

Intervenções para tratamento e prevenção do resfriado comum

Osmar Clayton Person^I, Paula Ribeiro Lopes Almeida^{II},
 Maria Eduarda dos Santos Puga^{III}, Álvaro Nagib Atallah^{IV}

Faculdade Paulista de Ciências da Saúde (SPDM – FPCS), São Paulo, Brasil
 Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brasil

RESUMO

Contextualização: O resfriado comum é uma infecção do trato respiratório superior com remissão espontânea, caracterizada por coriza, congestão nasal, espirros, tosse, mal-estar, dor de garganta e febre baixa. Embora não esteja associado, em geral, a quadros graves, gera custos à economia e prejuízos à sociedade, como absentismo escolar e no trabalho. **Objetivos:** Sumarizar as evidências de revisões sistemáticas da Cochrane, referentes à efetividade das intervenções para tratamento e prevenção do resfriado comum. **Métodos:** Trata-se de overview de revisões sistemáticas Cochrane. Procedeu-se à busca na Cochrane Library (2024), sendo utilizado o descritor “COMMON COLD”. Todas as revisões sistemáticas de ensaios clínicos foram incluídas. O desfecho primário de análise foi a melhora clínica, a redução dos sintomas ou a prevenção da doença. **Resultados:** Quatorze estudos foram incluídos, totalizando 175 ensaios clínicos e 39.844 participantes. **Discussão:** Os ensaios clínicos avaliados mostram grande heterogeneidade, sendo baixa a qualidade da maioria dos estudos, o que demanda baixo potencial de evidência positiva. Ainda assim, é possível que os anti-histamínicos sejam eficazes no curto prazo e os anti-inflamatórios auxiliem a melhora global dos sintomas do resfriado comum. A vitamina C parece ter eficácia na redução do tempo total de sintomas.

^IDoutor em Saúde Baseada em Evidências pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brasil; Professor dos Cursos de Graduação e Pós-Graduação da Faculdade Paulista de Ciências da Saúde – SPDM (FPCS), São Paulo (SP), Brasil.

^{II}<https://orcid.org/0000-0002-2221-9535>

^{III}Otorrinolaringologista pela Faculdade de Medicina do ABC, Doutoranda em Saúde Baseada em Evidências pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brasil;

^{IV}<https://orcid.org/0000-0001-6697-333X>

^{II}Doutora em Saúde Baseada em Evidências pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brasil; Especialista em Informação no Centro Cochrane do Brasil, São Paulo (SP), Brasil.

^{IV}<https://orcid.org/0000-0001-8470-861X>

^{IV}Professor titular e chefe da Disciplina de Medicina de Urgência e Medicina Baseada em Evidências da Escola Paulista de Medicina (EPM), Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brasil; Diretor do Cochrane Brazil, São Paulo (SP), Brasil; Diretor de Saúde Baseada em Evidências e Economia Médica da Associação Paulista de Medicina, São Paulo (SP), Brasil.

^{IV}<https://orcid.org/0000-0003-0890-594X>

Contribuição dos autores: Person OC: mentor, síntese de resultados, montagem de tabelas e redação; Almeida PRL: extração de dados; Puga MES: estratégia de busca, revisão metodológica e extração de dados; Atallah AN: revisão do texto e orientações. Todos os autores contribuíram ativamente para a discussão dos resultados do estudo e revisaram e aprovaram a versão final do trabalho para publicação.

Editor responsável por esta seção:

Álvaro Nagib Atallah. Professor titular e chefe da Disciplina de Medicina de Urgência e Medicina Baseada em Evidências da Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brasil; Diretor do Cochrane Brazil, São Paulo (SP), Brasil; Diretor Científico Adjunto da Associação Paulista de Medicina, São Paulo (SP), Brasil.

Endereço para correspondência:

Maria Eduarda dos Santos Puga
 Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) e Centro Cochrane do Brasil
 R. Sena Madureira, 1.500 — Vila Clementino — São Paulo (SP) — CEP 04021-001
 E-mail: mespuga@unifesp.br e mespuga@yahoo.com.br

Fonte de fomento: nenhuma declarada. Conflito de interesses: nenhum declarado.

Entrada: 11 de abril de 2024. Última modificação: 15 de maio de 2024. Aceite: 29 de abril de 2024.

Conclusão: Não há suporte com bom nível de evidência atualmente para a maioria das intervenções visando prevenção ou tratamento do resfriado comum, sendo recomendada e realização de estudos prospectivos para melhor robustez dos achados desses estudos.

PALAVRAS-CHAVE (TERMOS DECS): Prática clínica baseada em evidências, terapêutica, resfriado, ensaio clínico, revisão sistemática

PALAVRAS-CHAVE DOS AUTORES: tosse, espirro, prevenção

CONTEXTUALIZAÇÃO

O resfriado comum é uma doença humana muito frequente, causada por uma grande variedade de vírus respiratórios, o que a torna uma das doenças humanas mais complexas.¹ É definido pelo *National Institute for Health and Care Excellence* com uma infecção leve e autolimitada do trato respiratório superior, caracterizada por congestão e coriza, espirros, dor de garganta e tosse.²

Embora a doença possa ser assintomática, pode manifestar-se como uma doença grave e mesmo com evolução a óbito. Muitos fatores podem influenciar no risco de contrair a doença, como aglomeração e sociabilidade, estresse, tabagismo e álcool, estado imunológico, gênero, idade, sono, estação do ano, frio, nutrição e exercício.¹

Os sintomas do resfriado comum são desencadeados em resposta à infecção viral das vias aéreas superiores, mas a resposta imune é o principal fator na geração dos sintomas, ao invés da ação direta na célula.³

O resfriado comum afeta pessoas em todo o mundo e há um consenso de que as crianças sofrem com maior frequência em comparação com os adultos. No entanto, as taxas de incidência variam substancialmente, sendo de dois a três ocorrências ao ano em um adulto, enquanto as crianças sofrem até cinco resfriados por ano. Outras fontes relatam que as crianças podem ter até 8 quadros por ano. Em média, a duração de um resfriado comum é de 10 a 15 dias, sendo que a tosse pode durar em média até 25 dias e, portanto, pode ser mais longa do que geralmente se imagina.⁴

Os tratamentos para o resfriado comum fundamentam-se em: (1) melhorar o sistema imunológico, (2) agir diretamente contra o vírus e (3) aliviar os sintomas.¹

Muitas estratégias para o tratamento e para a prevenção do resfriado comum são propostas na literatura, mas a maioria carece de evidência quanto à efetividade. Com o avanço tecnológico e a globalização, a oferta de tratamentos tornou-se comum no comércio e com destaque às vendas pela internet, que apresentam longo alcance.

