miele e limone, agli sciroppi o altre sostanze lenitive, come utile nella gestione della tosse^{39,49,50}.

CONCLUSIONI

In conclusione, la tosse acuta è quasi sempre di natura post-infettiva virale, suscettibile di autolimitazione in molti casi. Per tale motivo il suo trattamento deve basarsi in prima istanza sull'impiego di prodotti ad azione periferica, caratterizzati quindi da un ottimo profilo di sicurezza, e di prodotti in grado di modulare il sintomo tosse in modo efficace, ma, soprattutto, dotati di provata tollerabilità. In questo senso, tra i farmaci di sintesi contro la tosse, la levodropropizina dimostra di essere un valido trattamento in pazienti adulti e bambini sopra i 2 anni, supportata da una comprovata efficacia nel controllo della tosse ed un'evidente mancanza di azione depressiva centrale. L'attività antitussigena e l'elevata tollerabilità del miele come singolo composto o in combinazione con frazioni polisaccaridiche di sostanze naturali complesse è dimostrata da studi clinici randomizzati anche in bambini nei primi anni di vita.

Bibliografia

- Gibson PG, Simpson JL, Ryan NM, et al. Mechanisms of cough. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014;14:55-61.
- Mazzone SB, Farrell MJ. Heterogeneity of cough neurobiology: clinical implications. *Pulm Pharmacol Ther* 2019;55:62-6.
- Keller JA, McGovern AE, Mazzone SB. Translating cough mechanisms into better cough suppressants. *Chest* 2017;152:833-41.
- Eccles in Redington AE, Morice H. Acute and chronic cough. Taylor & Francis 2005, pp. 215-236.
- Hegland KW, Pitts T, Bolser DC, et al. Urge to cough with voluntary suppression following mechanical pharyngeal stimulation. *Bratisl Lek Listy* 2011;112:109-14.
- Mazzone SB. An overview of the sensory receptors regulating cough. *Cough* 2005;1:2.
- Dicpinigaitis PV, Bhat R, Rhoton WA, et al. Effect of viral upper respiratory tract infection on the urge-to-cough sensation. *Respir Med* 2011;105:615-8.
- Chung KF. Chronic 'cough hypersensitivity syndrome': a more precise label for chronic cough. *Pulm Pharmacol Ther* 2011;24:267-71.
- Eccles R, Dicpinigaitis P, Turner RB, et al. Characterization of urge to cough and cough symptoms associated with the common cold: results of a US internet survey. *Postgrad Med* 2016;128:485-91.
- Chang AB, Glomb WB. Guidelines for evaluating chronic cough in pediatrics: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129:260S-283S.
- Acute Cough Illness (Acute Bronchitis) <http://www.cdc.gov/getsmart/community/materials-references/print-materials/hcp/adult-acute-cough-illness.pdf>
- Hay AD, Wilson A, Fahey T, et al. The duration of acute cough in pre-school children presenting to primary care: a prospective cohort study. *Fam Pract* 2003;20:6.
- Thompson M, Vodicka TA, Blair PS, et al. Duration of symptoms of respiratory tract infections in children: a systematic review. *BMJ* 2013;347:f7027.
- Kogan MD, Pappas G, Yu SM, et al. Over-the-counter medication use among US preschool-age children. *JAMA* 1994;272:1025-30.
- Schroeder K, Fahey T. Should we advise parents to administer over the

