

Tosse persistente: qualidade de vida e avaliação clínica dos resultados de terapia com anti-sépticos pulmonares*

Persistent cough: clinical assessment of quality-of-life and treatment outcome using pulmonary antiseptics

Carlos Pereira Nunes¹, Paulo César de Oliveira², Júlio Maria de Oliveira³, Taina Silva Vallim Moreira⁴, Lisa Oliveira⁵, Oscar Roberto Guimarães⁶, Mario Kirzner⁷, Helio Rzetelna⁸, João Gabriel Lima Daher⁹, Mauro Geller¹⁰

*Recebido do Serviço de Pneumologia do Hospital das Clínicas de Teresópolis Constantino Otaviano (HCTCO) do Centro Universitário Serra dos Órgãos (UNIFESO). Teresópolis, RJ.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A tosse persistente representa uma condição comum e causa frequente de procura por atendimento médico, podendo alterar a rotina diária do paciente afetado. O objetivo deste estudo foi avaliar a resposta clínica e laboratorial à terapia de tosse persistente, utilizando uma combinação de eucaliptol, gomenol, guaifenesina, cansilato de sódio e cloridrato de

lidocaína.

MÉTODO: Foram obtidos dados referentes a 60 pacientes atendidos no Serviço de Pneumologia do Hospital das Clínicas de Teresópolis Constantino Otaviano, incluindo informações demográficas, resultados de exames físicos, laboratoriais e de espirometria, avaliações do médico e do paciente, bem como uma avaliação através do *Cough-specific Quality of Life Questionnaire* (CQLQ) que foram analisadas antes, durante e após sete dias de terapia.

RESULTADOS: Não houve alterações clinicamente significativas nos exames físicos. Os exames laboratoriais e testes de espirometria permaneceram dentro das respectivas faixas de normalidade e nenhuma diferença significativa nos valores entre as avaliações foi observada. Vinte e nove eventos adversos foram registrados em 22 pacientes, todos com gravidade leve a moderada. As pontuações das avaliações de condição geral do médico e do paciente melhoraram significativamente na Avaliação 3 em relação à Avaliação 1 ($\chi^2= 121,1$; GL= 16; $p < 0,0001$, e $\chi^2= 61,86$; GL= 16; $p < 0,0001$, respectivamente). As pontuações no CQLQ da Avaliação 3 melhoraram de forma significativa em relação às da Avaliação 1 ($t = 6,746$; GL = 58; $p < 0,0001$), indicando melhora substancial na qualidade de vida.

CONCLUSÃO: Com base nos resultados obtidos, concluiu-se que a combinação de eucaliptol, gomenol, guaifenesina, cansilato de sódio e cloridrato de lidocaína foi segura e eficaz em pacientes com processos pulmonares produtivos acompanhados de tosse, com impacto positivo na qualidade de vida dos pacientes tratados.

Descritores: Qualidade de vida, Questionário de qualidade de vida tosse-específica, Tosse persistente.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Persistent cough represents a common ailment for which medical attention is often sought, and may cause significant disruption of the affected patient's routine. The objective of this study was to evaluate clinical and laboratory response to persistent cough therapy using a combination of eucalyptol, gomenol, guaifenesin, sodium cansilate, and lidocaine hydrochloride.

METHOD: We collected data from 60 patients attended at the Pneumology Service of the Hospital de Clínicas de Teresópolis Constantino Otaviano, including demographic information,

1. Professor Associado de Clínica Médica do Centro Universitário Serra dos Órgãos; Chefe do Serviço Ambulatorial de Pneumologia do Hospital das Clínicas de Teresópolis Constantino Otaviano do Centro Universitário Serra dos Órgãos; Professor Associado de Imunologia Clínica do Instituto de Pós-Graduação Médica Carlos Chagas. Teresópolis, RJ, Brasil

2. Professor Titular de Clínica Médica do Centro Universitário Serra dos Órgãos; Vice-Presidente da Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Rio de Janeiro. Teresópolis, RJ, Brasil

3. Professor Associado de Pneumologia do Centro Universitário Serra dos Órgãos; Chefe do Serviço de Pneumologia do Hospital das Clínicas de Teresópolis Constantino Otaviano. Teresópolis, RJ, Brasil

4. Interna do Serviço de Pneumologia Hospital das Clínicas de Teresópolis Constantino Otaviano do Centro Universitário Serra dos Órgãos. Teresópolis, RJ, Brasil

5. Pesquisadora em Microbiologia-Imunologia do Centro Universitário Serra dos Órgãos. Teresópolis, RJ, Brasil

6. Professor Associado de Microbiologia-Imunologia do Centro Universitário Serra dos Órgãos; Professor Associado do Serviço de Clínica Médica da Faculdade Técnico-Educacional Souza Marques do Rio de Janeiro. Teresópolis, RJ, Brasil

7. Professor de Especialização em Pós-Graduação (Latu Sensu) em Gastroenterologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil

8. Professor de Clínica Médica da Universidade Gama Filho; Professor de Clínica Médica da Fundação Técnico-Educacional Souza Marques; Médico do Corpo Clínico da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro - 18ª Enfermaria (Serviço do Prof. José Galvão Alves). Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

9. Médico do CNNF da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil

10. Professor Titular de Imunologia Centro Universitário Serra dos Órgãos; Professor do Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira da Universidade Federal do Rio de Janeiro; Professor Colaborador da *New York University*. Teresópolis, RJ, Brasil

Apresentado em 05 de abril de 2010

Aceito para publicação em 22 de julho de 2010

Endereço para correspondência:

Prof. Carlos Pereira Nunes

Av. Alberto Torres, 111

25964-004 Teresópolis, RJ.