Esse comércio gerou um mercado mundial muito grande, valorizado em mais de 20 bilhões de dólares americanos em 2021 e deverá somar mais de 31 bilhões de dólares americanos em 2028.⁵

Considerando a necessidade da boa prática clínica baseada em evidências, propõe-se esse estudo para summarizar os

achados das revisões sistemáticas realizadas pela Cochrane, no que concerne à efetividade das intervenções para o tratamento e para a prevenção do resfriado comum.

OBJETIVOS

O presente estudo tem como objetivo summarizar as evidências de revisões sistemáticas realizadas pela Cochrane, referentes à efetividade das intervenções para tratamento e prevenção do resfriado comum.

METODOLOGIA

Desenho de estudo

Trata-se de *overview* de revisões sistemáticas publicadas na Cochrane Library. Não houve restrições relativas ao local, data e idioma em que os estudos foram publicados.

Critérios de inclusão

Tipos de participantes

Foram incluídas todas as revisões sistemáticas que envolveram ensaios clínicos com intervenções terapêuticas primárias em humanos, envolvendo o resfriado comum, e que constam no banco de dados Cochrane Library. Não houve restrição de idade para inclusão dos participantes.

Tipos de intervenções

Foram consideradas todas as intervenções terapêuticas para tratamento e prevenção do resfriado comum. As intervenções foram comparadas a placebo ou qualquer outro controle, medicamentoso ou não.

Tipos de resultados

Para o desfecho primário de análise foi avaliada a melhora clínica, a redução de sintomas ou a prevenção da condição e, para desfechos secundários, foram avaliadas a melhora na qualidade de vida e a ocorrência de eventos adversos.

Processo de busca e seleção de estudos

A busca por revisões sistemáticas foi realizada em 12 de março de 2024 na Cochrane Library, utilizando a

terminologia oficial do MeSH (Medical Subject Headings) e da Cochrane Library (via Wiley). Foi utilizado o descritor “COMMON COLD”. A estratégia de busca pode ser visualizada na Tabela 1.

As análises dos estudos, bem como a extração dos dados, foram realizadas respeitando os critérios de inclusão descritos. Todo o processo de extração de dados foi realizado por dois pesquisadores independentes.

Todas as revisões encontradas foram analisadas a partir do texto completo. A extração dos dados foi realizada a partir dos arquivos originais das revisões sistemáticas.

Utilizou-se uma folha de extração predeterminada, contendo os seguintes pontos principais: ano de publicação, nome dos autores e título da revisão, número de estudos primários, tipos e número de participantes, intervenções e resultados, análise de viés e suas justificativas, detalhes de grupos de intervenção, duração e parâmetros, período de acompanhamento e, quando presentes, valores estatísticos em metanálise, risco relativo, diferenças entre médias padronizadas ou não padronizadas e intervalo de confiança.

As análises quantitativas utilizadas das variáveis contínuas foram agrupadas em diferença média (*mean difference*, MD) ou diferença média padronizada (*standardized mean difference*, SMD) com intervalos de confiança de 95% (95%IC).

RESULTADOS

A estratégia de busca recuperou em março de 2024 um total de 38 citações na Cochrane Library. Dessas, 14 revisões sistemáticas atenderam os critérios de inclusão deste estudo. Todos os 14 estudos foram incluídos, totalizando 175 ensaios clínicos e 39.844 participantes.

As características desses estudos incluídos foram sumarizadas e apresentadas na Tabela 2.⁶⁻¹⁹

DISCUSSÃO

O resfriado comum é uma infecção viral que acomete o trato respiratório superior e que tem curso autolimitado. Ainda assim, a pesquisa por formas de garantir uma melhora clínica mais rápida e eficaz tem crescido nos últimos anos.

Tabela 1. Estratégia de busca

#1	MeSH descriptor: [COMMON COLD] this term only	38
ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [COMMON COLD] this term only	38
Date Run:	03/12/2024 07:04:08	

Este estudo encontrou 14 revisões sistemáticas realizadas pela Cochrane, com diferentes desfechos e análises, mas com um contingente de 39.844 participantes.

Zhang et al.¹⁰ avaliaram a eficácia e a segurança das ervas medicinais chinesas para o tratamento do resfriado comum, avaliando 17 ensaios clínicos randomizados (ECR) e 3.212 participantes. Dos 17 estudos, 15 apresentavam elevado risco de viés e importante heterogeneidade entre as preparações das ervas, gerando incertezas importantes para a recomendação terapêutica. O uso de fitoterápicos também foi avaliado por Karsch-Völk et al.,¹⁸ que revisaram 24 ECR com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança de preparações de *Echinacea* em comparação com o placebo, para a prevenção e o tratamento do resfriado comum. As preparações usadas nos estudos foram muito heterogêneas, dificultando uma análise em grupos. Os achados não permitem inferir que tais preparações são eficazes apesar de alguns estudos mostrarem respostas promissoras.

Evidências com relação aos efeitos do alho foram investigadas por Lissiman et al.⁷ Apenas 1 ECR foi incluído, o qual utilizou cápsulas de alicina versus placebo em 146 pacientes. Devido ao pequeno número de ensaios e participantes, não há evidência robusta ou de qualidade elevada para fazer alguma recomendação clínica.

Algumas revisões sistemáticas avaliaram o uso de medicamentos nasais tópicos ou inalatórios, visando melhora dos sintomas do resfriado comum.

Os efeitos da inalação de vapor de água aquecido foram avaliados por Singh et al.¹¹ por meio de 6 ECR. Apesar dos estudos, que somavam 387 participantes, apresentarem baixo risco de viés em boa parte da avaliação, os dados estatísticos mostraram-se contraditórios. Isso pode ser explicado pela grande heterogeneidade entre os estudos, levando os autores à conclusão de que não há benefício ou dano associado ao uso da inalação nos participantes com resfriado comum.

Hayward et al.⁹ utilizaram ensaios clínicos comparando o uso de corticosteroides intranasais com os cuidados habituais ou placebo para o resfriado comum. Os três estudos incluídos contavam com 353 participantes no total e mostraram-se muito heterogêneos em relação à metodologia, o que impossibilitou a conclusão precisa de uma recomendação clínica. Dois estudos avaliaram corticosteroides intranasais com placebo e um com cuidados habituais (hidratação, repouso, alimentação). As evidências não apoiam o uso dessa medicação para alívio do resfriado comum.