- counter cough medicines for acute cough? A systematic review of randomized controlled trials. *Arch Dis Child*. 2002;86:170-5.
- 16 Gunn VL, Taha SH, Liebelt EL, et al. Toxicity of over-the-counter cough and cold medications. *Pediatrics* 2001;108:E52.
- 17 Kelley LK, Allen PJ. Managing acute cough in children: evidence-based guidelines. *Pediatr Nurs* 2007;33:515-24.
- 18 Marseglia GL, Pagella F, Klersy C, et al. The 10-day mark is a good way to diagnose not only acute rhinosinusitis but also adenoiditis, as confirmed by endoscopy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2007;71:581-3.
- 19 Hay AD, Fahey T, Peters TJ, et al. Predicting complications from acute cough in pre-school children in primary care: a prospective cohort study. *Br J Gen Pract* 2004;54:9-14.
- 20 Statista. Sales value of over-the-counter (OTC) cough/cold/sore throat medicines in Great Britain in 2014. www.statista.com/statistics/415982/over-the-counter-sales-for-cough-cold-sore-throat-in-great-britain/. 2017. Date last accessed: July 31, 2017.
- 21 Bolser DC. Mechanisms of action of central and peripheral antitussive drugs. *Pulm Pharmacol* 1996;9:357-64.
- 22 Bolser DC. Cough suppressant and pharmacologic protussive therapy: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129(1 Suppl):238S-249S.
- 23 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;2014:CD001831.
- 24 Food and Drug Administration. FDA releases recommendations regarding use of OTC cough and cold products. 2008 <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/otc-cough-and-cold-products-not-infants-and-children-under-2-years-age>
- 25 Dicipinigaitis PV, Morice AH, Birring S, et al. Antitussive drugs - past, present and future. *Pharmacol Rev* 2014;66:468-512.
- 26 Nota Informativa dell'Agenzia Italiana del Farmaco. Ufficio di Farmacovigilanza. Agenzia Italiana del Farmaco. 11-2010. https://www.aifa.gov.it/sites/default/files/nii_mucolitici_aifa_versione_definitiva_17.11.2010_.pdf
- 27 Mannini C, Lavorini F, Zanasi A, et al. A randomized clinical trial comparing the effects of antitussive agents on respiratory center output in patients with chronic cough. *Chest* 2017;151:1288-94.
- 28 Birring S, de Blasio F, Dicipinigaitis PV, et al. Antitussive therapy: a role for levodropropizine. *Pulm Pharmacol Ther* 2019;56:79-85.
- 29 Zanasi A, Lanata L, Fontana G, et al. Levodropropizine for treating cough in adults and children: a meta-analysis of published studies. *Multidiscip Respir Med* 2015;10:19.
- 30 Truesdale K, Jurdi A. Nebulized lidocaine in the treatment of intractable cough. *Am J Hosp Palliat Care* 2013;30:587-9.
- 31 Bickerman HA, Itkin SE. Further studies on the evaluation of antitussive agents employing experimentally induced cough in human subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1960;1:180-91.
- 32 FDA Drug Safety Communication: FDA requires labeling changes for prescription opioid cough and cold medicines to limit their use to adults 18 years and older. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-requires-labeling-changes-prescription-opioid-cough-and-cold>
- 33 Codeine not to be used in children below 12 years for cough and cold. https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/codeine-article-31-referral-codeine-not-be-used-children-below-12-years-cough-cold_en.pdf
- 34 Cicchetti M. Cloperastine syrup (Seki) in the treatment of cough in children. *Aggiornamento Pediatrico* 1983;34:325-50.
- 35 Aliprandi P, Castelli C, Bernorio S, et al. Levocloperastine in the treatment of chronic nonproductive cough: comparative efficacy versus standard antitussive agents. *Drugs Exp Clin Res* 2004;30:133-41.
- 36 Oral prescription drugs offered for relief of symptoms of cough, cold, or allergy; drug efficacy study implementation; caramiphen edisylate; final actions on supplemental new drug applications. Federal Register. June 28.2000 65:42017.
- 37 Abdulqawi R, Dockry R, Holt K, et al. P2X3 receptor antagonist (AF-219) in refractory chronic cough: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2015;385:1198-205.
- 38 Kamatou GP, Vermaak I, Viljoen AM, et al. Menthol: a simple monoterpene with remarkable biological properties. *Phytochemistry* 2013;96:15-25.
- 39 Kenia P, Houghton T, Beardsmore C. Does inhaling menthol affect nasal patency or cough?. *Pediatr Pulmonol* 2008;43:532-7.
- 40 Eccles R. Mechanisms of the placebo effect of sweet cough syrups. *Respir Physiol Neurobiol* 2006;152:340-8.
- 41 Avner Cohen H, Rozen J, Kristal H, et al. Effect of honey on nocturnal cough and sleep quality: a double blind, randomized, placebo-controlled study. *Pediatrics* 2012;130:465-71.
- 42 Paul IM, Beiler J, McMonagle A, et al. Effect of honey, dextromethorphan, and no treatment on nocturnal cough and sleep quality for coughing children and their parents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007;161:1140-6.
- 43 Oduwole O, Meremikwu MM, Oyo-Ita A, et al. Honey for acute cough in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;3:CD007094.
- 44 Canciani M, Murgia V, Caimmi D, et al. Efficacy of Grintuss® pediatric syrup in treating cough in children: a randomized, multicenter, double blind, placebo-controlled clinical trial. *Ital J Pediatr* 2014;40:56.
- 45 Cohen HA, Hoshen M, Gur S, et al. Efficacy and tolerability of a polysaccharide-resin-honey based cough syrup as compared to carbocysteine syrup for children with colds: a randomized, single-blinded, multicenter study. *World J Pediatr* 2017;13:27-33.
- 46 Dal Negro RW, Visconti M, Trevisan F, et al. Erdosteine 600 mg, but not placebo and NAC 1200mg, restore airway response to inhaled salbutamol 200mcg in COPD. Poster presented at the ERS Annual Meeting, Stockholm, 15-19 September 2007.
- 47 Eccles R. The powerful placebo in cough studies. *Pulm Pharmacol Ther* 2002;15:303-8.
- 48 Eccles R, Mallefet P. Soothing properties of glycerol in cough syrups for acute cough due to common cold. *Pharmacy (Basel)* 2017;5(1).
- 49 Shrivastava R, Carrois F, Pisak M, et al. Clinical efficacy of novel filmogen, antimicrobial, cleaning, fluidizing cough treatment. *J Clin Trials* 2017;7:318.
- 50 Cough and cold remedies for the treatment of acute respiratory infections in young children. WHO/FCH/CAH/01.02. World Health Organization 2001.
- 51 Risk: benefit of OTC cough and cold medicines in children. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. 2009 <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/>