



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

**USO DO TRAMADOL NO CONTROLE DA TOSSE  
CRÔNICA: ESTUDO N-DE-1 E REVISÃO  
SISTEMÁTICA**

**PRISCILA GEBRIM LOULY**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM CIÊNCIAS MÉDICAS**

**BRASÍLIA – DF  
2008**

**PRISCILA GEBRIM LOULY**

**USO DO TRAMADOL NO CONTROLE DA TOSSE CRÔNICA:  
ESTUDO N-DE-1 E REVISÃO SISTEMÁTICA**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília, como requisito parcial para a obtenção de Grau de Mestre

**Orientador: Prof. Dr. Leopoldo Luiz dos Santos Neto**

**Co-orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Patrícia Medeiros de Souza**

BRASÍLIA – DF

2008

Dedico esta dissertação às amadas  
pessoas que dão sentido à minha vida:  
meus pais, vovó, marido e irmãos.

## AGRADECIMENTOS

À Deus por me iluminar e dar forças para prosseguir.

Ao Prof. Dr. Leopoldo Luiz dos Santos Neto e à Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Patrícia Medeiros de Souza, pessoas que admiro, pelo acolhimento, confiança e, sobretudo, pela paciência. Obrigada pelos ensinamentos científicos! Obrigada pela oportunidade dada de trilhar por um caminho almejado, que abriu portas e que, tenho certeza, me fará prosperar ainda mais.

Aos meus pais, responsáveis pelo que sou. Pelo amor incondicional e por sempre acreditarem em mim. Devo tudo a vocês!

A Marly, avó adorada, pelas orações, pelas palavras de conforto, por estar presente em minha vida.

Ao Guto, eterno namorado, pelo amor, carinho, companheirismo e compreensão mesmo com minha ausência e momentos mau-humor.

Ao Igor, irmão querido, pela força, apoio e pela habilidade na construção dos gráficos e figuras.

A Bárbara, irmãzinha amada, pelo simples fato de existir.

Àqueles que não mais estão presentes, mas que com certeza estariam orgulhosos.

A Érika Camargo, pelo afeto e atenção, mesmo com tantas demandas para cumprir sacrificou um tempinho para ajudar com o inglês.

A Juliana Quirino, especialmente, pelas revisões de texto. Admirável criatura que consegue transmitir tranquilidade até mesmo para uma pessoa ansiosa como eu. Obrigada pela amizade!

A Liana Tiekó, amiga presente em todos os momentos desde o início desta jornada, aliás, antes mesmo dela de fato começar. As alegrias e angústias divididas, a vibração mútua de cada etapa terminada. Obrigada!

Aos parentes e amigos, Rê, Carol, Má, Marcelinha, Fê, Bel, Sandra... pela torcida e por compartilhar as dificuldades e alegrias.

A Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Edina Shisue Miazaki pela dedicação e contribuição na análise estatística.

A todos os professores do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas pelos ensinamentos transmitidos.

Ao Alessandro, funcionário da secretaria da pós-graduação, pela presteza e boa vontade em me atender sempre que precisei.

A equipe da Farmacotécnica de Brasília por ter manipulado o medicamento e o placebo utilizados nesse trabalho com tamanha competência.

A paciente deste estudo, por sua disposição, interesse e cooperação. Sem ela este trabalho não seria realizado.

A todos que contribuíram direta e indiretamente para esta conquista. Obrigada!

## INDICE

RESUMO -----	vi
ABSTRACT -----	vii
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS -----	viii
1 INTRODUÇÃO -----	9
2 OBJETIVOS -----	14
3 ARTIGO I: N-of-1 randomized controlled trial of tramadol in the chronic cough control -----	15
Abstract -----	16
Introduction -----	17
Methods -----	17
Results -----	20
Discussion -----	21
Conclusion -----	23
References -----	24
4 ARTIGO II: Uso dos antitussígenos no controle da tosse crônica em adultos: uma revisão sistemática -----	28
Resumo -----	29
Introdução -----	30
Métodos -----	31
Resultados -----	33
Discussão -----	43
Referências Bibliográficas -----	46
5 CONCLUSÕES -----	48
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS -----	49
ANEXOS -----	52
ANEXO A: CASO CLÍNICO -----	52
ANEXO B: PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA -----	55
ANEXO C: COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO -----	56

## RESUMO

Este trabalho foi realizado a partir de um caso clínico em que uma paciente do Hospital Universitário de Brasília observou melhora da tosse crônica, secundária a uma pneumopatia intersticial, com o uso de tramadol 50 mg 12/12h, que havia sido prescrito para a dor. Esse fato fez com que a paciente utilizasse o tramadol continuamente.

Não foram encontrados na literatura estudos clínicos que evidenciassem a atividade antitussígena do tramadol, um analgésico opióide. O presente trabalho utilizou duas metodologias: um teste N-de-1 randomizado, duplo-cego e placebo controlado para validar a ação antitussígena do tramadol; e uma revisão sistemática para investigar a evidência científica disponível do tramadol e dos antitussígenos no controle da tosse crônica.

O teste N-de-1 mostrou que o tramadol foi efetivo em reduzir a tosse da paciente. Esse efeito foi evidenciado pela redução significativa ( $p < 0,001$ ) na intensidade da tosse diurna e noturna avaliada por uma escala visual (de 0 a 5) no período em que utilizou o medicamento comparado ao placebo. Além disso, a paciente observou uma melhora significativa no seu estado de saúde em todos os períodos de uso de tramadol.

A revisão sistemática não identificou nenhum estudo clínico avaliando a ação antitussígena do tramadol. Nos estudos incluídos foram identificados 7 fármacos que reduziram a frequência e/ou gravidade da tosse: lidocaína, codeína, epinastina, terbutalina, levodropropizina, moguisteína e montelucaste. Contudo, todos os estudos apresentaram limitações metodológicas. Dentre as possíveis limitações identificadas nos trabalhos analisados cabe destacar a heterogeneidade das causas de tosse, a falta de critérios de definição de tosse crônica, a variabilidade nos métodos de quantificação da tosse e tempo reduzido de acompanhamento dos estudos. Dessa forma, observa-se a necessidade de que sejam desenvolvidos ensaios clínicos randomizados e controlados que demonstrem a eficácia dos antitussígenos no controle da tosse crônica em adultos.

**Palavras-chave:** Tosse crônica, tramadol, teste N-de-1, antitussígenos, revisão sistemática.

## ABSTRACT

This work was developed from one Brazilian Hospital's case (*Hospital Universitário de Brasília*) in which the patient noticed a great improvement on her chronic cough (secondary to a interstitial pneumopathy) while using tramadol 50 mg 12/12h, an analgesic prescribed for pain. Hence, the patient has been using this medicine since then.

Tramadol is a central-action opioid recommended to relieve moderate to severe pain that unexpectedly showed its positive effects in chronic cough control. However there are no previous reports in literature about its antitussive effects until now. This work used two methodologies: a N-of-1 randomized controlled trial to verify tramadol antitussive activity, and a systematic review of the tramadol and antitussive agents in order to investigate their efficacy in suppressing or relieving chronic cough.

The N-of-1 trial showed that tramadol was effective in controlling the patient's cough. This effectiveness has been evidenced by the significantly improvement ( $p < 0.001$ ) in the cough intensity (assessed by the patient in visual scale) and on her health state at all times when she was using the drug.

The systematic review demonstrated that there are no clinical studies on the antitussive activity of tramadol. This work is the first systematic review aiming to evaluate the efficacy of antitussive agents. Seven drugs that reduced the cough frequency and intensity were identified: lidocaine, codeine, epinastine, terbutaline, levodropropizine, moguisteine and montelukast. It is still important to mention that the studies found faced some methodological problems, which we detach the diversity of the cough causes, lack of criteria for chronic cough definition, the variability of methods to quantify and analyze cough frequency and reduced follow up. Thus, further randomized and controlled clinical trials need to be conducted in order to demonstrate the efficacy of antitussive agents in the chronic cough control.

**Keywords:** chronic cough, tramadol, N-of-1 trial, antitussive agents, systematic review.

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
H	Hora
mg	Miligrama
ml	Mililitro
mm	Milímetro
NS	Não significativo

## 1 - INTRODUÇÃO

A tosse é um reflexo protetor normal, essencial para a depuração de secreções e substâncias inaladas do trato respiratório. É causada pela ativação do arco reflexo da tosse que utiliza os nervos vagais aferentes das vias aéreas, centro medular da tosse e nervos eferentes (SIMPSON & AMIN, 2006). Os nervos aferentes ou sensoriais podem ser estimulados pela presença de muco e por processos inflamatórios, mecânicos (procedimentos endoscópicos, inserção de cateter) e irritantes (fumaça de cigarro, amônia), desencadeando o reflexo da tosse (SIMPSON & AMIN, 2006; CHUNG, 2007). Assim, a tosse torna-se um sintoma típico em algumas doenças como asma, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), infecções do trato respiratório alto, sinusite, rinite, refluxo gastro-esofágico, dentre outras (PAVORD & CHUNG, 2008). Alguns medicamentos, como os inibidores da enzima conversora de angiotensina, também podem causar a tosse (SIMPSON & AMIN, 2006; CHUNG, 2007).

Quando o fator estimulante permanece, a tosse torna-se crônica e seu mecanismo um “ciclo vicioso”, visto que a própria tosse pode induzir irritação / inflamação na mucosa das vias aéreas superiores, estimulando também o reflexo da tosse (CHUNG, 2007).

Dentre as complicações associadas à tosse persistente cita-se a perda do sono, exaustão, irritabilidade, incontinência urinária, síncope, dor de cabeça, inabilidade social, dificuldade em executar atividades diárias, depressão, ansiedade, dentre outros (BRIGNALL e cols, 2008; CHUNG, 2002; FRENCH e cols, 1998). Esses agravos físicos e psicológicos reduzem significativamente a qualidade de vida do paciente.

A tosse crônica é uma das complicações mais comuns na prática clínica (BIRRING e cols, 2006), e pode ser definida como tosse persistente por mais de oito semanas (MORICE e cols, 2006). É um sintoma de causas multifatoriais, por isso, seu controle geralmente está relacionado com o tratamento da doença de base subjacente. Em alguns casos, quando a tosse não cessa com o controle da causa ou a mesma é idiopática, recomenda-se o uso de antitussígenos (MORICE e cols, 2006; PAVORD & CHUNG, 2008).