Outra medicação intranasal avaliada foi o brometo de ipratrópico. AlBalawi et al.¹² avaliaram 7 ensaios clínicos, com 2.144 participantes no total. Quatro desses estudos abordaram mudanças subjetivas na intensidade da rinorreia. Outros

Tabela 2. Característica dos estudos incluídos

Autores	Amostra	Objetivos	Resultados	Conclusão
Montesinos-Guevara ⁶	1 ECR n = 2.307	Avaliar a eficácia clínica e a segurança das vacinas para prevenir o resfriado comum em pessoas saudáveis.	Foi incluído um ECR realizado em 1965 com alto risco geral de viés. O ECR incluiu 2.307 homens jovens saudáveis em uma instalação militar, todos incluídos nas análises, e comparou o efeito de três vacinas de adenovírus (viva, inativada tipo 4 e inativada tipo 4 e 7) versus placebo. Houve 13 (1,14%) eventos em 1.139 participantes no grupo da vacina e 14 (1,19%) eventos em 1.168 participantes no grupo do placebo. No geral, não se sabe se existe uma diferença entre a vacina contra adenovírus e o placebo na redução da incidência do resfriado comum (RR = 0,95, IC 0,45 a 2,02; evidência de qualidade muito baixa). Além disso, não foi notificado qualquer evento adverso quando se comparou a preparação da vacina viva com o placebo. O estudo incluído não avaliou a mortalidade relacionada à vacina ou por todas as causas.	Esta Revisão Cochrane baseou-se em um estudo com evidência de qualidade muito baixa, que mostrou que pode não haver diferença entre a vacina contra adenovírus e o placebo na redução do resfriado comum. Há a necessidade de novos ECR. Os estudos futuros deverão avaliar uma variedade de vacinas vírais para esta condição e deverão medir resultados como a incidência do resfriado, a segurança da vacina e a mortalidade (todas as causas e relacionadas com a vacina).
Lissiman et al. ⁷	1 ECR n = 146	Avaliar se o alho (<i>Allium sativum</i>) é eficaz na prevenção ou tratamento do resfriado comum, quando comparado ao placebo, nenhum tratamento ou outros tratamentos.	Foram encontrados oito ensaios clínicos com potencial para a pesquisa. Entretanto, apenas um ensaio atendeu aos critérios de inclusão. Este estudo designou aleatoriamente 146 participantes para receber uma cápsula de alho contendo alicina (dose não especificada) ou um placebo (uma vez ao dia) durante 12 semanas. O estudo relatou 24 ocorrências de resfriado comum no grupo de intervenção com alho em comparação com 65 no grupo de placebo ($P < 0,001$), resultando em menos dias de doença no grupo de alho em comparação com o grupo de placebo (111 versus 366). O número de dias para recuperação de uma ocorrência de resfriado comum foi semelhante em ambos os grupos (4,63 versus 5,63). Apesar de um ensaio preencher os critérios de inclusão, pelo que podem ser tiradas conclusões limitadas. O ensaio baseou-se em episódios auto-relatados de constipação comum, mas teve uma qualidade razoável em termos de aleatorização e ocultação da alocação. Os efeitos adversos incluíram erupção cutânea e odor.	Não há evidências suficientes de ensaios clínicos sobre os efeitos do alho na prevenção ou tratamento do resfriado comum. Um único ensaio sugeriu que o alho pode prevenir a ocorrência de resfriado comum, mas são necessários mais estudos para validar este achado. As alegações de eficácia parecem basear-se em grande parte em evidências de baixa qualidade.
Sutter et al. ⁸	18 ECR n = 4.342	Avaliar os efeitos dos anti-histamínicos no resfriado comum.	Foram incluídos 18 ECRs, que foram relatados em 17 publicações (uma publicação relata dois ensaios) com 4.342 participantes (dos quais 212 eram crianças) sofrendo de resfriado comum. As intervenções consistiram em um anti-histamínico como monoterapia em comparação com placebo. Em adultos, houve um efeito benéfico de curto prazo dos anti-histamínicos na gravidade dos sintomas gerais: no primeiro ou segundo dia de tratamento, 45% tiveram um efeito benéfico com anti-histamínicos versus 38% com placebo ($OR = 0,74$, 95% IC 0,60 a 0,92). No entanto, não houve diferença entre anti-histamínicos e placebo a médio prazo (três a quatro dias) a longo prazo (seis a 10 dias). Ao avaliar sintomas individuais, como congestão nasal, rinorréia e espirros, houve algum efeito benéfico dos anti-histamínicos sedativos em comparação com o placebo (por exemplo, rinorréia no terceiro dia: $MD -0,23$, 95% IC -0,39 a -0,06 em um escala de gravidade de quatro ou cinco pontos; espirros no terceiro dia: $MD -0,35$, 95% IC -0,49 a -0,20 em uma escala de gravidade de quatro pontos), mas esse efeito não é clinicamente significativo. Eventos adversos como sedação foram mais comumente relatados com anti-histamínicos sedativos, embora as diferenças não tenham sido estatisticamente significativas. Apenas dois ensaios incluíram crianças e os resultados foram conflitantes. A maioria dos ensaios apresentava um baixo risco de viés, embora alguns não tivessem informações suficientes sobre a qualidade dos ensaios.	Os anti-histamínicos têm um efeito benéfico limitado a curto prazo (dias um e dois de tratamento) na gravidade dos sintomas gerais, mas não a médio e longo prazo. Não há efeito clinicamente significativo na obstrução nasal, rinorréia ou espirros. Embora os efeitos colaterais sejam mais comuns com anti-histamínicos sedativos, a diferença não é estatisticamente significativa. Não há evidências de eficácia dos anti-histamínicos em crianças.

Continua..

Tabela 2. Continuação.