E-mail: mgeller@infolink.com.br

physical exams, laboratory, and spirometry exam results, physician and patient evaluations, and a quality-of-life assessment (CQLQ) which were analyzed before, during, and after seven days of therapy.

RESULTS: There were no clinically significant changes regarding physical exams. Laboratory exams and spirometry tests remained within the respective normal ranges, and no statistically significant difference in values among study assessments was observed. Twenty-nine adverse events were recorded among 22 patients, all of which were mild to moderate in severity. The scores of the physician and patient evaluation of overall condition improved significantly in Assessment 3 in relation to Assessment 1 ($\chi^2 = 61.86$; *Degree of Freedom* = 16; $p < 0.0001$ and $\chi^2 = 121.1$; *DF* = 16; $p < 0.0001$, respectively). CQLQ total scores from Assessment 3 improved significantly in relation to those of Assessment 1 ($t = 6.746$; *DF* = 58; $p < 0.0001$), indicating a substantial improvement in quality-of-life.

CONCLUSION: Based on the results of this analysis, we conclude that the combination of eucalyptol, gomenol, guaifenesin, sodium camsilate, and lidocaine hydrochloride, was safe and effective in patients with productive pulmonary processes accompanied by cough, positively impacting quality-of-life of the treated patients.

Keywords: Cough-specific quality-of-life questionnaire, Persistent cough, Quality-of-life.

INTRODUÇÃO

A tosse é um dos sintomas mais comuns pelo qual os pacientes buscam atendimento médico em âmbito ambulatorial, perfazendo 30 milhões de consultas anualmente, só nos Estados Unidos¹. Como mecanismo de defesa fisiológico, a tosse contribui para a preservação das vias aéreas através de eliminação de partículas estranhas, secreções e substâncias irritantes². Todavia, uma tosse persistente, além de interferir com a vida cotidiana do indivíduo afetado, pode representar uma condição subjacente³. A tosse pode causar um impacto consideravelmente negativo na qualidade de vida (QV), resultando em custos significativos em atenção à saúde, referentes a consultas médicas e uso de medicação, bem como a efeitos indesejáveis intensos que incluem, porém não se limitam à exaustão física, insônia, perspiração excessiva, dor de cabeça, vertigem, fadiga muscular, afonia ou disfonia, e incontinência urinária^{1,4}. Muitos pacientes também consideram a tosse crônica ou persistente um sinal que indica uma condição subjacente mais séria⁵. A tosse é o resultado da estimulação de receptores neurais aferentes mecânicos ou químicos na árvore brônquica². O arco-reflexo da tosse é iniciado pela estimulação de receptores da tosse localizados no epitélio dos tratos respiratório superior e inferior, epitélio este também presente no pericárdio, esôfago, diafragma e estômago⁶. Os receptores mecânicos da tosse respondem a deflagradores tais como contato físico ou deslocamento, enquanto que receptores químicos respondem a compostos ácidos, frios, quentes, e capsaicina-símiles, bem como a outros irritantes químicos, deflagrando o seu reflexo através da ativação de canais iônicos dos tipos TRPV1 (*transient receptor potential vanilloid type 1*) e TRPA1 (*transient receptor potential ankyrin type 1*). Receptores laríngeos e traqueobrônquicos respondem tanto a estímulos mecânicos quanto químicos⁷⁻¹⁰.