Como exemplo, cita-se a tosse crônica secundária à pneumopatia intersticial, que pode acometer em até 5% dos pacientes com artrite reumatóide (YOUNG & KODURI, 2007; ROSCHMANN & ROTHENBERG, 1987). Segundo Turesson e cols (2003) aproximadamente 40% dos pacientes com artrite reumatóide possuem manifestações extra-articulares, envolvendo predominantemente as glândulas exócrinas, pulmões, vasos sanguíneos, nervos, pele, olhos e coração. As manifestações pulmonares são normalmente acompanhadas de sintomas típicos, como dispnéia, tosse, escarro, sibilo e febre. O tratamento da pneumopatia intersticial ainda é um desafio, alguns pacientes respondem aos corticosteróides e imunossuppressores, porém, os resultados são contraditórios (ROSCHMANN & ROTHENBERG, 1987; KING, 2005). A tosse crônica causada pela pneumopatia intersticial pode ser um dilema terapêutico e o uso de medicamentos para o tratamento desse sintoma pode ser uma alternativa para melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

A realização deste trabalho foi motivada por um caso clínico de tosse crônica de uma paciente do serviço de Reumatologia do Hospital Universitário de Brasília (HUB). Trata-se de uma mulher de 55 anos com artrite reumatóide que vem sendo acompanhada desde 1998 com queixa de tosse seca secundária a uma pneumopatia intersticial. Fez tratamento com ciclofosfamida e corticosteróide com pouco resultado nos sintomas.

Diversos antitussígenos foram utilizados, tais como codeína, clobutinol e dextrometorfano, sem resultado satisfatório no controle da tosse. Em 2004, após fratura espontânea de costela, foi prescrito tramadol 50 mg 12/12h para a dor, quando a paciente observou uma melhora significativa da tosse. Desde então a tosse permaneceu controlada com o uso contínuo desse medicamento, retornando quando ele era suspenso (o caso clínico completo encontra-se no Anexo I).

O tramadol (2-[(dimetilamino)metil]-1-(3-metoxifenil)ciclohexanol hidróclorido) é um analgésico opióide de ação central usado no tratamento de dor moderada a grave (SCOTT & PERRY, 2000). Possui uma maior afinidade aos receptores  $\mu$ . A sua ação farmacológica se deve primariamente ao seu metabólito ativo M1 (+)-*O*-desmetil-tramadol, que é biotransformado pelo fígado via citocromo P450 2D6 (GROND & SABLITZKI, 2004).

A afinidade do tramadol ao receptor- $\mu$  é aproximadamente 10 vezes menor que a codeína e 6000 vezes menor que a morfina. O metabólito M1 se liga com aproximadamente 300 vezes mais afinidade do que o tramadol, mas ainda com afinidade muito menor do que a morfina (RAFFA e cols, 1993). A ação analgésica do tramadol também está envolvida com sua capacidade de inibir a recaptção de noradrenalina e serotonina. Este duplo mecanismo de ação levou o *Food and Drug Administration* (FDA) classificá-lo como analgésico de ação central atípico (GROND & SABLITZKI, 2004).

Os principais efeitos adversos associados ao uso crônico do tramadol são dores de cabeça, sonolência, vertigem, constipação, náusea, tontura, fadiga/cansaço, vômito, agitação, ansiedade, alucinação, confusão, distúrbios do sono, dentre outros (GIBSON, 1996). Todavia, a dependência que esse medicamento pode gerar e o efeito depressor do sistema respiratório são os de maior preocupação. Nesse sentido, Grond e Sablotzki

(2004) afirmam que o tramadol é considerado seguro, visto que possui pouco efeito depressor do sistema respiratório, além da pequena possibilidade de levar à dependência quando comparado à morfina.

O relato do efeito antitussígeno do tramadol motivou a execução deste trabalho visando confirmar essa ação terapêutica, já que faltam ensaios clínicos que demonstrem a eficácia do tramadol como antitussígeno. Neste caso, a metodologia científica adequada para validar a efetividade do tramadol numa paciente individual é o teste N-de-1. Além disso, a revisão sistemática mostra-se a melhor alternativa para avaliar o grau de evidência científica publicado dos antitussígenos na tosse crônica e, conseqüentemente, investigar os estudos disponíveis avaliando a eficácia do tramadol na tosse.

O teste N-de-1 é uma técnica epidemiológica que visa elucidar o grau de eficácia e segurança do uso de medicamentos com resultado favorável num único indivíduo. Com a crescente importância da prática de medicina baseada em evidência, alguns estudos avaliam a relação custo-efetividade de estudos N-de-1 na tomada de decisão sobre a terapêutica do paciente (MAHON e cols, 1996; KARNON & QIZILBASH, 2001), visto que os resultados desses estudos podem reduzir o custo com medicamentos desnecessários (MAHON e cols, 1996) e ineficazes, bem como poupar o paciente dos efeitos adversos. Estes benefícios podem ser ainda maiores quando o tratamento é de alto custo ou de uso crônico ou mesmo quando seus efeitos adversos são de pequena incidência, mas considerados graves ou irreversíveis (PRICE & EVANS, 2002).

Os estudos N-de-1 podem ser usados para avaliação de diferentes doenças crônicas, tais como doenças respiratórias crônicas (PATEL e cols, 1991; MAHON e cols., 1999), artrites, ansiedade, insônia, angina pectoris (GUYATT e cols, 1990),

fibromialgia (GOLDENBERG e cols, 1996; JAESCHKE e cols, 1991; ZUCKER e cols, 2006), depressão (JANSEN e cols, 2001), hipertensão (MENARD e cols, 1988).

Para Price e Evans (2002), os estudos N-de-1 são apropriados quando há dúvida a respeito da efetividade do tratamento, suspeita de um tratamento potencialmente benéfico ou prejudicial ou quando um tratamento prolongado ou de alto custo está em questão.

O estudo é conduzido em pares de períodos de tratamento, nos quais em um período é utilizada a terapia experimental e no outro o placebo ou tratamento alternativo. A ordem destes períodos é determinada por randomização. Guyatt e cols (1988) consideram que 3 pares são suficientes para obter um resultado satisfatório, visto que o aumento do número de pares pode implicar em redução na qualidade de vida do paciente.

A medida dos resultados pode ser avaliada qualitativamente como “melhor” ou “pior”. Segundo Guyatt, Jaeschke e McGinn (2001), a melhor opção nesse estudo é avaliar diretamente os sintomas do paciente, sua percepção de bem-estar e qualidade de vida.

Existe um grande interesse em se determinar a validade interna de observação clínica. Nesse caso, o teste N-de-1 explora a relação custo-efetividade de forma definitiva para o indivíduo que está sendo avaliado (MAHON e cols, 1996; POPE e cols, 2004).

Até este momento, além desse trabalho, foi realizado apenas um estudo N-de-1 em pacientes com tosse crônica (DALES e cols, 1992). Ademais, ainda não existe nenhum estudo nacional publicado utilizando esta técnica epidemiológica.

## **2 - OBJETIVOS**

Os objetivos deste estudo são:

1. Avaliar a efetividade do uso do tramadol num indivíduo que o utiliza continuamente para o controle da tosse crônica.
2. Investigar os estudos clínicos disponíveis avaliando a eficácia do tramadol na tosse.
3. Avaliar a evidência científica dos fármacos antitussígenos no controle da tosse crônica.

### **3 – ARTIGO I**

(enviado para publicação sob as normas da revista *Clinical Therapeutics*)

## **N-OF-1 RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL OF TRAMADOL IN THE CHRONIC COUGH CONTROL**

Priscila Gebrim Louly, PharmD<sup>1</sup>; Patrícia Medeiros-Souza, PharmD, PhD<sup>2</sup>; Leopoldo  
Santos-Neto, MD, PhD, FACP<sup>3</sup>

1. Research fellow Posgraduated Program in Medical Science – Universidade de Brasília, Brazil
2. School of Pharmacy, Department of Health Sciences, University of Brasília, Brazil
3. Associated Professor, Internal Medicine Unit, Universidade de Brasília, Brazil

## ABSTRACT

**Background:** a 55-year-old woman with secondary chronic cough to interstitial pneumonia was non-responsive to several treatments. An improvement of cough was observed with the use of tramadol 50mg twice a day prescribed for the pain control.

**Objectives:** evaluate the efficacy of the use of tramadol in patient who make use of this medication for the chronic cough control.

**Methods:** a double-blind, N-of-1 randomized controlled trial was performed in 3 pairs; each of them composed of one period of use of tramadol 50mg twice a day and one of placebo. At the end each period, the intensity of the diurnal and nightly cough was evaluated by means of a visual scale that ranges from 0 (no cough) to 5 (worst cough). Additionally, the patient's perception was assessed as to her health state (better, same or worse).

**Results:** In all pairs, the cough intensity assessed by the patient in visual scale was significantly lower with the use of the drug compared to placebo ( $p < 0.001$ ), both in the daytime (2 and 5, respectively) as at nighttime (1 and 4, respectively). Regarding the health state perception, in all periods in which the patient used tramadol, she reported to feel better than when she used placebo. In the second pair, the use of rescue tramadol (not-blind) was allowed due to cough intensity. One daily rescue tramadol 50 mg was used in 6 days of use of placebo, while during the use of the drug, tramadol self-medication did not occur

**Conclusion:** tramadol was effective in controlling the patient's cough. Considering that this was the first study aimed at evaluating the antitussive activity of tramadol, further clinical assays must be conducted in order to corroborate its efficiency as antitussive agent.

**Keywords:** N-of-1 trial, chronic cough, tramadol, antitussive agent

## **INTRODUCTION**

Chronic cough is one of the most common complications in clinical practice,<sup>1</sup> which can lead patients to considerable physical and psychological morbidity,<sup>2</sup> impairing their quality of life. It is a symptom of multifactor causes and, because of that, the control is usually related to the treatment of the basic disease.