Autores	Amostra	Objetivos	Resultados	Conclusão
Hayward et al. ⁹	3 ECR n = 353	Comparar os corticosteróides versus os cuidados habituais para o resfriado comum nas medidas de resolução e melhora dos sintomas em crianças e adultos.	Foram incluídos 3 ECR com (n = 353). Dois ensaios compararam corticosteróides intranasais com placebo e um ensaio comparou corticosteróides intranasais para cuidados habituais; nenhum ensaio estudou corticosteróides orais. Nos dois ensaios controlados com placebo, não foi demonstrado qualquer benefício dos corticosteróides intranasais relativamente à duração ou gravidade dos sintomas. O risco de viés global foi baixo ou pouco claro nestes dois ensaios. Em um ensaio com 54 participantes, o número médio de dias sintomáticos foi de 10,3 no grupo placebo, em comparação com 10,7 naqueles que usaram corticosteróides intranasais ($P = 0,72$). Um segundo ensaio com 199 participantes não relatou diferenças significativas na duração dos sintomas. O ensaio simples-cego em crianças de dois a 14 anos, que também estavam recebendo antibióticos orais, apresentou relatos inadequados de medidas de resultados em relação à resolução dos sintomas. O risco geral de viés foi alto para este estudo. Os escores médios de gravidade dos sintomas foram significativamente mais baixos no grupo que recebeu esteroides intranasais além da amoxicilina oral. Um ensaio controlado com placebo relatou a presença de rinofíbris em aspirados nasais e não encontrou diferenças. Apesar de um dos três ensaios relatar eventos adversos, nenhuma diferença foi encontrada. Dois ensaios relataram infecções bacterianas secundárias (um caso de sinusite, um caso de otite média aguda; ambos nos grupos de corticosteróides). A falta de medidas de resultados comparáveis signifcou que não conseguimos combinar os dados.	As evidências atuais não apoiam o uso de corticosteróides intranasais para alívio sintomático do resfriado comum. No entanto, houve apenas ECR, um dos quais era de qualidade muito baixa, e o poder estatístico geral era limitado. São necessários mais ECR em adultos e crianças para responder a esta questão.
Zhang et al. ¹⁰	17 ECR n = 3.212	Avaliar a eficácia e segurança das ervas medicinais chinesas para o resfriado comum.	Foram incluídos 17 ECR (n = 3.212). Os métodos de 15 estudos apresentavam alto risco de viés. Em apenas dois estudos o risco de viés foi baixo. Os ensaios utilizaram medicamentos cuja eficácia não era conhecida, como controles. Diferentes preparações de ervas chinesas foram testadas em quase todos os ensaios. Em apenas um ensaio, uma preparação de ervas chinesas foi testada duas vezes. Em sete ensaios, seis preparações à base de plantas foram consideradas mais eficazes no aumento da recuperação do que as preparações de controle. Nos outros 10 estudos, sete preparações à base de plantas não demonstraram ser significativamente diferentes do controle. Um estudo não descreveu a diferença entre os grupos intervenção e controle.	Os medicamentos fitoterápicos chineses podem encurtar a fase sintomática. Entretanto, a falta de ensaios com risco de viés suficientemente baixo, ou que utilizem um placebo ou um medicamento claramente identificado como controle, denota incertezas suficientes para recomendar qualquer tipo de ervas medicinais chinesas para a constipação comum.
Singh et al. ¹¹	6 ECR n = 387	Avaliar os efeitos da inalação de vapor d'água aquecido (vapor) no tratamento do resfriado comum, comparando sintomas, disseminação viral e resistência nasal.	Foram incluídos 6 ECR envolvendo um total de 387 participantes. A avaliação do "risco de viés" sugeriu um risco pouco claro de viés no domínio da randomização e um baixo risco de viés no desempenho, deteção, desgaste e notificação. Não houve certeza se o ar aquecido e umidificado proporciona alívio sintomático para o resfriado comum, pois a análise de efeito fixo mostrou evidência de um efeito aleatório não mostrou diferença significativa nos resultados ($OR = 0,22$; 95% IC 0,03 a 1,95). Há um argumento para usar qualquer forma de análise. Nenhum estudo demonstrou uma exacerbação dos escores de sintomas clínicos. Um estudo americano demonstrou piora da resistência nasal, mas um estudo anterior em Israel mostrou melhora. Um estudo examinou a eliminação viral em lavagens nasais, não encontrando diferença significativa entre os grupos de tratamento e placebo ($OR = 0,47$, 95% IC 0,04 a 5,19). Conforme avaliado pela resposta subjetiva à terapia (ou seja, a terapia não ajudou), o número de participantes que relataram resolução dos sintomas não foi significativamente maior no grupo aquecido e umidificado ($OR = 0,58$, 95% IC 0,28 a 1,18; 2 estudos, $n = 124$). Houve heterogeneidade significativa nos efeitos do ar aquecido e umidificado em diferentes desfechos, implicando na qualidade da evidência como baixa. Alguns estudos relataram eventos adversos menores (incluindo desconforto ou irritação no nariz).	As evidências atuais não mostram quaisquer benefícios ou danos decorrentes do uso de ar aquecido e umidificado fornecido através do dispositivo RhinoTherm para o tratamento do resfriado comum. Há necessidade de mais ensaios duplo-cegos e randomizados que incluam modalidades de tratamento padronizadas.

Continua...

Tabela 2. Continuação.

Autores	Amostra	Objetivos	Resultados	Conclusão
AlBalawi et al. ¹²	7 ECR n = 2.144	Determinar o efeito do brometo de ipatropio versus placebo, ou nenhum tratamento, na gravidade da rinite e congestão nasal em crianças e adultos com resfriado comum. A melhoria global subjetiva foi outro resultado primário e os efeitos secundários (por exemplo, membranas mucosas secas, epistaxe e efeitos anticolinérgicos sistêmicos) foram notificados como resultados secundário.	Foram incluídos sete ECR (n = 2.144). Quatro estudos (1.959 participantes) abordaram mudanças subjetivas na gravidade da rinite. Todos os estudos foram consistentes ao relatar mudanças estatisticamente significativas em favor do brometo de ipatropio. A congestão nasal foi relatada em quatro estudos e não apresentou alterações significativas entre os dois grupos. Dois estudos encontraram uma resposta positiva no grupo ipatropio para a avaliação da melhora global. Os efeitos colaterais foram mais frequentes no grupo ipatropio, OR = 2,09 (95% IC 1,40 a 3,11). Os efeitos colaterais comumente encontrados incluem secura nasal, muco com rastro de sangue e epistaxe. O risco global de viés nos estudos incluídos foi moderado.	Para pessoas com obstrução nasal comum, as evidências existentes, que apresentam algumas limitações, sugerem que o brometo de ipatropio é provavelmente eficaz na melhoria dos quadros de rinite. Não houve efeito sobre a congestão nasal e seu uso foi associado a mais efeitos colaterais em comparação ao placebo ou à ausência de tratamento, embora estes parecessem ser bem tolerados e autolimitados. Há necessidade de ensaios maiores e de alta qualidade para determinar a eficácia do brometo de ipatropio no alívio dos sintomas do resfriado comum.
Deckx et al. ¹³	15 ECR n = 1.838	Avaliar a eficácia e a segurança a curto e longo prazo de descongestionantes nasais usados em monoterapia para aliviar os sintomas do resfriado comum em adultos e crianças.	Foram incluídos 15 ECR (n = 1.838). Quatorze estudos incluíram apenas participantes adultos. Em seis estudos a intervenção foi de dose única e em nove estudos foram utilizadas doses múltiplas. Nove estudos utilizaram pseudoefedrina e três estudos utilizaram oximetazolina. Outros descongestionantes incluíram fenilpropanolamina, norefedrina e xilometazolina. A fenilpropolanolamina (ou norefedrina) não está mais disponível no mercado, portanto não foram incluídos resultados desses estudos nas metanálises. Onze estudos utilizaram descongestionantes orais; quatro estudos usaram descongestionantes tópicos. Os participantes foram incluídos após contrair um resfriado comum. A duração dos sintomas diferiu entre os estudos; em 10 estudos os participantes apresentaram sintomas por menos de três dias, em três estudos os sintomas estiveram presentes por menos de cinco dias, um estudo contou o número de resfriados ao longo de um ano e um estudo induziu experimentalmente o resfriado comum. Nos estudos de dose única, a eficácia de um descongestionante nasal foi medida no mesmo dia, enquanto o acompanhamento nos estudos de doses múltiplas variou entre um e 10 dias. A maioria dos estudos foi realizada em ambientes universitários (n = 8), seis em um centro universitário específico para resfriado comum. Três estudos foram realizados numa universidade em colaboração com um hospital e dois num ambiente apenas hospitalar. Em dois estudos, o cenário não era claro. Houve grandes diferenças no relato dos resultados e o relato dos métodos na maioria dos estudos foi limitado. Portanto, a maioria dos estudos apresentava risco de viés baixo ou pouco claro. O agrupamento foi possível apenas para um número limitado de estudos; as medidas de efeito são expressas como diferenças médias padronizadas (SMD). Não há diferença mínima clinicamente importante definida para medidas de melhora subjetiva na congestão nasal, portanto foram usados os SMD como um guia para avaliar se um efeito foi pequeno (0,2 a 0,49),	Não foi possível concluir sobre a eficácia dos descongestionantes nasais em dose única devido às evidências limitadas disponíveis. Para doses múltiplas de descongestionantes nasais, as evidências atuais sugerem que estes podem ter um pequeno efeito positivo nas medidas subjetivas de congestão nasal em adultos com resfriado comum. No entanto, a relevância clínica deste pequeno efeito é desconhecida e não há evidências suficientes de boa qualidade para tirar conclusões firmes. Devido ao pequeno número de estudos que utilizaram descongestionante nasal tópico, também não foi possível tirar conclusões sobre a eficácia dos descongestionantes orais versus tópicos. Os descongestionantes nasais não parecem aumentar o risco de eventos adversos em adultos no curto prazo. A eficácia e segurança dos descongestionantes nasais em crianças e a relevância clínica do seu pequeno efeito em adultos ainda não foram determinadas.