A tosse pode ser voluntária ou involuntária, sendo que a tosse eficaz depende de vários fatores, incluindo a integridade do arco-reflexo aferente-eferente, força expiratória dos músculos que revestem a parede torácica, bem como da produção e depuração mucociliares¹. Fisiologicamente, há três fases do processo tussígeno: a primeira é uma fase inspiratória, a segunda corresponde a um esforço expiratório forçado contra uma glote fechada e a terceira a uma abertura subsequente da glote com expiração rápida que produz o som de tosse característico¹¹. O som da tosse é distinto, e permite ao médico diferenciar entre a tosse e outros sintomas, tais como o pigarro ou a rouquidão². A sua classificação durante a avaliação clínica considera seu caráter, relação temporal, e duração¹²⁻¹⁴. O seu caráter pode ser descrito como sendo seco, úmido, produtivo, metálico, ruidoso, sibilante, ou em latido, e pode contribuir para a identificação da sua causa subjacente¹⁵. A relação temporal predominante da tosse é útil na sua classificação como episódica, matinal, noturna, associada ou não às refeições¹⁴. Apesar de se considerar a relação temporal e o caráter da tosse como tendo utilidade limitada no estabelecimento da sua causa subjacente, ambos podem ser de ajuda em alguns casos. Por exemplo, em pacientes com tosse predominantemente noturna, asma tosse-variante pode ser considerada, enquanto que tosse persistente com secreção pode sugerir doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)¹⁴. Em indivíduos saudáveis sob outros aspectos, a maioria das síndromes tussígenas agudas é causada por infecções virais do trato respiratório¹¹. A tosse de categoria 'subaguda', que dura de três a oito semanas, pode seguir estes tipos de infecção e se distinguem clinicamente da tosse aguda, persistente, e crônica¹⁶. Outras causas comuns de tosse aguda incluem asma brônquica, rinite alérgica, e insuficiência cardíaca congestiva². Nem a tosse persistente nem a crônica são espontaneamente resolvidas^{14,5}; ambas podem ser idiopáticas¹⁷, ou representar um sintoma de uma doença subjacente. A tosse representa uma causa comum de consultas ambulatoriais, com uma percentagem mais elevada de pacientes femininas que busca atenção médica^{1,18,19}. Vários fatores têm sido identificados como contribuintes ao seu desenvolvimento persistente. Eles incluem: tabagismo, sexo, poluição, e alérgenos (pó, pólen, ácaros, produtos de limpeza, resíduos químicos, etc.)^{15,13,20-23}. As etiologias mais comuns da tosse persistente estão associadas a síndromes de vias aéreas, tais como hipersecretividade nasossinal, asma brônquica, e doença por refluxo gastroesofágico (DRGE)^{16,24,25}. Outras etiologias a serem consideradas na avaliação clínica do paciente com tosse persistente incluem o uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA)^{26,27}, distúrbios afetando as vias aéreas (tais como bronquite crônica, bronquite eosinofílica não asmática, bronquiectasia, neoplasia ou corpo estranho), ou o parênquima pulmonar (tais como doença pulmonar intersticial ou abscesso pulmonar)^{5,21,28,29}. A etiologia da tosse persistente ou crônica é apontada em 75% a 95% dos pacientes^{5,20,21}, muito embora alguns possam experimentar tosse crônica de etiologia indeterminada por anos, a despeito de avaliação extensa. Tais casos são referidos como tosse crônica idiopática¹⁷. Tosse persistente pode também ser psicogênica, em casos raros³⁰. Um exame físico cuidadoso do paciente apresentando tosse persistente pode levar a testes diagnósticos subsequentes^{16,20}.

A radiografia de tórax está indicada quando a terapia com IECA e tosse pós-infecciosa for excluída através de história clínica ou outro teste diagnóstico²¹. Uma radiografia de tórax normal é frequentemente indicativa de GERD, hipersecretividade nasossinusal, ou asma brônquica. Estas três condições são consideradas como responsáveis pela tosse em até 99,4% dos pacientes nos quais o tabagismo e a terapia com IECA tenham sido excluídos²². A espirometria pode ser utilizada como uma ferramenta na identificação e quantificação de anormalidades funcionais na DPOC, especialmente em pacientes acima de 45 anos, com história de uso de tabaco ou exposição a irritantes pulmonares. Este teste mede a velocidade de mudança no volume pulmonar durante a expiração forçada, iniciando-se com uma inalação completa, seguida por uma expiração forçada que rapidamente esvazia os pulmões. A espirometria é frequentemente utilizada na prática clínica devido à sua razão custo-benefício favorável^{4,31,32}.

A prioridade inicial no tratamento da tosse é identificar um precipitante ou agente etiológico, de tal forma que a terapia alieve a etiologia subjacente, o reflexo da tosse, e quaisquer fatores adicionais que a exacerbem¹²⁻¹⁴. Entretanto, também é importante proporcionar alívio sintomático enquanto se aguarda os resultados das avaliações clínicas e laboratoriais. Diversas formas diferentes de terapias não específicas estão disponíveis para o manuseio de sintomas tussígenos. Alguns dos agentes mais frequentemente utilizados para o alívio sintomático incluem supressores da tosse (tais como dextrometorfan, benzonatato, e guaifenesina), expectorantes, hidratação, xaropes e remédios doces³³⁻³⁷. Uma combinação de tais agentes pode ser útil, tal como no caso da combinação de eucaliptol, gomenol, guaifenesina, e cansilato de sódio. O eucaliptol aumenta a fluidez da secreção respiratória, reduzindo a necessidade da tosse expectorativa³⁸⁻⁴¹. O gomenol possui propriedades anti-inflamatórias que afetam a membrana mucosa pulmonar⁴². A guaifenesina age como um expectorante, produzindo tosse menos frequente, porém mais produtiva^{35,43}. O cansilato de sódio (uma forma de cânfora sintética) age sobre o tônus cardíaco e estimula o centro respiratório, compensando pela sobrecarga associada à congestão pulmonar^{44,45}. O cloridrato de lidocaína é um anestésico local frequentemente empregado em soluções para administração por via muscular, que reduz a dor associada à sua aplicação através da perda reversível da sensação local, obtida através da interrupção ou diminuição da condutividade dos impulsos neurais próximos ao local de aplicação⁴⁶.

O objetivo deste estudo foi avaliar a resposta clínica e laboratorial do uso de uma combinação de eucaliptol, gomenol, guaifenesina, cansilato de sódio e cloridrato de lidocaína, em pacientes com processos pulmonares produtivos acompanhados de tosse.

MÉTODO

Após aprovação pelo Comitê de Ética da Universidade Federal Serra dos Órgãos (UNIFESO) sob nº 223/08, de acordo com a RDC 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e com a *Note for Guidance on Good Clinical Practice (ICH Topic E6 1995)*, realizou-se este estudo, que avaliou os desfechos do tratamento de sete dias (consistindo de uma combinação de eucaliptol (50

mg), gomenol (50 mg), guaifenesina (200 mg), cansilato de sódio (100 mg) e cloridrato de lidocaína (40 mg) em 60 pacientes apresentando processos pulmonares produtivos acompanhados de tosse, após triagem para elegibilidade: pacientes atendidos no Serviço de Pneumologia do Hospital das Clínicas de Teresópolis Constantino Otaviano (HCTCO), com idade acima de 18 anos de idade e apresentando tosse. Pacientes do sexo feminino que não se encontravam em pós-menopausa, adotaram controle contraceptivo. Após a triagem, foram atribuídos números referenciais de três dígitos iniciados com 001 aos pacientes selecionados, com o objetivo de preservar sua confidencialidade.