An example is the secondary chronic cough to interstitial pneumopathy, which may affect up to 5% of patients with rheumatoid arthritis.<sup>3,4</sup> The treatment of this event is still a challenge, some patients respond to corticosteroids and immunosuppressants; however, the results are contradictories.<sup>4,5</sup> The chronic cough caused by interstitial pneumopathy can be a therapeutic dilemma and the use of drugs for the treatment of this symptom may be an alternative to improve the quality of life of patients.

The observation that tramadol has suppressed the secondary chronic cough to interstitial pneumopathy in a particular case was the beginning of the evaluation. It appears that there are no previous reports in literature that shows the use of this drug as antitussive.

A N-of-1 randomized controlled trial (N-of-1 trial) was conducted to assess whether this observation of tramadol is a placebo effect or whether it presents any antitussive activity in the chronic cough control.

## **METHODS**

A 55-year-old woman with rheumatoid arthritis - fulfilling criteria of the American College of Rheumatology:<sup>6</sup> cumulative polyarthritis, symmetrical of small and large joints, morning stiffness > 2h, and positive rheumatoid factor - complained of

dry cough secondary to a interstitial pneumopathy since 1998 (Computed Tomography of thorax: parenchymatous alteration compatible with interstitial pneumonia and signs of pulmonary hypertension). The patient was treated with cyclophosphamide and corticosteroid for 24 months but presented little improvement in symptoms.

Since then, she has used a series of antitussives (including codeine, clobutinol, dextromethorphan) without effective benefits in the cough control. She scored 50 points in the Leicester Cough Questionnaire – LCQ,<sup>7</sup> that evaluates the quality of life associated with chronic cough (the scale of points ranges from 19 to 133, with higher scores indicating a better health state).

In 2004, after spontaneous rib fracture, she started treatment with 50 mg of tramadol 2 times a day to control the pain and observed a significant improvement of cough. Since then, with the continuous use of this medicine, the cough remained controlled, returning when this drug was suspended.

In November 2005, pulmonary hypertension was identified, with estimated pulmonary artery pressure of 62 mmHg. Currently, she has important functional limitation, presenting desaturation up to 88% with minimal effort. The polysomnography, performed in 2006, was negative to Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome (Apnea-hypopnea index of 3.1 events/hour).

The study was approved by the Regional Scientific Ethics Committee and was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

### Study design

The N-of-1 trial was carried out on 3 pairs, each consisting of 2 periods of 6 days. During a certain period, capsules with tramadol 50mg were given 12/12h and in

the other period, capsules with placebo were given 12/12h. The order of periods was determined by randomization in block. According to the pharmacokinetic characteristics<sup>8</sup> of tramadol and its metabolites, a 2-day wash out was set between periods to ensure that there would be no contamination in the next period (Figure 1). The patient was not using antitussive drugs or any other medication that could interfere with the cough or in the tramadol pharmacokinetics. The patient was recommended to interrupt the use of tramadol 2 days before beginning this study.

The drug and placebo were prepared (Farmacotécnica de Brasília - DF / Brazil) in capsules form with identical appearance, taste and texture, and were separated in flasks with the same appearance. To ensure that the study would be blind to the patient, researcher (PGL) and clinician (LSN), the flasks were identified by code - according to the period specified by the randomization – by a third researcher (PMS), who had no contact with the patient or with the results during the study. The code was not broken at any time of the study. The adherence of the patient was accompanied by the return of flasks.

From the second pair, self-medication with rescue tramadol (not blind) was allowed due to the cough intensity. The patient was told to record on a control sheet the day and the quantity of rescue tramadol taken, for later comparison.

### Cough assessment

The intensity of chronic cough was evaluated at the end of each period using a visual scale recommended by Hsu et al.<sup>9</sup> Daytime cough severity scores were graded as follows: 0 = no cough during the day; 1 = cough for 1 short period; 2 = cough for 2 or more short periods; 3 = frequent coughing, which did not interfere with usual daytime

activities; 4 = frequent coughing, interfering with usual daytime activities; and 5 = distressing coughs most of the day. Nighttime cough severity scores were graded as follows: 0 = no cough during the night; 1 = cough on waking only; 2 = waking once or early owing to cough; 3 = waking owing to cough frequently; 4 = waking owing to cough most of the night; and 5 = distressing coughs preventing any sleep.

Additionally, the patient's perception was assessed as to her health state (better, same or worse, according to Guyatt et al<sup>10</sup>). The O<sub>2</sub> saturation (%), through pulse oximeter, and the heart rate (beats per minute - bpm) were also measured at the end of each period. Possible adverse effects of tramadol were also investigated as their incidence and frequency.

### Statistical analysis

At the end of 6 weeks of study, the values obtained by the visual scale during the day and night were statistically evaluated to verify whether or not the drug had brought benefits to the patient. For this analysis, the calculation of the probability (p) was performed to obtain a similar result by chance, or rather, similar to that found in the visual scale in each period, according to the following calculation:  $p = (x_1 / n) (x_2 / n) \dots (x_6 / n)$ , where  $x$  is the number of cases better than the one found and  $n$  is the total of possible cases. A value of  $p \leq 0.05$  was considered significant.

## **RESULTS**

The results showed a cough reduction and improvement in the health status perception of the patient with the use of tramadol. In all pairs, the cough intensity

assessed by the patient in visual scale was significantly lower with the use of the drug compared to placebo ( $p < 0.001$ ), both in the daytime (2 and 5, respectively) as at nighttime (1 and 4, respectively) – Figure 2. Regarding the health state perception, in all periods in which the patient used tramadol, she reported to feel better than when she used placebo. The patient adhered to 100% of the treatment.

One daily rescue tramadol 50 mg was used in 6 days of use of placebo, while during the use of the drug, tramadol self-medication did not occur.

There was no change in  $O_2$  saturation (average =  $95.5 \pm 2.3\%$ ,  $p = 0.58$ , paired Student  $t$  test) and heart rate was higher during periods in which placebo was used (91, 94 and 102), when compared to periods using tramadol (51, 77 and 88); however, without statistical significance ( $p = 0.17$ , paired Student  $t$  test).

No adverse effects were observed in this study with the use of tramadol. The patient had only 1 episode of vomiting (during the placebo period). Some symptoms were present during all periods of study (headache, vertigo, dizziness, agitation, nausea, fatigue and tremors). In all periods during which placebo was used, the patient reported feeling drowsy and trouble in sleeping, which did not occur in any period of use of tramadol. It is suggested that these symptoms may be related to the cough worsening.

It had been noticed in the second pair, a respiratory infection, unrelated to this study. Therefore, the results were disregarded and this pair was carried out again when the clinical condition had stabilized.

## **DISCUSSION**

This study was designed with the purpose of examining the effectiveness of the use of tramadol in an individual that continually used it to relieve chronic cough. This

effectiveness has been demonstrated and evidenced by the improvement in the cough intensity and the health state reported by the patient at all times when using the drug, and the worsening in all periods during which placebo was used. The need rescue use of tramadol occurred only on days when placebo was used. However, this contamination did not make the study unviable, because the need was due to the high intensity cough worsening and the use of non-blind tramadol did not affect the patient's perception about her health state.

Tramadol is a central-action opioid used to treat moderate to severe pain.<sup>11</sup> However, controlled clinical studies demonstrating the effectiveness of tramadol in controlling chronic cough are still rare. Experimental data allow speculating that the antitussive action of tramadol occurs through central serotonergic and opioidergic pathways.<sup>12</sup>

Due to the lack of clinical studies that demonstrate such activity and the possibility of serious adverse effects arising from the chronic use of this drug, the N-of-1 trial was appropriate and an important tool to prove the clinical benefit in this patient in particular.

The N-of-1 trial or "single-patient" is a method of high internal validity, which offers information about a particular treatment and assesses its effectiveness in an individual patient. Although a randomized clinical study is considered the most evidence power, it is usually designed with inclusion and exclusion criteria, selecting a particular population and not always the clinical practice patient has the same profile as the study participants.<sup>13</sup> Therefore, given the variability in the response of individuals to drugs, a N-of-1 trial becomes an important means to solve clinical uncertainties about a specific treatment.<sup>10</sup>

The N-of-1 trial has been used in several situations, such as for evaluating the effectiveness of a given treatment, investigating the suspicion of a treatment potentially beneficial or detrimental, to assess the cost-benefit ratio when a prolonged or too expensive therapy is in question and provide clarity in the investigation of improvement, even if modest, or preventive effect in cases of stable or recurrent chronic diseases.<sup>10,14</sup> Furthermore, this methodology can be used to compare alternative therapies, to define optimal doses and to confirm possible causal relationships of adverse effects.

N-of-1 trials lead to better understanding and greater knowledge of treatment by patients, and increase their participation in their clinical management.<sup>15</sup> Another advantage of this methodology is to provide opportunity for negotiation between physician and patient about the continuity of an ineffective or harmful treatment, the adoption of a more expensive treatment or even a drug which indication is still unknown in literature.

## **CONCLUSION**

The results of this study show that tramadol is effective in controlling the cough of the patient in question. The N-of-1 trial has high internal validity; however, in view that this was the first study with the aim of assessing the antitussive activity of tramadol, it is necessary to conduct further clinical trials to confirm its effectiveness as antitussive, may become an alternative therapy to chronic cough.

## ACKNOWLEDGEMENTS

The authors would like to thank the patient, for her cooperation, and Edina Shisue Miazaki, PhD, for her help with the statistical analysis. Finally, the authors thank *Farmacotécnica de Brasília - DF / Brazil* for having manipulated the tramadol and placebo capsules used in this study.

The authors have no conflict of interest.

## REFERENCES

1. Birring SS, Matos S, Patel RB, et al. Cough frequency, cough sensitivity and health status in patients with chronic cough. *Respir Med.* 2006;100:1105–1109.
2. French CL, Irwin RS, Curley FJ, et al. Impact of chronic cough on quality of life. *Arch Intern Med.* 1998;158:1657–1661.
3. Young A, Koduri G. Extra-articular manifestations and complications of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007;21:907-927
4. Roschmann RA, Rothenberg RJ. Pulmonary fibrosis in rheumatoid arthritis. A review of clinical features and therapy. *Semin Arthritis Rheum.* 1987;16:174–185.
5. King TE Jr. Clinical advances in the diagnosis and therapy of the interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172:268–279.
6. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988;31:315–324.
7. Birring SS, Prudon B, Carr AJ, et al. Development of a symptom specific health status measure for patients with chronic cough: Leicester Cough Questionnaire (LCQ). *Thorax.* 2003;58:339–343.