Continua..

Tabela 2. Continuação.

Autores	Amostra	Objetivos	Resultados	Conclusão
Kenealy et al. ¹⁴	11 ECR n = 1.047	Determinar a eficácia dos antibióticos em comparação com o placebo na redução dos sintomas nasofaringeos gerais e específicos de infecções agudas do trato respiratório superior (IVAS) (resfriados comuns). Determinar se os antibióticos têm alguma influência nos resultados da rinite purulenta aguda e da rinite aguda clara com duração inferior a 10 dias antes da intervenção.	Foram incluídos 11 ECR. Seis estudos contribuíram para uma ou mais análises relacionadas ao resfriado comum, com até 1.047 participantes. Cinco estudos contribuíram para uma ou mais análises relacionadas à rinite purulenta, com até 791 participantes. Um estudo contribuiu apenas com dados sobre eventos adversos e um preencheu os critérios de inclusão, mas relatou apenas estatísticas resumidas, sem fornecer quaisquer dados numéricos que pudessem ser incluídos nas metanálises. A interpretação dos dados combinados é limitada porque alguns estudos incluiram apenas crianças, ou apenas adultos, ou apenas homens; uma ampla gama de antibióticos foi usada e os resultados foram mediidos de diferentes maneiras. Houve um risco moderado de viés devido a detalhes de métodos não relatados ou porque um número desconhecido de participantes tinha probabilidade de ter infecções no peito ou nos seios da face. Os participantes que receberam antibióticos para o resfriado comum não tiveram melhor desempenho em termos de falta de cura ou persistência dos sintomas do que aqueles que receberam placebo (RR = 0,95, 95% IC 0,59 a 1,51, (efeitos aleatórios), com base em uma análise conjunta de seis ensaios com um total de 1.047 participantes. O RR de efeitos adversos no grupo de antibióticos foi de 1,8, 95% IC 1,01 a 3,21 (efeitos aleatórios). Os participantes adultos tiveram um risco significativamente maior de efeitos adversos com antibióticos do que com placebo (RR = 2,62, 95% IC 1,32 a 5,18 (efeitos aleatórios)), enquanto não houve maior risco em crianças (RR = 0,91, 95% IC 0,51 a 1,63). O RR agrupado para rinite purulenta aguda persistente com antibióticos em comparação com placebo	Não há evidências de benefícios de antibióticos para resfriado comum ou para rinite purulenta aguda persistente em crianças ou adultos. Há evidências de que os antibióticos causam efeitos adversos significativos em adultos quando administrados para resfriado comum e em todas as idades quando administrados para rinite purulenta aguda. O uso rotineiro de antibióticos para essas condições não é recomendado.

Continua...

Tabela 2. Continuação.

Autores	Amostra	Objetivos	Resultados	Conclusão
Hemilä et al. ¹⁵	29 ECR n = 11.306	Avaliar se a vitamina C reduz a incidência, a duração ou a gravidade do resfriado comum quando usada como suplementação regular contínua todos os dias ou como terapias no início dos sintomas do resfriado.	29 RCR (n = 11.306) foram incluídos. Nos ensaios comunitários gerais envolvendo 10.708 participantes, o RR agrupado foi de 0,97 (95% IC 0,94 a 1,00). Cinco ensaios envolvendo um total de 598 corredores de maratona, esquiadores e soldados em exercícios subárticos produziram um RR agrupado de 0,48 (95% IC 0,35 a 0,64). 31 comparações examinaram o efeito da vitamina C regular na duração do resfriado comum (n = 9.745). Nos adultos, a duração dos resfriados foi reduzida em 8% (3% a 12%) e nas crianças em 14% (7% a 21%). Nas crianças, 1 a 2 g/dia de vitamina C reduziu os resfriados em 18%. A gravidade dos resfriados também foi reduzida pela administração regular de vitamina C. Sete comparações examinaram o efeito da vitamina C terapêutica (n = 3.249). Nenhum efeito consistente da vitamina C foi observado na duração ou gravidade dos resfriados nos ensaios terapêuticos.	O fracasso da suplementação de vitamina C em reduzir a incidência de constipações na população em geral indica que a suplementação rotineira de vitamina C não se justifica, mas a vitamina C pode ser útil para pessoas expostas a breves períodos de exercício físico intenso. A vitamina C reduz a duração dos resfriados, mas isso não foi replicado nos poucos ensaios terapêuticos realizados. No entanto, dado o efeito consistente da vitamina C na duração e gravidade das constipações nos estudos de suplementação regular, e o baixo custo e segurança, pode valer a pena que os pacientes com constipação comum testem em uma base individual se a vitamina C terapêutica é benéfica para eles. Outros ECR terapêuticos são necessários.
De Sutter et al. ¹⁶	30 ECR n = 6.304	Avaliar a eficácia das combinações de anti-histamínicos-descongestionante-analgésico em comparação com placebo ou outros ativos (excluindo antibióticos) na redução da duração dos sintomas e no alívio dos sintomas (sensação geral de mal-estar, congestão nasal, rinite, espirros e tosse) em crianças e adultos	Identificamos 30 ECR (n = 6.304), incluindo 31 comparações de tratamentos. A intervenção de controle foi placebo em 26 ensaios e uma substância ativa (paracetamol, clorfenindiona + fenilefrinolamina + beladona, difenidramina) em seis ensaios (dois ensaios tiveram placebo, bem como braços de tratamento ativo). O relato dos métodos foi geralmente pobre e houve grandes diferenças no desenho do estudo, nos participantes, nas intervenções e nos resultados. A maioria dos ensaios incluídos envolveu participantes adultos. As crianças foram incluídas em nove ensaios. Três ensaios incluíram crianças muito pequenas (de seis meses a cinco anos) e cinco ensaios incluíram crianças entre os 2 e os 16 anos. Um ensaio incluiu adultos e crianças com 12 anos ou mais.	Há falta de dados sobre a eficácia das combinações de anti-histamínicos-analgésico-descongestionante para o resfriado comum. Com base nestes dados essassos, o efeito nos sintomas individuais é provavelmente demasiado pequeno para ser clinicamente relevante. As evidências atuais que as combinações anti-histamínicos-analgésico-descongestionante apresentam algum benefício geral em adultos e crianças maiores. Esses benefícios devem ser ponderados em relação ao risco de efeitos adversos. Não há evidências de eficácia em crianças pequenas. Em 2005, a Food and Drug Administration dos EUA emitiu um alerta sobre os efeitos
			Os ensaios foram realizados em diferentes ambientes: clínicas universitárias, departamentos de pediatria, departamentos de medicina familiar e consultórios de clínica geral.	Continua..