Os dados foram coletados na Ficha Clínica de Pesquisa (FCP) e consistiram de informação demográfica, dados pré-terapêuticos, informação coletada durante o período terapêutico e dados do período pós-terapêutico. A coleta de dados pré-terapêuticos (Avaliação 1) focou nos dados demográficos e na história clínica, que foram registradas na FCP para cada paciente, incluindo medicações concomitantes, exame físico completo, resultados de teste de espirometria e exames laboratoriais. Antes do início do tratamento, cada paciente respondeu a um questionário de qualidade de vida (QV) de 28 itens, bem como a uma avaliação da condição geral de 10 pontos. Realizou-se também uma avaliação de sua condição geral, na mesma escala de 10 pontos. Os dados da Avaliação 2 foram coletados a partir da visita do paciente para a segunda administração do fármaco (três dias após a primeira administração), com dados registrados a partir dos procedimentos padronizados de exame físico, teste de espirometria, e exames laboratoriais realizados naquele dia. Repetiu-se a avaliação de condição geral de 10 pontos pelo médico e o paciente. A Avaliação 3 foi baseada nos dados coletados ao final do período terapêutico de sete dias, incluindo exame físico e laboratorial, teste de espirometria, preenchimento da QV, e avaliação da condição de 10 pontos. Ao final desta avaliação, os pacientes também foram questionados que avaliou seu desejo de continuar com o tratamento, através de uma escala de 1 a 10. A avaliação de qualidade de vida foi baseada no *Cough-specific Quality of Life Questionnaire* (CQLQ), desenvolvido por French e col.⁴⁷, com 28 itens avaliando vários aspectos de QV em pacientes com tosse persistente. Cada item foi pontuado pelo paciente através de uma escala de 1 a 4 (1- discordo fortemente, 2- discordo, 3- concordo, e 4- concordo fortemente). A pontuação mínima possível foi 28, indicando nenhum impacto sobre a QV e a pontuação máxima possível foi 112. O CQLQ pode também ser subdividido em seis escalas relacionadas a aspectos específicos de qualidade de vida: queixas físicas, questões psicossociais, habilidades funcionais, bem-estar emocional, queixas físicas extremas e temores de segurança pessoal.

Para a avaliação de condição geral de 10 pontos, cada paciente foi solicitado a avaliar seu estado através de uma escala de um a 10 (1- pior avaliação possível, e 10- melhor avaliação possível). A mesma escala foi utilizada para a avaliação da condição geral de 10 pontos, a cada Avaliação. A avaliação de espirometria mensurou a capacidade vital forçada (CVF), o volume expiratório forçado em um segundo (VEF₁) e a razão VEF₁/CVF.

A análise dos dados estatísticos seguiu o plano de análise pré-estabelecido, definido no protocolo de estudo, utilizando o programa GraphPad Prism 5.0. As variáveis categóricas foram

analisadas utilizando-se o teste Qui-quadrado (χ^2) ou o Exato de Fisher e variáveis contínuas foram analisadas utilizando-se o teste de Análise de Variância (ANOVA) com medidas repetidas ou o *t* de Student.

RESULTADOS

Sessenta pacientes que satisfizeram os critérios de inclusão foram selecionados retrospectivamente, dos quais 23 (38,3%) eram mulheres, e 37 (61,7%) eram homens. Os dados demográficos estão apresentados na tabela 1. A pontuação média do CQLQ no pré-tratamento foi de 53,5 pontos, com pontuação mínima registrada de 40 pontos e máxima de 75 pontos. Do total de pacientes, 46,7% relataram terapia antitussígena prévia. Os tratamentos empregados variaram de expectorantes e medicações antitussígenas, a xaropes, mel e própolis. A maioria dos pacientes incluída no estudo (68,3%) eram fumantes ativos, com 25 pacientes (41,6%) considerados fumantes pesados (≥ 10 cigarros por dia).

Tabela 1 – Dados demográficos e basais

Variáveis	Total
Sexo	
Masculino	37
Feminino	23
Etnia	
Asiática	1
Negra	23
Caucasiana	23
Mulata	13
Idade (anos)*	42,7 \pm 11,89
Altura (cm)*	170 \pm 8,51
Duração da tosse (meses)*	3,47 \pm 2,67
Hábitos de tabagismo	
Não fumante	19
< 10 cigarros/dia	16
≥ 10 cigarros/dia	25

*Valores expressos em Média \pm DP

A tabela 2 apresenta os resultados dos exames físicos realizados nos três períodos de avaliação do estudo. Não houve alterações clinicamente significativas em nenhum dos parâmetros de segurança física avaliada (peso, pulso, frequência respiratória e pressão arterial) no período de avaliação de sete dias. A tabela 3 sumariza os resultados de espirometria obtidos durante o período de estudo. Ao pré-tratamento, os valores médios de FEV₁ estiveram dentro da faixa de referência ($\geq 80\%$), bem como os da razão FEV₁/FVC ($\geq 90\%$). Estas medidas permaneceram dentro das respectivas faixas normais à Avaliação 2 e Avaliação 3, sendo que nenhuma diferença estatisticamente significativa nos valores entre as Avaliações do estudo foi observada.