8. Grond S, Sablotzki A. Clinical Pharmacology of Tramadol. *Clin Pharmacokinet.* 2004;43:879–923.
9. Hsu J-Y, Stone RA, Logan-Sinclair R, et al. Coughing frequency in patients with persistent cough using a 24-hour ambulatory recorder. *Eur Resp J.* 1994;7:1246–1253.
10. Guyatt G, Sackett D, Adachi J, et al. A clinician’s guide for conducting randomized trials in individual patients. *CMAJ.* 1988;139:497–503.
11. Scott LJ, Perry CM. Tramadol: a review of its use in perioperative pain. *Drugs.* 2000;60:139–176.
12. Kamei J. Role of Opioidergic and Serotonergic Mechanisms in Cough and Antitussives. *Pulmonary Pharmacology.* 1996;9:349–356.
13. Wegman AC, van der Windt DA, Stalman WA, de Vries TP. Conducting research in individual patients: lessons learnt from two series of N-of-1 trials. *BMC Family Practice.* 2006;7:54-62.
14. Price JD, Evans JG. N-of-1 randomized controlled trials (‘N-of-1 trials’): singularly useful in geriatric medicine. *Age Ageing.* 2002;31:227-232.
15. Nikles CJ, Clavarino AM, Del Mar CB. Using n-of-1 trials as a clinical tool to improve prescribing. *Br J Gen Pract.* 2005;55:175–180.

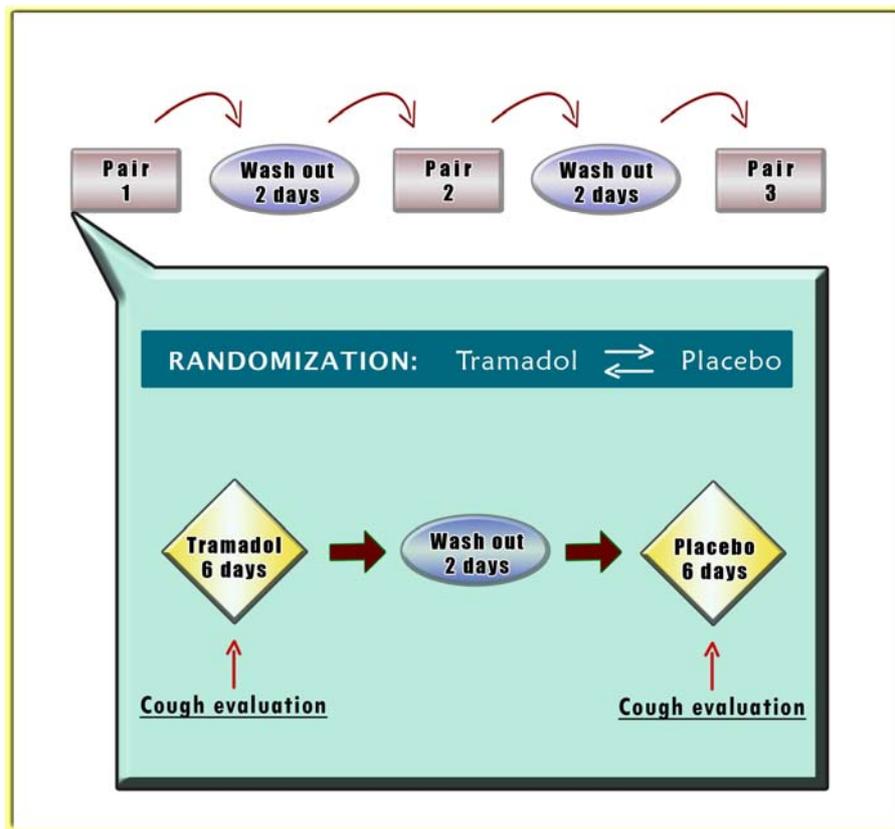


Figure 1 – Study design: the N-of-1 trial was carried out on 3 pairs, consisting by 2 periods of 6 days each one. Tramadol was given in one period and in the other, placebo. The order of periods was determined by randomization. There was a period of 2 days, corresponding the wash out between each periods. The cough was evaluated at the end of each period.

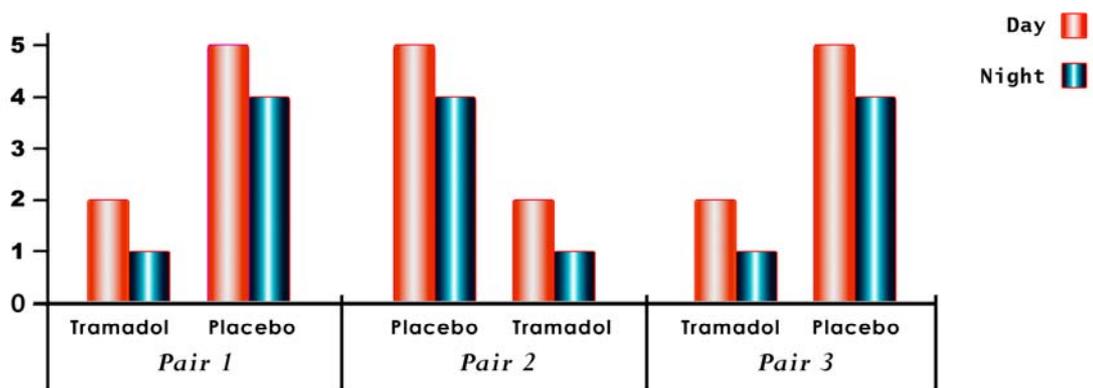


Figure 2 – scores of cough intensity in visual scale. The score during the daytime was 5 in all placebo periods and at nighttime was 4. In all tramadol periods, the score during the daytime was 2 and at nighttime 1. ( $p < 0.001$ )

## **4 – ARTIGO II**

### **USO DOS ANTITUSSÍGENOS NO CONTROLE DA TOSSE CRÔNICA EM ADULTOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Priscila Gebrim Louly, PharmD<sup>1</sup>; Patrícia Medeiros-Souza, PharmD, PhD<sup>2</sup>;

Leopoldo Santos-Neto, MD, PhD, FACP<sup>3</sup>

1. Aluna de mestrado do programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina – Universidade de Brasília
2. Professora Adjunta do curso de Farmácia da Faculdade de Ciências da Saúde – Universidade de Brasília
3. Professor Associado, Unidade de Clínica Médica - Universidade de Brasília

## RESUMO

**Introdução:** a tosse crônica é uma das complicações mais comuns na prática clínica. As causas são multifatoriais e o seu controle depende da doença de base subjacente. O uso de antitussígenos pode minimizar a tosse e conseqüentemente melhorar a qualidade de vida desses pacientes. Este estudo tem como objetivo avaliar a evidência científica disponível da eficácia dos antitussígenos no controle da tosse crônica em adultos.

**Métodos:** foi realizada uma revisão sistemática por meio de busca de estudos científicos publicados até maio de 2008 nos bancos de dados MEDLINE (via *Pubmed*), LILACS e Cochrane Library (via *Bireme*). A estratégia de busca foi traçada cruzando-se os seguintes termos MeSH: “*Antitussive Agents*”, “*Chronic suppressant*”, “*Cough*”, “*Chronic cough*”, “*Randomized Controlled Trial*”. Os artigos pertinentes publicados foram analisados de forma independente por dois investigadores empregando-se o índice de *Jadad*. As discordâncias foram decididas por consenso com um terceiro investigador. Foram incluídos os estudos que obtiveram pelo menos três pontos pelo índice de *Jadad*.

**Resultados:** não foi encontrada outra revisão sistemática avaliando a evidência científica da eficácia dos antitussígenos na tosse crônica em adultos. Os seis estudos clínicos que foram incluídos nessa revisão obtiveram em média 3,26 pontos no índice de *Jadad*. Foram identificados 7 fármacos que reduziram a freqüência e/ou gravidade da tosse: lidocaína, codeína, epinastina, terbutalina, levodropropizina, moguisteína e montelucaste. Contudo, todos os estudos apresentaram limitações metodológicas. Dentre as possíveis limitações identificadas nos trabalhos analisados cabe destacar a heterogeneidade das causas da tosse, a falta de critérios de definição de tosse crônica, a variabilidade nos métodos de quantificação da tosse, número pequeno de participantes e o tempo reduzido de acompanhamento dos estudos.

**Conclusão:** os ensaios clínicos encontrados mostram eficácia dos antitussígenos no controle da tosse crônica, entretanto, há a necessidade de mais estudos randomizados e de boa qualidade, com número maior de participantes, para confirmar essa observação.

**Palavras-chave:** revisão sistemática, tosse crônica, antitussígeno.

## INTRODUÇÃO

A tosse é um reflexo protetor normal, essencial para a depuração de secreções e substâncias inaladas do trato respiratório. Os nervos aferentes ou sensoriais podem ser estimulados pela presença de muco e por processos inflamatórios, mecânicos (procedimentos endoscópicos, inserção de cateter) e irritantes (fumaça de cigarro, amônia), desencadeando o reflexo da tosse (SIMPSON & AMIN, 2006; CHUNG, 2007). Quando o fator estimulante permanece, a tosse torna-se crônica e seu mecanismo um “ciclo vicioso”, visto que a própria tosse pode induzir irritação / inflamação na mucosa das vias aéreas superiores, estimulando também o reflexo da tosse (CHUNG, 2007). Deste modo, a tosse persistente configura um problema sério de saúde, levando o paciente a graves morbidades físicas e psicológicas, reduzindo significativamente a sua qualidade de vida.

A tosse crônica é uma das complicações mais comuns da prática clínica e pode ser definida como tosse persistente por mais que oito semanas (MORICE e cols, 2006). Seu controle geralmente está relacionado com o tratamento da doença de base subjacente. Porém, há pacientes em que a tosse não cessa com o controle da causa ou a mesma é idiopática. Nesses casos, o uso de antitussígenos pode ser recomendado (MORICE e cols, 2006; PAVORD & CHUNG, 2008).