Tabela 2. Continuação.

Autores	Amostra	Objetivos	Resultados	Conclusão
Li et al. ¹⁷	4 ECR n = 758	com resfriado comum.	adicional (NNTB) 3,9 (95% IC 3,03 a 5,2). No dia da avaliação final (acompanhamento; 3 a 10 dias), 55% dos participantes do grupo placebo tiveram uma resposta favorável em comparação com 70% no tratamento ativo. Dos dois ensaios não agrupados, um mostrou algum efeito global, enquanto o outro não mostrou nenhum efeito. Efeitos adversos: o grupo anti-histamínico descongestionante apresentou mais efeitos adversos do que o grupo controle: 128/419 (31%) versus 100/423 (13%) participantes sofreram um ou mais efeitos adversos (OR = 1,58, 95% IC 0,78 a 3,21; certeza moderada da evidência). Anti-histamínico-analgésico: quatro ensaios (n = 1.608). Dois ensaios relataram eficácia global; foram apresentados dados de um ensaio (sonolência, hipersonia, sonoiença em tratamento ativo e 292 participantes em ácido ascórbico). A OR de falha do tratamento foi de 0,33 (IC 95% 0,23 a 0,46; evidência de qualidade moderada); NNTB 6,67 (IC 95% 4,76 a 12,5). Quarenta e três por cento dos participantes do grupo controle e 70% do grupo de tratamento ativo foram curados após seis dias de tratamento. O segundo ensaio também mostrou um efeito a favor do tratamento ativo. Efeitos adversos: não houve significativamente mais efeitos adversos no grupo de tratamento ativo em comparação com o placebo (sonolência, hipersonia, sonoiença 10/152 versus 4/120; OR 1,64 (95% IC 0,48 a 5,59; evidência de baixa qualidade). Analgésico-descongestionante: sete ensaios (2.575 participantes). Um estudo relatou eficácia global: 73% dos participantes no grupo analgésico-descongestionante relataram um benefício em comparação com 52% no grupo controle (paracetamol) (OR de falha do tratamento 0,28, 95% IC 0,15 a 0,52; evidência de qualidade moderada; NNTB 4,7). Efeitos adversos: o grupo descongestionante-analgésico apresentou significativamente mais efeitos adversos do que o grupo controle (199/1122 versus 75/675; OR 1,62 (IC 95% 1,18 a 2,23; evidência de alta certeza; número necessário para tratar um resultado prejudicial adicional (NNTH 17). Anti-histamínico-analgésico-descongestionante: seis ensaios (1.014 participantes). Cinco ensaios relataram eficácia global, dos quais dois estudos em adultos puderam ser agrupados; o efeito global relatado com tratamento ativo (52%) e placebo (34%) foi equivalente a uma diferença de menos de um ponto em uma escala de quatro ou cinco. escala de pontos; a OR de falha do tratamento foi de 0,47 (95% IC 0,33 a 0,67; evidência de baixa qualidade); NNTB 5,6 (IC 95% 3,8 a 10,2). Um ensaio em crianças de 2 a 12 anos e dois ensaios em adultos não encontraram nenhum efeito benéfico. Efeitos adversos: em um estudo, 5/224 (2%) sofreram efeitos adversos com o tratamento ativo versus 9/208 (4%) com placebo. Dois outros ensaios não relataram diferenças entre os grupos de tratamento.	adversos associados ao uso de preparações nasais de venda livre contendo fenilpropanolamina.
				O paracetamol pode ajudar a aliviar a obstrução nasal e a rinorreia, mas não parece melhorar alguns outros sintomas do resfriado (incluindo dor de garganta, mal-estar, espirros e tosse). No entanto, dois dos quatro estudos incluídos nesta revisão eram pequenos e a ocultação da alocação

Continua...

Tabela 2. Continuação.