Na Avaliação 2 eventos adversos (EV) foram registrados em 10, enquanto que na Avaliação 3 em 12 pacientes. Um total de 29 EA foi registrado, exibidos na tabela 4. Os EA registrados durante o estudo foram leves e moderados em gravidade e foram resolvidos ao final do período de tratamento. Nenhum EA

Tabela 2 – Avaliações clínicas

Variáveis	Resultados*	Mudança durante o Período de Tratamento
Peso		p = 0,962
Pré-tratamento	74,68 \pm 14	
Avaliação 2	74,7 \pm 13,98	
Avaliação 3	75,31 \pm 13,6	
Pulso (bpm)		p = 0,927
Pré-tratamento	68,15 \pm 6,68	
Avaliação 2	68,35 \pm 6,7	
Avaliação 3	67,88 \pm 6,35	
Frequência respiratória (ipm)		p = 0,782
Pré-tratamento	15,8 \pm 1,52	
Avaliação 2	15,8 \pm 1,65	
Avaliação 3	15,62 \pm 1,61	
Pressão arterial sistólica (mmHg)		p = 0,973
Pré-tratamento	122,1 \pm 6,51	
Avaliação 2	121,9 \pm 6,9	
Avaliação 3	122,2 \pm 7,12	
Pressão arterial diastólica (mmHg)		p = 0,732
Pré-tratamento	77,87 \pm 8,86	
Avaliação 2	76,85 \pm 9,32	
Avaliação 3	78,1 \pm 9,37	

*Valores expressos em Média \pm DP

Tabela 3 - Espirometria

Parâmetros	Resultados*	Mudança Durante o Período de Tratamento
CVF (%)		p = 0,949
Pré-tratamento	93,92 \pm 3,08	
Avaliação 2	93,82 \pm 3,13	
Avaliação 3	94 \pm 3,1	
VEF ₁ (%)		p = 0,699
Pré-tratamento	87,9 \pm 4,62	
Avaliação 2	87,85 \pm 4,97	
Avaliação 3	88,52 \pm 4,68	
Razão VEF ₁ /CVF (%)		p = 0,319
Pré-tratamento	92,8 \pm 2,52	
Avaliação 2	92,93 \pm 2,67	
Avaliação 3	93,47 \pm 2,33	

*Valores expressos em Média \pm DP

grave foi relatado. Todos os resultados de testes laboratoriais permaneceram dentro da faixa de referência normal ao longo do estudo.

Na avaliação da condição geral de 10 pontos, observou-se melhora estatisticamente significativa de pontuação na Avaliação 3 em relação à Avaliação 1 ($\chi^2 = 61,86$; grau de liberdade (GL) = 16; $p < 0,0001$). As pontuações da avaliação de condição geral de 10 pontos também melhoraram de maneira estatisticamente significativa na Avaliação 3 em relação à Avaliação 1 ($\chi^2 = 121,1$; GL = 16; $p < 0,0001$). As pontuações de cada Avaliação estão sumarizadas no gráfico 1.

As pontuações do CQLQ melhoraram significativamente na

Tabela 4 – Eventos adversos

	Número de Pacientes Afetados
Sistema nervoso central	
Ansiedade	2
Depressão	2
Cor de cabeça	1
Vertigem	2
Oftalmológico	
Conjuntivite	1
Gastrointestinal	
Constipação	2
Diarreia	2
Dispepsia	1
Flatulência	1
Náuseas	3
Vômitos	2
Sistema musculoesquelético	
Dor no membro inferior	2
Cãibras musculares	1
Dor muscular	1
Dor no local da injeção	2
Sistema respiratório	
Rinite	1
Asma brônquica grave	1
Dermatológico	
Prurido	1
Eritema cutâneo	1

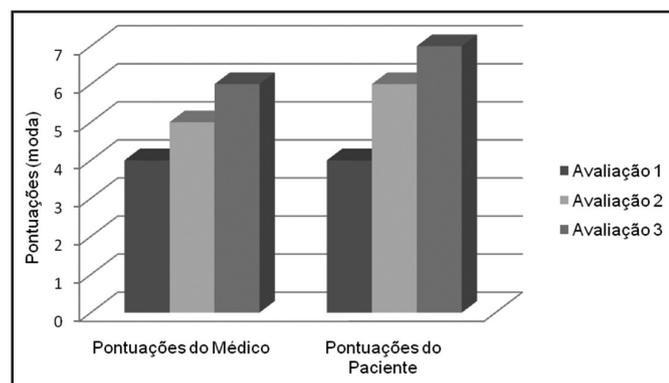
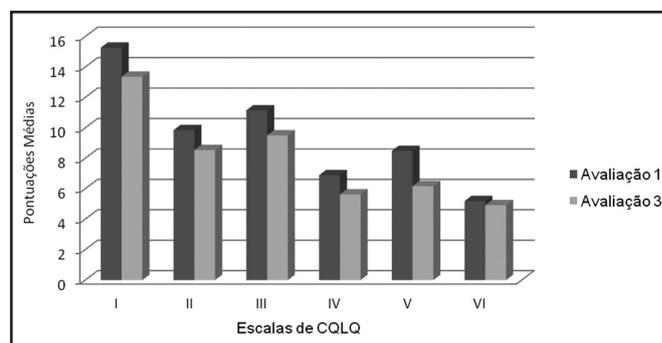


Gráfico 1 – Avaliação da condição geral.