Este artigo tem como objetivo avaliar a evidência científica disponível da eficácia dos antitussígenos no controle da tosse crônica em adultos por meio de uma revisão sistemática.

## MÉTODOS

Realizou-se uma ampla busca em bases de dados objetivando-se encontrar estudos clínicos randomizados e controlados, como o melhor apoio para evidência científica. As bases de dados consultadas foram: MEDLINE (via *Pubmed*), LILACS e Cochrane Library (via *Bireme*) publicados até maio de 2008. A estratégia de busca foi traçada cruzando-se os seguintes termos MeSH: “*Antitussive Agents*”, “*Cough suppressant*”, “*Cough*”, “*Chronic cough*”, “*Randomized Controlled Trial*”.

Os artigos encontrados foram pré-selecionados pelo título e/ou resumo. Os artigos pertinentes, que preenchiam os critérios de inclusão, foram analisados na íntegra e de forma independente por dois investigadores, empregando-se o índice de *Jadad* (JADAD e cols, 1996). As discordâncias foram decididas por consenso com um terceiro investigador.

### Critérios de Inclusão:

- Estudos realizados em pessoas maiores de 18 anos de idade.
- Ensaio clínico randomizado, controlado com placebo ou outro antitussígeno.
- Estudos de fase III.
- Os participantes dos estudos deveriam ter tosse crônica.
- Estudos que obtiveram pelo menos três pontos pelo índice de *Jadad*.
- Dentre os desfechos analisados deveriam estar a cessação ou diminuição da tosse.
- Estudos que avaliaram a qualidade de vida também foram considerados.

Critérios de Exclusão:

- Estudos realizados em pacientes sadios ou sem a presença de tosse (nos quais a tosse foi induzida quimicamente por inalação de alguma substância irritante).
- Estudos em que os participantes possuíam doenças nas quais o uso de antitussígenos não é recomendado (como tuberculose e pneumonia).
- Apenas resumos.
- Artigos não disponíveis em inglês, português ou espanhol.

## RESULTADOS

No total 309 estudos foram encontrados, desses 14 ensaios clínicos preenchem os critérios de inclusão e exclusão. Não foram encontradas revisões sistemáticas avaliando a eficácia dos antitussígenos na tosse crônica. Após a análise da qualidade, 7 foram excluídos (Figura I). Na Tabela I encontra-se a relação dos estudos excluídos.

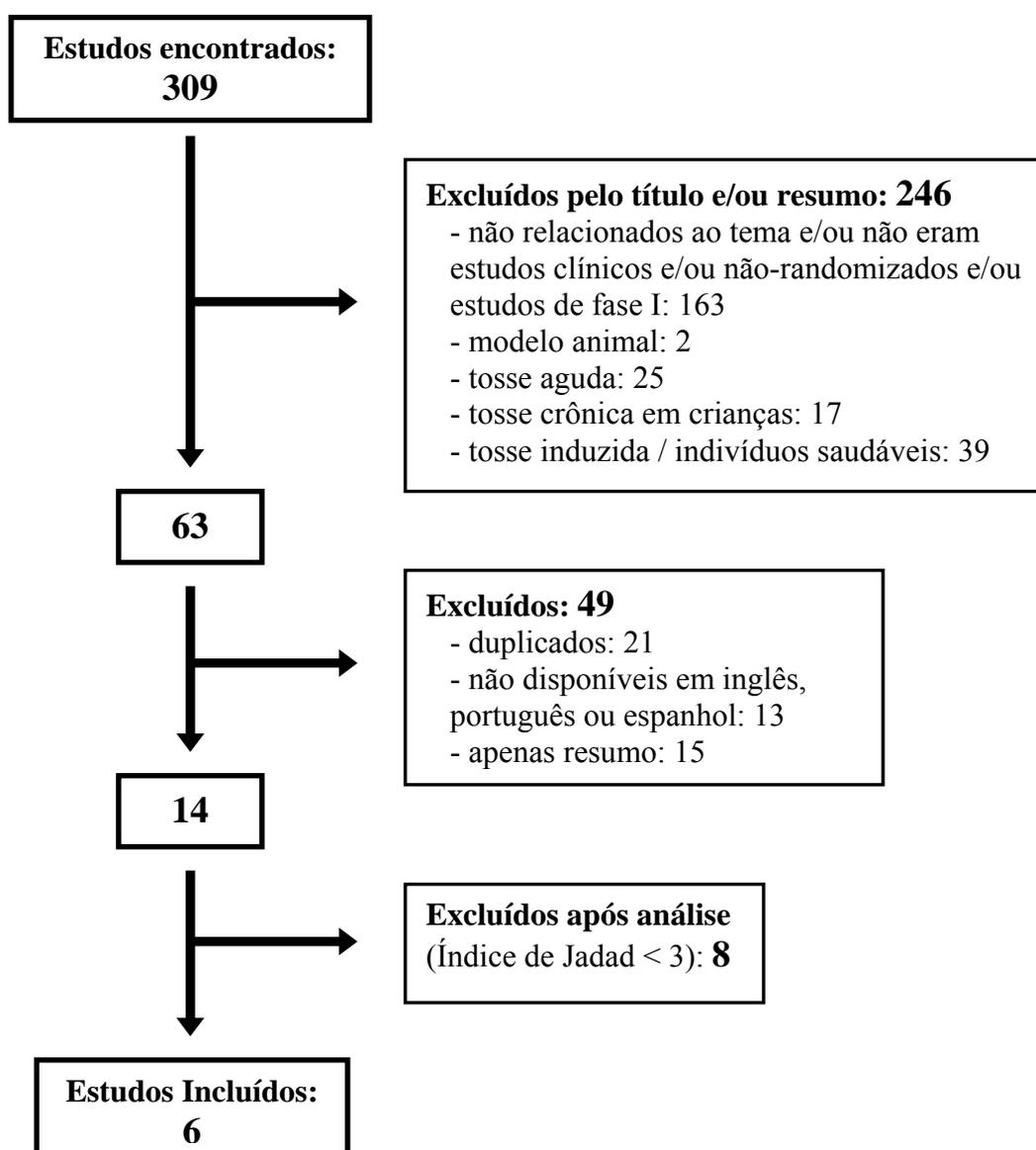
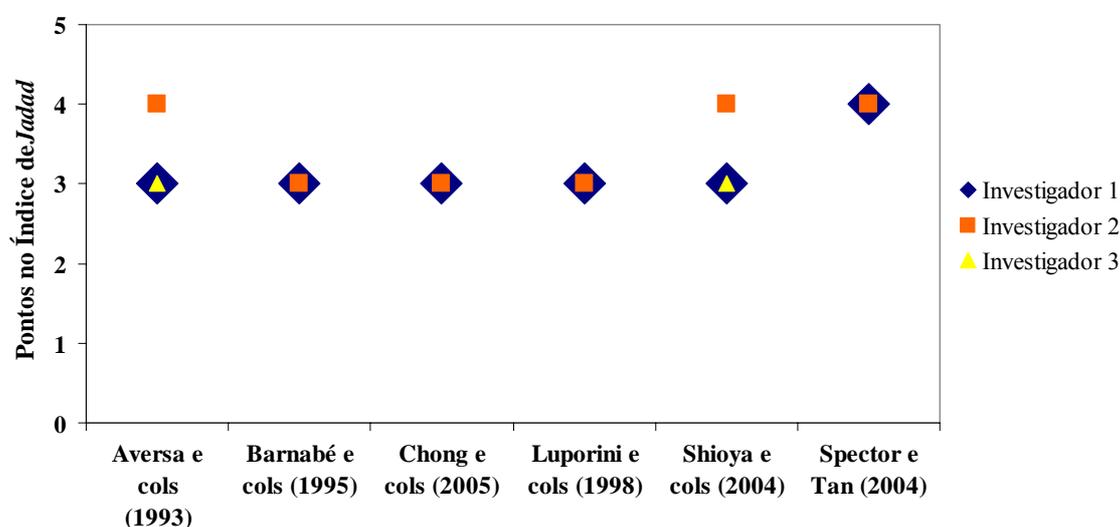


Figura I: Fluxograma da seleção dos artigos

Os 6 estudos incluídos (AVERSA e cols, 1993; BARNABÉ e cols, 1995; CHONG e cols, 2005; LUPORINI e cols, 1998; SHIOYA e cols, 2004; SPECTOR & TAN, 2004) possuem regular/boa qualidade metodológica. Na avaliação da qualidade feita pelos investigadores utilizando o índice de *Jadad* houve discordância em dois estudos (AVERSA e cols, 1993; SHIOYA e cols, 2004), em média, a pontuação obtida de foi 3,26 sendo que nenhum atingiu a pontuação máxima (Gráfico I).

**Gráfico I: Qualidade dos estudos incluídos**



Todos os estudos eram ensaios clínicos randomizados, 3 dos quais foram controlados com placebo e os outros 3, com outro antitussígeno (em 2 foi a codeína e, em 1, a terbutalina). As características gerais dos estudos encontram-se na Tabela II. O método de randomização foi descrito e adequado em 2 estudos (CHONG e cols, 2005; SHIOYA e cols, 2004). Todos os estudos citaram ser duplo-cegos. No entanto, a descrição do mascaramento estava claramente delineada em apenas 2 estudos (SHIOYA e cols, 2004; SPECTOR, 2004) e, no estudo de Chong e cols (2005), o mascaramento não estava claro. Somente em um estudo (SHIOYA e cols, 2004) o sigilo da alocação dos participantes entre os grupos ficou evidente.

Dos estudos analisados, 3 declararam conflitos de interesse (AVERSA e cols, 1993; SHIOYA e cols, 2004; SPECTOR, 2004), desses, 2 tinham algum benefício com a indústria (AVERSA e cols, 1993; SPECTOR, 2004). Dos outros 3 que não havia declaração de conflitos de interesse, 1 citou, na metodologia, que o medicamento e o placebo foram produzidos por um laboratório farmacêutico, e o outro mencionou ter utilizado as apresentações comerciais dos 2 medicamentos objetos do estudo.