Autores	Amostra	Objetivos	Resultados	Conclusão
Karsch-Völk et al. ¹⁸	24 ECR n = 4.631	Avaliar se há evidências de que as preparações de <i>Echinacea</i> são eficazes e seguras em comparação com o placebo na prevenção e tratamento do resfriado comum.	24 ECR (n = 4.631) foram incluídos. Foi utilizada uma variedade de diferentes preparações de <i>Echinacea</i> baseadas em diferentes espécies e partes da planta. Evidências de sete ensaios estavam disponíveis para preparações baseadas nas partes aéreas de <i>Echinacea purpurea</i> . Dez ensaios foram considerados com baixo risco de viés, seis com risco de viés incerto e oito com alto risco de viés. Dez ensaios com 13 comparações investigaram a prevenção e 15 ensaios com 20 comparações investigaram o tratamento de resfriados (um ensaio abordou tanto a prevenção quanto o tratamento). Devido à forte heterogeneidade clínica dos estudos, foi evitado o agrupamento para a análise principal. Nenhuma das 12 comparações de prevenção que relataram o número de pacientes com pelo menos um episódio de resfriado encontrou diferença estatisticamente significativa. No entanto, um agrupamento <i>post hoc</i> dos seus resultados sugere uma redução do risco relativo de 10% a 20%. Dos seis ensaios de tratamento que relataram dados sobre a duração dos resfriados, apenas dois mostraram um efeito significativo da <i>Echinacea</i> em relação ao placebo. O número de pacientes que desistiram ou relataram efeitos adversos não diferiu significativamente entre os grupos de tratamento e controle nos ensaios de prevenção e tratamento. No entanto, nos ensaios de prevenção houve uma tendência para um maior número de pacientes abandonarem o tratamento devido a eventos adversos nos grupos de tratamento.	Não houve evidência que os produtos de <i>Echinacea</i> proporcionam benefícios no tratamento de constipações, embora seja possível que haja um fraco benefício de alguns produtos de <i>Echinacea</i> ; os resultados dos ensaios de profilaxia individuais mostram consistente tendências positivas (se não significativas), embora os efeitos potenciais sejam de relevância clínica questionável.
Kim et al. ¹⁹	9 ECR n = 1.069	Avaliar os efeitos dos anti-inflamatórios não hormonais (AINEs) versus placebo (e outros tratamentos) nos sintomas do resfriado comum e determinar quaisquer efeitos adversos dos AINEs em pessoas com resfriado comum.	Foram incluídos 9 ECR (n = 1.069), descrevendo 37 comparações: seis eram AINEs versus placebo e três eram AINEs versus AINEs. O risco geral de viés nos estudos incluídos foi variável. Em uma análise conjunta, os AINEs não reduziram significativamente a pontuação total dos sintomas (SMD -0,40, 95% IC -1,03 a 0,24, três estudos, modelo de efeitos aleatórios) ou a duração dos resfriados (MD -0,23, 95% IC -1,75 a 1,29), dois estudos, modelo de efeitos aleatórios). Para sintomas respiratórios, a tosse não melhorou (SMD -0,05, 95% IC -0,66 a 0,56, dois estudos, modelo de efeitos aleatórios), mas a pontuação de espirros melhorou significativamente (SMD -0,44, 95% IC -0,75 a -0,12, dois estudos, modelo de efeitos aleatórios). Para resultados relacionados aos efeitos analgésicos dos AINEs (dor de ouvido e dores musculares e articulares), o tratamento produziu benefícios significativos. O risco de efeitos adversos não foi elevado com os AINEs (RR 2,94, 95% IC 0,51 a 17,03, dois estudos, modelo de efeitos aleatórios), mas é difícil concluir que tais medicamentos não "sejam diferentes do placebo". A qualidade da evidência pode ser estimada como "moderada" devido à imprecisão. As principais limitações desta revisão são que os resultados dos estudos são bastante diversos e o número de estudos para um resultado é bastante pequeno.	Os AINEs são eficazes no alívio do desconforto causado por um resfriado, mas não há evidências claras de seu efeito no alívio dos sintomas respiratórios. O equilíbrio entre benefícios e danos precisa ser considerado ao usar AINEs para resfriados.

ECR = ensaio clínico randomizado; DP = desvio-padrão; DPM = diferença padronizada das médias (standardized mean difference); DM = diferença das médias; 95% IC = intervalo de confiança de 95%; RR = risco relativo; OR = razão de chances.

quesitos avaliados foram a congestão nasal, melhora global e os efeitos colaterais. O estudo concluiu que existem evidências favoráveis ao uso do brometo de ipratrópio para controle da rinorreia, porém não há sinais de melhora na congestão nasal. Os efeitos colaterais mais relatados foram ressecamento nasal muco sanguinolento e epistaxe.

Um dos sintomas mais frequentes do resfriado comum é a congestão nasal. Levando isso em consideração, Deckx et al.¹³ avaliaram 15 ensaios clínicos ($n = 1.838$), que verificaram a eficácia e a segurança de curto e longo prazo dos descongestionantes nasais usados em monoterapia para o alívio dos sintomas do resfriado comum. Apenas 1 estudo foi realizado em crianças. Não foi possível concluir se os descongestionantes nasais em dose única são eficazes para alívio sintomático pois, apesar do elevado número de estudos com essa metodologia (10 no total), a metodologia não foi homogênea e impediu a realização de agrupamentos satisfatórios para análise. O uso de doses múltiplas da medicação se mostrou eficaz na melhora das medidas subjetivas, mas a relevância clínica ainda é desconhecida, não podendo-se tirar conclusões firmes.

Medicamentos utilizados por via oral, como antibióticos e anti-histamínicos, também foram avaliados em revisões sistemáticas.

Em 2013, Kenealy et al.¹⁴ publicaram a revisão sistemática de 11 ensaios clínicos que visavam determinar a eficácia dos antibióticos na redução dos sintomas nasofaríngeos nos quadros de resfriado comum. O objetivo foi avaliar se o uso de antibióticos poderia prevenir a evolução para quadros bacterianos ou reduzir o tempo total da doença. Os ensaios clínicos avaliados mostraram-se muito heterogêneos entre si, tanto com relação à idade dos participantes (adultos e crianças), quanto à forma de avaliação dos pacientes. De forma geral, não houve evidência de benefícios no uso de antibióticos para resolução do resfriado comum, além de aumentar significativamente os efeitos adversos para os participantes.

Visando identificar o impacto na congestão nasal, rinorreia e espirros, Sutter et al.⁸ avaliou 18 ensaios clínicos com participantes que fizeram uso de anti-histamínicos versus placebo durante a evolução dos sintomas do resfriado comum. Em adultos, foi observada melhora dos sintomas globais no primeiro e no segundo dias da doença, porém a eficácia não se manteve nos dias que se seguiram até a resolução completa dos sintomas. Os mesmos resultados não foram comprovados em crianças.

Algo semelhante foi avaliado por De Sutter et al.¹⁶ onde um grupo de pacientes recebia placebo e o outro uma combinação de descongestionante nasal, anti-histamínico e analgésico. Nos 30 ensaios avaliados, o relato dos métodos foi geralmente pobre e houve grandes diferenças no desenho do

estudo, nos participantes, nas intervenções e nos resultados. Com base nestes dados escassos, o efeito nos sintomas individuais é provavelmente demasiado pequeno para ser clinicamente relevante.

Li et al.¹⁷ revisou quatro ensaios clínicos (incluindo 758 participantes) que utilizaram apenas o Paracetamol como intervenção. Os dados sugerem que a droga pode ajudar a aliviar a obstrução nasal e a rinorreia, mas não parece melhorar alguns outros sintomas do resfriado (incluindo dor de garganta, mal-estar, espirros e tosse) em um curto período de avaliação. No entanto, dois dos quatro estudos incluídos nesta revisão eram pequenos e a ocultação da alocação não estava clara em todos os quatro estudos. Os dados desta revisão não fornecem evidências suficientes para informar a prática relativa ao uso de paracetamol para resfriado comum em adultos.