Avaliação 3 (pontuação média $45,41 \pm 8,94$) em relação à Avaliação 1 (pontuação média $53,5 \pm 8,16$) ($t = 6,746$; $GL = 58$; $p < 0,0001$), indicando melhora substancial na QV dos pacientes tratados. Nas análises das escalas do CQLQ, houve melhora significativa das pontuações relacionadas às queixas físicas ($t = 5,35$; $GL = 58$; $p < 0,0001$). As pontuações da escala relacionada a questões psicossociais melhoraram significativamente na Avaliação 3, em relação à Avaliação 1 ($t = 4,098$; $GL = 58$; $p < 0,0001$). Houve também melhora significativa nas pontuações da escala de habilidades funcionais ($t = 4,963$; $GL = 58$; $p < 0,0001$), bem como naquelas relacionadas ao bem-estar emocional ($t = 4,765$; $GL = 58$; $p < 0,0001$), e naquelas relacio-

nadas a temores de segurança pessoal ($t = 6,906$; $GL = 58$; $p < 0,0001$). Muito embora houvesse melhora na pontuação da escala de queixas físicas extremas, ela não atingiu significância estatística ($t = 1,858$; $GL = 58$; $p < 0,0683$). O gráfico 2 resume os resultados da análise das escalas do CQLQ.



Escalas	Aspectos de QV	Pontuações Máximas	Pontuações Mínimas	Média da Avaliação 1	Média da Avaliação 3
I	Queixas físicas	36	9	15,27 \pm 3,23	13,36 \pm 3,03
II	Questões psicossociais	20	5	9,85 \pm 3,13	8,54 \pm 2,57
III	Habilidades funcionais	20	5	11,15 \pm 2,79	9,51 \pm 2,55
IV	Bem-estar emocional	16	4	6,88 \pm 2,21	5,63 \pm 1,63
V	Temores de segurança pessoal	12	3	8,48 \pm 1,99	6,17 \pm 2,09
VI	Queixas físicas extremas	16	4	5,18 \pm 1,4	4,92 \pm 1,12

Gráfico 2 – Cough-Related Quality-of-Life Questionnaire (CQLQ)

Ao final do período de tratamento, os pacientes foram solicitados a graduar seu desejo de continuar o tratamento em uma escala de 1 a 10, com 1 ponto correspondendo ao 'menor desejo possível', e 10 pontos correspondendo ao 'maior desejo possível'. Pontuações de 8 a 10 pontos foram consideradas favoráveis, enquanto que pontuações de 1 a 7 foram consideradas avaliações desfavoráveis em relação ao fármaco do estudo. À Avaliação 3, 52,5% responderem com pontuações de 8 a 10 pontos.

DISCUSSÃO

Na avaliação de um tratamento para tosse (ou para qualquer outra doença), é importante se avaliar pacientes com métodos válidos e confiáveis que possam identificar a tosse, avaliar o seu impacto, bem como a eficácia do tratamento antitussígeno. Uma ótima avaliação da tosse deveria incluir tanto mensurações subjetivas quanto objetivas, bem como proporcionar o potencial para quantificar aspectos diferentes desta condição⁴⁸. O termo 'qualidade de vida' abrange a percepção do paciente em relação ao impacto de saúde e doença sobre esferas múltiplas da sua vida, oscilando desde questões práticas atinência à realização de tarefas quotidianas, a questões físicas tais como privação do sono causada por doença, interferência no trabalho

ou na escola, e aspectos emocionais relacionados ao esforço em enfrentar a doença, incluindo interação com família e amigos e temores quanto ao futuro. É importante levar em consideração não somente os aspectos fisiológicos da condição, porém também a extensão em que a qualidade foi afetada.

No caso da tosse, uma resposta subjetiva da parte do paciente pode ser o único método através do qual o impacto da intensidade da tosse pode ser mensurado e o uso do CQLQ, como uma medida de desfecho subjetiva primária, é recomendada^{47,48}. O impacto da síndrome da tosse sobre a QV foi evidenciado na Avaliação 1, enquanto que a pontuação do CQLQ mais baixa observada foi de 40 pontos, indicando que a QV foi impactada de alguma forma em todos os pacientes avaliados neste estudo. O benefício da terapia de combinação de fármacos foi evidenciado através da melhora significativa das pontuações do CQLQ.

Acerca dos eventos adversos observados, a maioria deles poderia ser diretamente associada à síndrome da tosse persistente propriamente dita (p. ex.: dor muscular, dor de cabeça, náuseas, vômitos, ansiedade, depressão, dispepsia e vertigem). Uns poucos, tais como dor no local de injeção, foram direta e evidentemente relacionados à administração da medicação do estudo. Por outro lado, efeitos colaterais conhecidos da guaifenesina incluem náuseas e vômitos⁴³, enquanto que o eucaliptol pode causar reações alérgicas e exacerbação da asma brônquica³⁸⁻⁴¹ e o gomenol pode causar reações de hipersensibilidade⁴².