O número de participantes incluídos variou de 14 a 140, eram de ambos os sexos e maiores de 18 anos de idade. O grupo experimental e o controle possuíam características semelhantes entre si, exceto no estudo de Barnabé e cols (1995), em que o grupo tratado com moguisteína possuía maior proporção de fumantes e os pacientes tinham maior frequência diária de tosse basal comparado aos grupos controles (codeína 15mg e codeína 30mg).

No estudo de Chong e cols (2005) e no de Spector e Tan (2004), o acompanhamento foi completo, ou seja, nenhum paciente abandonou o tratamento e não houve violação de protocolo. Aversa e cols (1993), Barnabé e cols (1995) e Luporini e cols (1998), citaram perda de seguimento, mas apenas os dois primeiros fizeram análise dos resultados por Intenção de Tratar. Shioya e colaboradores (2004) não descreveram as perdas.

A tosse crônica foi decorrente de diversas etiologias como DPOC, câncer de pulmão, bronquite eosinofílica, asma e fibrose pulmonar. Alguns estudos também incluíram pacientes com tosse idiopática. Apesar dos artigos citarem que os participantes incluídos tinham tosse crônica, apenas 1 a classificou adequadamente como tosse persistente por mais de 8 semanas (SHIOYA e cols, 2004). Quanto à duração da tosse nos critérios de inclusão dos pacientes, ela não foi semelhante nos

estudos, variou de 7 dias (AVERSA e cols, 1993) a mais de 8 semanas (SHIOYA e cols, 2004). Em 3 artigos não foi citada a duração da tosse.

**Tabela I: Estudos Excluídos pela análise da qualidade**

Estudo	Intervenção	Índice de <i>Jadad</i>
Catena e Daffonchio (1997)	Levodropropizina vs dextrometorfano	0,5*
Edwards e cols (1977)	Folcodina vs folcodina + deniltoxamina vs placebo	1,6*
Gastpar e cols (1984)	Glaucina	0
Matthys e cols (1983)	Dextrometorfano vs codeína vs placebo	2
Moroni e cols (1996)	Cromoglicato sódio inalado vs placebo	1,5*
Parvez e cols (1996)	Guafenesina vs placebo Bromexina vs placebo	2,6*
Rühle e cols (1984)	Glaucina vs dextrometorfano	1

\* Média dos pontos obtidos, pois neste estudo houve discordância na avaliação dos investigadores

**Tabela II: Características dos Estudos Incluídos**

Estudo	Métodos	Participantes	Tosse	Intervenção	Conflitos de interesse
Aversa e cols (1993)	ECR, duplo-cego, multicêntrico, paralelo	Maiores de 18 anos de idade, com DPOC, câncer de pulmão, fibrose pulmonar e tosse idiopática.  Grupo moguisteína N = 42 Grupo controle N = 45	Seca ou pouco produtiva por pelo menos 7 dias	Moguisteína 200 mg suspensão oral (20 mg/ml) vs placebo.  Tempo de estudo = 4 dias	Declarado (Estudo financiado pela Boehringer Mannheim Italy)
Chong e cols (2005)	ECR, duplo-cego	Maiores de 18 anos de idade, com DPOC, tosse intratável e sinais vitais estáveis, que deram entrada na emergência do hospital por um período de 6 meses no ano de 2003  Grupo lidocaína N = 62 Grupo terbutalina N = 65	Não descrita	Lidocaína inalada vs terbutalina inalada  Dose única	Não declarado
Barnabé e cols (1995)	ECR, duplo-cego, multicêntrico, paralelo	Maiores de 18 anos de idade, com DPOC, câncer de pulmão, fibrose pulmonar e tosse idiopática.  Grupo moguisteína N = 41 Grupo codeína 15 mg N = 39 Grupo codeína 30 mg N = 39	Seca ou pouco produtiva, freqüente, limitando ou não as atividades diárias e o sono	Moguisteína 100 mg vs codeína 15 mg e 30 mg  Tempo de estudo = 2 dias	Não declarado (entretanto, o medicamento e o placebo foram manipulados pelo laboratório Boehringer Mannheim Italy)

Estudo	Métodos	Participantes	Tosse	Intervenção	Conflitos de interesse
Luporini e cols (1998)	ECR, duplo-cego, multicêntrico, paralelo	Maiores de 18 anos de idade, com câncer de pulmão primário ou metastático, uni ou bilateral; pacientes com história de câncer no pulmão que desenvolveram tosse persistente não-produtiva.  Grupo levodropropizina N = 69 Grupo codeína N = 71	Não descrita	Levodropropizina gotas 75 mg/dia vs codeína gotas 10 mg/dia  Tempo de estudo = 7 dias	Não declarado (porém, os medicamentos utilizados foram preparações comerciais dos laboratórios Dompé e Knoll, respectivamente)
Shioya e cols (2004)	ECR, duplo-cego, paralelo	Maiores de 18 anos de idade, com bronquite eosinofílica.  Grupo epinastina N = 10 Grupo controle N = 10	Persistente por mais de 8 semanas, sem presença de sibilo ou dispnéia	Epinastina 20 mg/dia vs placebo  Tempo de estudo = 4 semanas	Declarado (não há conflitos de interesse)
Spector e Tan (2004)	ECR, duplo-cego, paralelo	Maiores de 18 anos de idade, com tosse crônica variante na asma brônquica.  Grupo montelucaste N = 8 Grupo controle N = 6	Por pelo menos 4 semanas, com mínima ou nenhuma dispnéia ou sibilo	Montelucaste 10 mg/dia vs placebo.  Tempo de estudo = 4 semanas	Declarado (Os autores do estudo fazem parte de um grupo médico de asma e alergia, financiado pela Merck & Co Inc)

Os métodos utilizados para a avaliação da tosse foram diferentes em cada estudo. A frequência da tosse em geral foi avaliada por gravação e/ou por contagem manual do número de tosse por um determinado intervalo de tempo. Já a gravidade da tosse foi avaliada por escala visual. Foram estudados 7 fármacos: lidocaína, codeína, epinastina, terbutalina, levodropropizina, moguisteína e montelucaste. Todos reduziram a frequência (Tabela III) ou a gravidade da tosse (Tabela IV).

Aversa e colaboradores (1993) compararam a moguisteína 200 mg com placebo em pacientes com DPOC, câncer no trato respiratório, fibrose pulmonar e tosse de etiologia desconhecida. A frequência da tosse foi avaliada por contagem manual do número de tosse pelo próprio participante durante 2h por dia. Ao final dos 4 dias de estudo, houve uma redução média de 42% (121 – 64) do número de tosse basal no grupo da moguisteína. No grupo placebo, a redução foi de 14% (108 - 87). Essa diferença foi significativamente favorável a moguisteína  $p=0,028$ .

A moguisteína 100 mg e a codeína 15 mg e 30 mg foram igualmente eficazes na redução da tosse no estudo realizado por Barnabé e cols (1995). O estudo foi conduzido em pacientes com DPOC, câncer de pulmão, fibrose pulmonar e tosse de etiologia desconhecida por 2 dias. A frequência da tosse diária, avaliada por contagem manual pelo próprio paciente, diminuiu em 21% (moguisteína), 28% (codeína 15mg) e 29% (codeína 30mg) da basal. Enquanto a frequência da tosse noturna, avaliada por gravação em fita cassete, diminuiu em 33% (moguisteína), 46% (codeína 15mg) e 53% (codeína 30mg) da basal. Esse estudo também avaliou a frequência da tosse por uma escala visual análoga variando de 0 a 100 mm, mas, não há descrição dos valores basais e finais obtidos nessa escala. Os autores apenas citam que, após os tratamentos, houve uma redução nos valores obtidos na escala visual para ambos os grupos, sem aparente diferença entre eles. Não houve tratamento estatístico nos resultados encontrados. Além

disso, nesse estudo há também uma avaliação feita pelo investigador por meio de uma escala da gravidade da tosse (no entanto, não há maiores explicações sobre essa escala, como valores mínimo e máximo e critérios para atribuição dos valores). Ao final do estudo, a gravidade da tosse diminuiu em 80% dos pacientes no grupo da moguisteína e em 77% dos pacientes em ambos os grupos da codeína.

O estudo de Chong e colaboradores (2005) foi desenhado para avaliar a eficácia da lidocaína inalada comparado à terbutalina inalada após dose única em pacientes com tosse intratável na DPOC. A gravidade da tosse foi avaliada antes e 1 h depois da inalação por uma escala análoga visual (variando de 1 a 10). Houve redução significativa ( $p < 0,01$ ) da tosse após o uso de ambos os medicamentos (antes: 8, depois: 3). Não houve diferença significativa entre os grupos.

A levodropropizina 75 mg/dia e a codeína 10 mg/dia foram igualmente eficazes em diminuir a gravidade da tosse em pacientes com câncer de pulmão no estudo de Luporini e cols (1998). Esse estudo teve duração de 7 dias. A gravidade da tosse foi avaliada antes do início do estudo (basal) e nos dias 1, 3 e 7 por uma escala análoga visual (variando de 1 a 5) e pelo número de vezes que o paciente acordou durante a noite devido à tosse. Foi observada uma redução significativa ( $p < 0,05$ ) na média de pontos da escala visual em ambos os grupos de 3,8 (basal) a 2,5 (final). O número de despertares noturnos devido à tosse diminuiu significativamente ( $p < 0,05$ ) em ambos os grupos. O número basal foi de 2,7 ( $\pm 1,9$ ) no grupo da levodropropizina e 2,5 ( $\pm 1,3$ ) no grupo da codeína e, ao final do estudo, foi de 1,2 ( $\pm 1,7$ ) e 0,6 ( $\pm 1,1$ ), respectivamente, sem haver uma diferença significativa entre os grupos.

Epinastina 20 mg/dia foi comparada ao placebo no estudo de Shioya e cols (2004) realizado em pacientes com bronquite eosinofílica. Esse estudo durou 4 semanas e a epinastina diminuiu a gravidade da tosse, avaliada por uma escala análoga

visual (variando de 0 a 4) de 6/6 h por dia. A média de pontos semanal da gravidade da tosse basal do grupo que recebeu epinastina foi de 35,3 ( $\pm 8,7$ ) e reduziu para 14 ( $\pm 4,8$ ) ao final do estudo ( $p < 0,01$ ). Enquanto que no grupo placebo não houve redução significativa na gravidade da tosse comparada à basal.