O uso de anti-inflamatórios (AINES) é conduta comum nos quadros virais agudos de vias aéreas. Kim et al.¹⁹ realizaram uma revisão sistemática com 9 ensaios clínicos e 1.069 pacientes avaliando o impacto do uso de AINES no resfriado comum em comparação a placebo ou a outras medicações. Foram avaliadas 37 comparações que concluíram que o uso de AINES é eficaz na melhora global dos sintomas apenas de não apresentar impacto significativo nos sintomas nasais. É fundamental observar o aumento dos efeitos adversos associados ao uso dessa medicação sendo fundamental balançar prós e contras para seu uso no resfriado comum.

Algumas revisões visaram avaliar o papel preventivo de algumas intervenções. Montesinos-Guevara⁶ avaliaram um único ensaio clínico com 2.307 homens divididos em grupos, que receberam 2 tipos de vacinas de adenovírus *versus* placebo. O estudo foi considerado de qualidade muito baixa e não encontrou diferença significativa entre os grupos. Já Hemilä et al.¹⁵ compilaram 29 ensaios clínicos que avaliaram a eficácia da suplementação de vitamina C de forma regular e contínua para a prevenção dos episódios de resfriado, assim como intensidade e duração dos eventos. Os ensaios, com um total de 11.306 participantes, falharam em comprovar eficácia na utilização da vitamina C de longo prazo, mas mostraram boas respostas para redução do tempo e intensidade da doença.

No contexto, as informações atuais disponíveis nas revisões sistemáticas realizadas pela Cochrane sobre as intervenções para o tratamento do resfriado comum, em geral, não vislumbram benefícios ou malefícios das drogas testadas. Embora pareça haver alguns benefícios do uso de anti-histamínicos no curto prazo e anti-inflamatórios na melhora global em adultos, os resultados não são robustos e ainda carecem de melhor evidência. Há evidências limitadas que a vitamina C consiga reduzir a duração dos sintomas no resfriado comum. Diante desses achados, recomenda-se a realização de novos estudos prospectivos de qualidade metodológica e atenção

dos pesquisadores quanto ao relato de resultados desses estudos primários, sugerindo-se a utilização do CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) Statement para as devidas descrições dos achados desses estudos.

CONCLUSÃO

Há muitas intervenções avaliadas em revisões sistemáticas pela Cochrane no que concerne à prevenção e ao tratamento do resfriado comum. A grande maioria dos estudos não mostra benefícios ou malefícios das intervenções avaliadas.

Entretanto, há evidência de benefícios no uso de anti-histamínicos no curto prazo e no uso de anti-inflamatórios na melhora global dos sintomas. O uso da vitamina C para redução do tempo de doença também se apresenta como opção terapêutica devido ao seu baixo risco e custo, apesar das evidências não serem robustas. É necessário ressaltar que não há robustez dos resultados e o nível de evidência é limitado, sendo sugerida a realização de novos estudos prospectivos, com padronização e análise de subgrupos, sendo que os pesquisadores podem seguir as recomendações do CONSORT Statement para relato dos resultados desses estudos.

REFERÊNCIAS

1. Eccles R. Common cold. *Front Allergy*. 2023;4:1224988. PMID: 37426629; <https://doi.org/10.3389/falgy.2023.1224988>.
2. NICE. NIfHacE. 2023. Disponível em: <https://cks.nice.org.uk/topics/common-cold/background-information/definition/>. Acessado em 2024 (Abril 16).
3. Eccles R. Understanding the symptoms of the common cold and influenza. *Lancet Infect Dis*. 2005;5(11):718-25. PMID: 16253889; [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(05\)70270-x](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(05)70270-x).
4. Kardos P, Malek FA. Common Cold - an Umbrella Term for Acute Infections of Nose, Throat, Larynx and Bronchi. *Pneumologie*. 2017;71(4):221-226. PMID: 27912214; <https://doi.org/10.1055/s-0042-116112>.
5. Insights FB. Immune health supplements market size (2023). Disponível em: <https://www.fortunebusinessinsights.com/immune-health-supplements-market-103319> Acessado em 2024 (Abril 16).
6. Montesinos-Guevara C, Buitrago-Garcia D, Felix ML, et al. Vaccines for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;12(12):CD002190. PMID: 36515550; <https://doi.org/10.1002/14651858.cd002190.pub6>.
7. Lissiman E, Bhasale AL, Cohen M. Garlic for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(11):CD006206. PMID: 25386977; <https://doi.org/10.1002/14651858.cd006206.pub4>.
8. De Sutter AI, Saraswat A, van Driel ML. Antihistamines for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(11):CD009345. PMID: 26615034; <https://doi.org/10.1002/14651858.cd009345.pub2>.
9. Hayward G, Thompson MJ, Perera R, Del Mar CB, Glasziou PP, Heneghan CJ. Corticosteroids for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(10):CD008116. PMID: 26461493; <https://doi.org/10.1002/14651858.cd008116.pub3>.
10. Wu T, Zhang J, Qiu Y, Xie L, Liu GJ. Chinese medicinal herbs for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(1):CD004782. PMID: 17253524. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd004782.pub2>.
11. Singh M, Singh M, Jaiswal N, Chauhan A. Heated, humidified air for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;8(8):CD001728. PMID: 28849871; <https://doi.org/10.1002/14651858.cd001728.pub6>.
12. AlBalawi ZH, Othman SS, Alfaleh K. Intransal ipratropium bromide for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(6):CD008231. PMID: 23784858; <https://doi.org/10.1002/14651858.cd008231.pub3>.
13. Deckx L, De Sutter AI, Guo L, Mir NA, van Driel ML. Nasal decongestants in monotherapy for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;10(10):CD009612. PMID: 27748955; <https://doi.org/10.1002/14651858.cd009612.pub2>.
14. Kenealy T, Arroll B. Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(6):CD000247. PMID: 23733381; <https://doi.org/10.1002/14651858.cd000247.pub3>.
15. Hemilä H, Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(1):CD000980. PMID: 23440782; <https://doi.org/10.1002/14651858.cd000980.pub4>.
16. De Sutter AI, Eriksson L, van Driel ML. Oral antihistamine-decongestant-analgesic combinations for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;1(1):CD004976. PMID: 35060618; <https://doi.org/10.1002/14651858.cd004976.pub4>.
17. Li S, Yue J, Dong BR, et al. T. Acetaminophen (paracetamol) for the common cold in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(7):CD008800. PMID: 23818046; <https://doi.org/10.1002/14651858.cd008800.pub2>.
18. Karsch-Völk M, Barrett B, Kiefer D, Bauer R, Ardjomand-Woelkart K, Linde K. Echinacea for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(2):CD000530. PMID: 24554461; <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000530.pub3>.
19. Kim SY, Chang YJ, Cho HM, Hwang YW, Moon YS. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(9):CD006362. PMID: 26387658; <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006362.pub4>.