Um achado deste estudo, que não esteve de acordo com a literatura disponível, foi o sexo da população de pacientes. Observou-se um número discretamente superior de pacientes masculinos (61,7% masculinos *versus* 38,3% femininos). Em contraste, a literatura sugere que pacientes femininas são mais prováveis de buscar atenção médica para tosse persistente, tendem a tossir mais frequentemente e a apresentar uma sensibilidade do reflexo da tosse exacerbada, comparativamente aos homens^{49,50}. Embora não se tenha uma explicação para este achado, ele poderia estar relacionado à exposição a agentes poluidores ambientais no local de trabalho. Todavia, investigação posterior é necessária para confirmar esta hipótese.

Na população de pacientes avaliada neste estudo, 41/60 pacientes eram tabagistas. Esta observação é consistente com os dados da literatura, que indicam que a tosse persistente está fortemente relacionada ao tabagismo de cigarros e que os tabagistas crônicos apresentam prevalência de tosse três vezes superior aos não tabagistas e ex-tabagistas^{50,51}. A duração do tabagismo e do número de cigarros consumido por dia, também influencia a gravidade dos sintomas⁵². A cessação do tabagismo é uma das alterações-chave de estilo de vida indicada no manuseio do paciente com tosse crônica ou persistente^{3,13}.

CONCLUSÃO

Baseado nos resultados desta análise, concluiu-se que a combinação de eucaliptol, gomenol, guaifenesina, cansilato de sódio, e cloridrato de lidocaína, foi segura e eficaz em pacientes com processos pulmonares produtivos acompanhados de tosse, impactando positivamente a QV dos pacientes tratados.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a Gabriela Deutsch, Ana Carolina Magalhães Barbosa, Thaís Nóbrega de Macedo, Luiza Carramenha Lisboa, Filipe Augusto Carvalho de Paula, Pablo Rodrigues Costa Alves, pela assistência no processamento de dados.

REFERÊNCIAS

1. Irwin RS, Baumann MH, Bolser DC, et al. Diagnosis and management of cough executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129(Suppl 1):1S-23S.
2. Widdicombe J, Fontana G. Cough: what's in a name? *Eur J Respir J* 2006;28(1):10-5.
3. Pavord ID, Chung KF. Management of chronic cough. *Lancet* 2008;371(9621):1375-84.
4. Morice AH, Fontana GA, Sovijarvi AR, et al. The diagnosis and management of chronic cough. *Eur Respir J* 2004;24(3):481-92.
5. Irwin Rs, Curley FJ, French CL. Chronic cough. The spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy. *Am Rev Respir Dis* 1990;141(3):640-7.
6. Widdicombe JG. Afferent receptors in the airways and cough. *Respir Physiol* 1998;114(1):5-15.
7. Morice AH, Geppetti P. Cough. 5: The type 1 vanilloid receptor: a sensory receptor for cough. *Thorax* 2004;59(3):257-8.
8. Trevisani M, Milan A, Gatti R, et al. Antitussive activity of iodo-resiniferatoxin in guinea pigs. *Thorax* 2004;59(9):769-72.
9. Groneberg DA, Niimi A, Dinh QT, et al. Increased expression of transient receptor potential vanilloid-1 in airway nerves of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(12):1276-80.
10. Birrell MA, Belvisi MG, Grace M, et al. TRPA1 agonists evoke coughing in guinea pig and human volunteers. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180(11):1042-47.
11. Chung KF, Pavord ID. Prevalence, pathogenesis, and causes of chronic cough. *Lancet* 2008;371(9621):1364-74.
12. Irwin RS, Curley FJ. The treatment of cough. A comprehensive review. *Chest* 1991;99(6):1477-84.
13. Irwin RS, Madison JM. The diagnosis and treatment of cough. *N Engl J Med* 2000;343(23):1715-21.
14. Palombini BC, Villanova CA, Araujo E, et al. A pathogenic triad in chronic cough: asthma, postnasal drip syndrome, and gastroesophageal reflux disease. *Chest* 1999;116(2):279-84.
15. Korpas J, Sadlonova J, Vrabec M. Analysis of the cough sound: an overview. *Pulm Pharmacol* 1996;9(5-6):261-8.
16. Kwon NH, Oh MJ, Min TH, et al. Causes and clinical features of subacute cough. *Chest* 2006;129(5):1142-7.
17. Haque RA, Usmani OS, Barnes PJ. Chronic idiopathic cough: a discrete clinical entity? *Chest* 2005;127(5):1710-3.
18. Morice A, Kastelik JA, Thompson RH. Gender differences in airway behaviour. *Thorax* 2000;55(7):629-33.
19. Kastelik JA, Thompson RH, Aziz I, et al. Sex-related differences in cough reflex sensitivity in patients with chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(7):961-4.
20. Kastelik JA, Aziz I, Ojoo JC, et al. Investigation and management of chronic cough using a probability-based algorithm. *Eur Respir J* 2005;25(2):235-43.
21. Pratter MR, Bartter T, Akers S, et al. An algorithmic approach to chronic cough. *Ann Intern Med* 1993;119(10):977-83.
22. Mello CJ, Irwin RS, Curley FJ. Predictive values of the character, timing, and complications of chronic cough in diagnosing its cause. *Arch Intern Med* 1996;156(9):997-1003.