Spector e Tan (2004) realizaram um estudo que comparou montelucaste 10 mg/dia com placebo, durante 4 semanas, em pacientes com tosse crônica variante na asma brônquica. Nesse estudo, a frequência da tosse foi avaliada por gravação por 10 h/dia durante 2 dias na semana. A diferença média entre a frequência da tosse final e basal foi maior no grupo tratado (75,7%) do que no grupo placebo (20,7%),  $p < 0,01$ . Além disso, foi também avaliada a gravidade da tosse de dia e de noite, por uma escala análoga visual (variando de 0 a 5 para cada período, totalizando 10 pontos), nesse parâmetro o montelucaste também se mostrou eficaz em comparação ao placebo. A diminuição média na escala visual foi de 3 pontos no grupo do montelucaste enquanto que no grupo placebo a redução foi de 1 ponto ( $p < 0,001$ ).

**Tabela III: Resultado – Frequência da tosse**

Estudo	Método de contagem do número de tosse	Intervenção	Resultado	P
Aversa e cols (1993)	Contagem manual pelo próprio participante durante 2 h/dia	Moguisteína	↓ 42%	0,028*
		Placebo	↓ 14%	
Barnabé e cols (1995)	Contagem manual pelo próprio participante (durante o dia)	Moguisteína	↓ 21%	NS
		Codeína 15 mg	↓ 28%	
		Codeína 30 mg	↓ 29%	
	Gravação em fita cassete (durante a noite)	Moguisteína	↓ 33%	NS
		Codeína 15 mg	↓ 46%	
		Codeína 30 mg	↓ 53%	
Spector e Tan (2004)	Gravação em fita cassete por 10 hs/dia, 2 x/semana	Montelucaste	↓ 75,7%	< 0,01*
		Placebo	↓ 20,7%	

\* significância estatística entre os grupos, em favor do medicamento

NS: não significativo

**Tabela IV: Resultado – Gravidade da tosse**

Estudo	Método de avaliação	Intervenção	Resultado	P
Chong e cols (2005)	Escala análoga visual, variando de 1 a 10 (antes e 1 h depois da inalação)	Lidocaína inalada	↓ 5	< 0,01
		Terbutalina inalada	↓ 5	< 0,01
Luporini e cols (1998)	Escala análoga visual, variando de 1 a 5	Levodropropizina	↓ 1,3	< 0,05
		Codeína	↓ 1,3	< 0,05
	Nº de vezes que o paciente acordou durante a noite devido a tosse	Levodropropizina	↓ 1,5	< 0,05
		Codeína	↓ 1,9	< 0,05
Shioya e cols (2004)	Escala análoga visual, variando de 0 a 4 (avaliação feita de 6/6 hs)	Epinastina	↓ 21	< 0,01
		Placebo	NS	NS
Spector e Tan (2004)	Escala análoga visual, variando de 0 a 5 (avaliação feita de dia e de noite)	Montelucaste	↓ 5,4	< 0,01*
		Placebo	↓ 1,6	

\* significância estatística entre os grupos, em favor do montelucaste

NS: não significativo

## DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática visou avaliar a evidência científica disponível da eficácia dos antitussígenos no controle da tosse crônica em adultos. Poucos estudos válidos para responder a pergunta dessa revisão foram encontrados. Os ensaios clínicos possuíam qualidade metodológica regular/boa e resultados pouco precisos. Notou-se uma heterogeneidade importante entre os grupos no que diz respeito à metodologia, assim como nas características da população, diversidade de enfermidades causadoras de tosse e método de avaliação dela. Além disso, somente dois estudos foram realizados com o mesmo medicamento experimental (moguisteína), sendo que em um deles o grupo controle foi placebo e no outro a codeína em duas diferentes doses. Essa heterogeneidade pode ter ocorrido em virtude da falta de especificidade da pergunta formulada.

Os medicamentos estudados se mostraram mais eficazes em diminuir a gravidade e/ou frequência da tosse quando comparados ao placebo. No entanto, nos estudos nos quais os grupos controle foi outro antitussígeno, o tratamento experimental não demonstrou superioridade, ambos reduziram a tosse.

Embora o desfecho primário e o objetivo dos ensaios clínicos incluídos tenham sido o controle da tosse, nem todos os medicamentos, objetos dos estudos, são antitussígenos propriamente ditos e exerceram esse efeito por agir no curso da doença de base. A epinastina é um anti-histamínico e controlou a tosse em pacientes com bronquite eosinofílica. O montelucaste é um inibidor de leucotrieno que foi eficaz em pacientes com tosse crônica variante na asma brônquica. Já a lidocaína, um anestésico local, diminuiu a tosse em pacientes com DPOC. Assim, esses fármacos devem ser considerados apenas para essas indicações particulares, pois podem não ter atividade antitussígena na tosse crônica de diferente etiologia.

Segundo as II Diretrizes Brasileiras no manejo da tosse crônica (2006) os antitussígenos mais utilizados são a codeína e o dextrometorfano (BOLSER, 2006; SMITH e cols, 2006). Talvez essa seja uma explicação da utilização desses medicamentos como padrão de comparação em diversos estudos clínicos. Entretanto, os ensaios clínicos publicados avaliando esses medicamentos não preencheram os critérios de inclusão desta revisão.

Os resultados mostram que os medicamentos apenas diminuem a gravidade/freqüência da tosse, não a eliminando completamente. Apesar da gravidade da tosse ser determinante na qualidade de vida do paciente, nenhum estudo se preocupou com a percepção do paciente quanto ao seu bem-estar. Assim entendemos que maior atenção deveria ser dada às preferências do paciente.

Diante dos resultados dessa revisão, a discussão da evidência de eficácia dos antitussígenos continua aberta, tendo em vista que apenas um estudo foi encontrado avaliando cada medicamento. Soma-se ainda a variedade de problemas metodológicos, como a falta de critérios de definição de tosse crônica, a presença de expectoração em alguns participantes (o que poderia indicar um inadequado tratamento da doença de base), o número pequeno de participantes em cada estudo e o curto tempo de seguimento. Além disso, a segurança do uso crônico desses medicamentos não pode ser inferida pelos resultados dos estudos devido ao curto tempo de seguimento.

Alguns fatores limitantes podem interferir na interpretação dos dados dessa revisão, como a exclusão de alguns artigos pela falta de acesso ao estudo completo e a inclusão de apenas estudos na língua inglesa, portuguesa ou espanhola. Além disso, esta revisão foi baseada em trabalhos publicados e nenhum dado individual dos participantes foi solicitado. Contudo, apesar da possibilidade do viés de publicação, é pouco provável

que exista um ensaio clínico randomizado não publicado e de qualidade adequada que possa alterar os resultados dos nossos achados.

É importante lembrar que a tosse não deve ser tratada primariamente como uma doença e sim como um sinal, ao passo que os antitussígenos apenas são recomendados como última opção terapêutica, após a tentativa de tratamento da doença de base (*II Diretrizes Brasileiras no manejo da tosse crônica*, 2006; PRATTER, 2006). O uso de antitussígenos está indicado para o tratamento da tosse crônica quando o tratamento da doença de base associada não é suficiente para controlá-la, ou quando sua etiologia é desconhecida. Entretanto, o nível de evidência disponível sobre a eficácia dessa classe farmacológica é fraca.

Novos antitussígenos estão sendo estudados em modelos animais (McLeod e cols, 2001; Bolser e cols, 2001) e alguns relatos de casos publicados podem indicar potenciais medicamentos com ação antitussígena, como o baclofeno (DICPINIGAITIS & RAUF, 1998), antidepressivos tricíclicos (BASTIAN e cols, 2006) e gabapentina (MINTIZ, 2006). Espera-se que a eficácia desses medicamentos possa ser testada em ensaios clínicos de boa qualidade, utilizando métodos validados tanto para medida da frequência/gravidade da tosse crônica quanto para avaliação da qualidade de vida, além de conduzidos em pacientes sintomáticos.

Esta foi a primeira revisão sistemática avaliando a evidência científica da eficácia dos antitussígenos em adultos. Nos estudos incluídos foram identificados 7 fármacos que reduziram a frequência ou a gravidade da tosse. No entanto, os estudos apresentavam problemas metodológicos. Dessa forma, observa-se a necessidade de que sejam desenvolvidos ensaios clínicos randomizados, controlados que demonstrem a eficácia dos antitussígenos no controle da tosse crônica em adultos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

II Diretrizes Brasileiras no Manejo da Tosse Crônica. *J Bras Pneumol*. 2006;32: S 403-S 446

AVERSA C, CAZZOLA M, CLINI V, Dal NEGRO R, MAIORANO V, TANA F, ALEGRA L. Clinical trial of the efficacy and safety of moguisteine in patients with cough associated with chronic respiratory diseases. *Drugs Exp Clin Res*. 1993;19:273-279.

BARNABÉ R, BERNI F, CLINI V, PIRRELLI M, PISANI CERETTI A, ROBUSCHI M, e cols. The efficacy and safety of moguisteine in comparison with codeine phosphate in patients with chronic cough. *Monaldi Arch Chest Dis*. 1995;50:93-97

BASTIAN RW, VAIDYA AM, DELSUPEHE KG. Sensory neuropathic cough: a common and treatable cause of chronic cough. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;135:17-21.

BOLSER DC, McLEOD RL, TULSHIAN DB, HEY JA. Antitussive action of nociceptin in the cat. *Eur J Pharmacol*. 2001;430:107-111.

BOLSER DC. Current and future centrally acting antitussives. *Respir Physiol Neurobiol*. 2006;152:349-355

CATENA E, DAFFONCHIO L. Efficacy and tolerability of levodropropizine in adult patients with non-productive cough. Comparison with dextromethorphan. *Pulm Pharmacol Ther*. 1997;10:89-96

CHONG CF, CHEN CC, MA HP, WU YC, CHEN YC, WANG TL. Comparison of lidocaine and bronchodilator inhalation treatments for cough suppression in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Emerg Med J*. 2005;22:429-432

CHUNG KF. Chronic cough: future directions in chronic cough: mechanisms and antitussives. *Chron Respir Dis*. 2007;4:159-165

DICPINIGAITIS PV, RAUF K. Treatment of chronic, refractory cough with baclofen. *Respiration*. 1998;65:86-88.