23. McGarvey LP, Heaney LG, Lawson JT, et al. Evaluation and outcome of patients with chronic non-productive cough using a comprehensive diagnostic protocol. *Thorax* 1998;53(9):738-43.
24. Corrao WM, Braman SS, Irwin RS. Chronic cough as the sole presenting manifestation of bronchial asthma. *N Engl J Med* 1979;300(12):633-7.
25. Moayyedi P, Talley NJ. Gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet* 2006;367(9258): 2086-100.
26. Morice AH, Kastelik JA. Cough. 1: Chronic cough in adults. *Thorax* 2003;58(10):901-7.
27. Israili ZH, Hall WD. Cough and angioneuritic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. A review of the literature and pathophysiology. *Ann Intern Med* 1992;117(3):234-42.
28. Poe RH, Israel RH. Chronic cough: a strategy for work-up and therapy. *J Respir Dis* 1997;18:629-41.
29. Irwin RS, Boulet LP, Cloutier MM, et al. Managing cough as a defense mechanism and as a symptom. A consensus panel report of the American College of Chest Physicians. *Chest* 1998;114(Suppl 2):133S-181S.
30. Irwin RS, Glomb WB, Chang AB. Habit cough, tic cough, and psychogenic cough in adult and pediatric populations: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129(Suppl 1):174S-179S.
31. Yu ML, Ryu JH. Assessment of the patient with chronic cough. *Mayo Clin Proc* 1997;72(10):957-9.
32. Barreiro TJ, Perillo I. An approach to interpreting spirometry. *Am Fam Physician* 2004;69(5):1107-14.
33. Matthys H, Bleicher B, Bleicher U. Dextromethorphan and codeine: objective assessment of antitussive activity in patients with chronic cough. *J Int Med Res* 1983;11(2):92-100.
34. Aylward M, Maddock J, Davies DE, et al. Dextromethorphan and codeine: comparison of plasma kinetics and antitussive effects. *Eur J Respir Dis* 1984;65(4):283-91.
35. Dicipinigitis PV, Gayle YE, Solomon G, et al. Inhibition of cough-reflex sensitivity by benzonatate and guaifenesin in acute viral cough. *Respir Med* 2009;103(6):902-6.
36. Doona M, Walsh D. Benzonatate for opioid-resistant cough in advanced cancer. *Palliat Med* 1998;12(1):55-8.
37. Schroder K, Fahey T. Over-the-counter medications for acute cough in children and adults in ambulatory settings. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;18(4):CD001831.
38. Sweetman SC, (editor). *Martindale: the complete drug reference*, 35th ed. London (UK): Pharmaceutical Press; 2007. p. 2089.
39. *The Complete German Commission e Monographs. Therapeutic Guide to Herbal Medicines. Eucalyptus oil.* American Botanical Council. *Integrative Medicine*. 1999.
40. Gruenwald J, Brendler T, Jaenicke C, (editors). *PDR for herbal Medicines*. 3rd ed. NJ, Eucalyptus. Thomson PDR, Montvale; 2004. p. 293-7.
41. Simões CMO, Schenkel EP, Gosmann G, et al. *Farmacognosia - da planta ao medicamento*. 5^a ed. Porto Alegre, Eucalypto. Porto Alegre, UFRGS Editora Florianópolis; 2004. p. 490.
42. Sweetman SC, (editor). *Martindale: the complete drug reference*, 35th ed. London (UK): Pharmaceutical Press; 2007. p. 2132.
43. Sweetman SC, (editor). *Martindale: the complete drug reference*, 35th ed. London (UK): Pharmaceutical Press; 2007. p. 1408.
44. Gruenwald J, Brendler T, Jaenicke C, (editors). *PDR for herbal Medicines*. 3rd ed. NJ, Camphor Tree. Thomson PDR, Montvale; 2004. p. 151-152.
45. Sweetman SC, (editor). *Martindale: the complete drug reference*, 35th ed. London (UK): Pharmaceutical Press; 2007. p. 2063-4.
46. Sweetman SC, (editor). *Martindale: the complete drug reference*, 35th ed. London (UK): Pharmaceutical Press; 2007. p. 1702-6.
47. French CT, Irwin RS, Fletcher KE, et al. Evaluation of a cough-specific quality-of-life questionnaire. *Chest* 2002;121(4):1123-31.
48. Brignall K, Jayaraman B, Birring SS. Quality of life and psychosocial aspects of cough. *Lung* 2008;186(Suppl 1):S55-8.
49. Irwin RS, Corrao WM, Pratter MR. Chronic persistent cough in the adult: the spectrum and frequency of causes and successful outcome of specific therapy. *Am Rev Respir Dis* 1981;123(4 Pt 1):413-7.
50. Kelsall A, Decalmer S, McGuinness K, et al. Sex differences and predictors of objective cough frequency in chronic cough. *Thorax* 2009;64(5):393-8.
51. Zemp E, Elsasser S, Schindler C, et al. Long-term ambient air pollution and respiratory symptoms in adults (SAPALDIA study). The SAPALDIA Team. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(4 Pt 1):1257-66.
52. Barbee RA, Halonen M, Kaltenborn WT, et al. A longitudinal study of respiratory symptoms in a community population sample. Correlations with smoking, allergen skin-test reactivity, and serum IgE. *Chest* 1991;99(1):20-6.
53. Lindström M, Kotaniemi J, Jönsson E, et al. Smoking, respiratory symptoms, and diseases: a comparative study between northern Sweden and northern Finland: report from the FinEsS study. *Chest* 2001;119(3):852-61.