EDWARDS GF, LEWIS HE, STAFFORD D. The effect of pholcodine with and without an antihistamine on cough and expectoration. *Br J Dis Chest*. 1977;71:245-252

GASTPAR H, CRISCUOLO D, DIETERICH HA. Efficacy and tolerability of glaucine as an antitussive agent. *Curr Med Res Opin*. 1984;9:21-27

JADAD AR, MOORE RA, CARROLL D, JENKINSON C, REYNOLDS DJ, GAVAGHAN DJ, McQUAY HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17:1-12.

- LUPORINI G, BARNI S, MARCHI E, DAFFONCHIO L. Efficacy and safety of levodropropizine and dihydrocodeine on nonproductive cough in primary and metastatic lung cancer. *Eur Respir J*. 1998;12:97-101
- MATTHYS H, BLEICHER B, BLEICHER U. Dextromethorphan and codeine: objective assessment of antitussive activity in patients with chronic cough. *J Int Med Res*. 1983;11:92-100
- McLEOD RL, PARRA LE, MUTTER JC, ERICKSON CH, CAREY GJ, TULSHIAN DB *et cols*. Nociceptin inhibits cough in the guinea-pig by activation of ORL(1) receptors. *Br J Pharmacol*. 2001;132:1175-1178.
- MINTZ S, LEE JK. Gabapentin in the treatment of intractable idiopathic chronic cough: case reports. *Am J Med*. 2006;119:e13-e15.
- MORICE AH, McGARVEY L, PAVORD I; British Thoracic Society Cough Guideline Group. Recommendations for the management of cough in adults. *Thorax*. 2006;61:i1-i24.
- MORONI M, PORTA C, GUALTIERI G, NASTASI G, TINELLI C. Inhaled sodium cromoglycate to treat cough in advanced lung cancer patients. *Br J Cancer*. 1996;74:309-311
- PARVEZ L, VAIDYA M, SAKHARDANDE A, SUBBURAJ S, RAJAGOPALAN TG. Evaluation of antitussive agents in man. *Pulm Pharmacol*. 1996;9:299-308
- PAVORD ID, CHUNG KF. Management of chronic cough. *Lancet*. 2008;371:1375-1384
- PRATTER MR, BRIGHTLING CE, BOULET LP, IRWIN RS. An empiric integrative approach to the management of cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129:222s-231s
- RÜHLE KH, CRISCUOLO D, DIETERICH HA, KÖHLER D, RIEDEL G. Objective evaluation of dextromethorphan and glaucine as antitussive agents. *Br J Clin Pharmacol*. 1984;17:521-524
- SHIOYA T, SATAKE M, KAGAYA M, SANO MA, WATANABE A, FUKUI S, SASAKI M. Antitussive effects of the H<sub>1</sub>-receptor antagonist epinastine in patients with atopic cough (eosinophilic bronchitis). *Arzneimittelforschung*. 2004;54:207-212
- SIMPSON CB, AMIN MR. Chronic cough: state-of-the-art review. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;134:693-700
- SMITH J, OWEN E, EARIS J, WOODCOCK A. Effect of codeine on objective measurement of cough in chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:831-835
- SPECTOR SL, TAN RA. Effectiveness of montelukast in the treatment of cough variant asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004;93:232-236

## 5 – CONCLUSÕES

- O tramadol foi efetivo no controle da tosse crônica da paciente em questão.
- Não há estudos clínicos disponíveis na literatura avaliando a eficácia do tramadol na tosse.
- Os ensaios clínicos encontrados mostram eficácia dos antitussígenos no controle da tosse crônica, entretanto, há a necessidade de mais estudos randomizados e de boa qualidade, com maior número de participantes, para confirmar essa observação.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRIGNALL K, JAYARAMAN B, BIRRING SS. Quality of life and psychosocial aspects of cough. *Lung*. 2008;186:55-58.

BIRRING SS, MATOS S, PATEL RB, PRUDON B, EVANS DH, PAVORD ID. Cough frequency, cough sensitivity and health status in patients with chronic cough. *Respir Med*. 2006;100:1105-1109.

CHUNG KF. Assessment and measurement of cough: the value of new tools. *Pulm Pharmacol Ther*. 2002;15:267-272.

CHUNG KF. Chronic cough: future directions in chronic cough: mechanisms and antitussives. *Chron Respir Dis*. 2007;4:159-165

DALES RE, LUNAU MA, TIERNEY MG, SCHWEITZER I. Chronic cough responsive to ibuprofen. *Pharmacotherapy*. 1992;12:331-333.

FRENCH CL, IRWIN RS, CURLEY FJ, KRIKORIAN CJ. Impact of chronic cough on quality of life. *Arch Intern Med*. 1998;158:1657-1661.

GIBSON TP. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of analgesia with a focus on tramadol HCL. *Am J Med*. 1996;101:47s-53s.

GOLDENBERG D, MAYSKIY M, MOSSEY C, RUTHAZER R, SCHMID C. A randomized, double-blind crossover trial of fluoxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 1996;39:1852-1859.

GROND S, SABLITZKI A. Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinet*. 2004;43:879-923

GUYATT G, SACKETT D, ADACHI J, ROBERTS R, CHONG J, ROSENBLOOM D, KELLER J. A clinician's guide for conducting randomized trials in individual patients. *CMAJ*. 1988;139:497-503

GUYATT GH, KELLER JL, JAESCHKE R, ROSENBLOOM D, ADACHI JD, NEWHOUSE MT. The N-of-1 randomized controlled trial: clinical usefulness. Our three-year experience. *Ann Intern Med*. 1990;112:293-299.

GUYATT G, JAESCHKE R, MCGINN T. N-of-1 Randomized controlled trials: Therapy and validity. In: Guyatt G., Rennie D.; eds. *Users' Guide to Medical Literature: A Manual for Evidence-Based Clinical Practice*. Chicago: *Am Med Assoc*. 2001:275-290

JAESCHKE R, ADACHI J, GUYATT G, KELLER J, WONG B. Clinical usefulness of amitriptyline in fibromyalgia: the results of 23 N-of-1 randomized controlled trials. *J Rheumatol*. 1991;18:447-451.

JANSEN IH, OLDE-RIKKERT MG, HULSBOS HA, HOEFNAGELS WH. Toward individualized evidence-based medicine: five 'N-of-1' trials of methylphenidate in geriatric patients. *J Am Geriatr Soc*. 2001;49:474-476.

KARNON J, QIZILBASH N. Economic evaluation alongside n-of-1 trials: getting closer to the margin. *Health Econ*. 2001;10:79-82.

KING TE Jr. Clinical advances in the diagnosis and therapy of the interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:268-279.

MAHON J, LAUPACIS A, DONNER A, WOOD T. Randomised study of n of 1 trials versus standard practice. *BMJ*. 1996;312:1069-1074.

MAHON JL, LAUPACIS A, HODDER RV, McKIM DA, PATERSON NA, WOOD TE, DONNER A. Theophylline for irreversible chronic airflow limitation: a randomized study comparing n of 1 trials to standard practice. *Chest*. 1999;115:38-48.

MÉNARD J, SERRURIER D, BAUTIER P, PLOUIN PF, CORVOL P. Crossover design to test antihypertensive drugs with self-recorded blood pressure. *Hypertension*. 1988;11:153-159.

MORICE AH, McGARVEY L, PAVORD I; British Thoracic Society Cough Guideline Group. Recommendations for the management of cough in adults. *Thorax*. 2006;61:i1-i24.

PATEL A, JAESCHKE R, GUYATT GH, KELLER JL, NEWHOUSE MT. Clinical usefulness of N-of-1 randomized controlled trials in patients with nonreversible chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis*. 1991;144:962-964.

PAVORD ID, CHUNG KF. Management of chronic cough. *Lancet*. 2008;371:1375-1384

POPE JE, PRASHKER M, ANDERSON J. The efficacy and cost effectiveness of N of 1 studies with diclofenac compared to standard treatment with nonsteroidal antiinflammatory drugs in osteoarthritis. *J Rheumatol*. 2004;31:140-149.

PRICE JD, GRIMLEY EVANS J. N-of-1 randomized controlled trials ('N-of-1 trials'): singularly useful in geriatric medicine. *Age Ageing*. 2002;31:227-232

RAFFA RB, FRIDERICHS E, REIMANN W, SHANK RP, CODD EE, VAUGHT JL, et al. Complementary and synergistic antinociceptive interaction between the enantiomers of tramadol. *J Pharmacol Exp Ther*. 1993;267:331-340.

ROSCHMANN RA, ROTHENBERG RJ. Pulmonary fibrosis in rheumatoid arthritis. A review of clinical features and therapy. *Semin Arthritis Rheum*. 1987;16:174-185.

SCOTT LJ, PERRY CM. Tramadol: a review of its use in perioperative pain. *Drugs*. 2000;60:139-176.

SIMPSON CB, AMIN MR. Chronic cough: state-of-the-art review. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;134:693-700

TURESSON C, O'FALLON WM, CROWSON CS, GABRIEL SE, MATTESON EL. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:722-727

YOUNG A, KODURI G. Extra-articular manifestations and complications of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007;21:907-927

ZUCKER DR, RUTHAZER R, SCHMID CH, FEUER JM, FISCHER PA, KIEVAL RI, e cols. Lessons Learned Combining N-of-1 Trials to Assess Fibromyalgia Therapies. *J Rheumatol.* 2006;33:2069-2077

## ANEXO A

### CASO CLÍNICO

Mulher, parda, de 55 anos vem sendo acompanhada pelo serviço de reumatologia do HUB desde 1998 quando foi diagnosticada artrite reumatóide, preenchendo critérios do *American College of Rheumatology*<sup>1</sup>: poliartrite cumulativa, simétrica de pequenas e grandes articulações, rigidez matutina > 2h e fator reumatóide positivo. Fez uso de antiinflamatórios não-esteróides, metrotexate, sulfassalazina e corticosteróides para o controle dos sintomas articulares.

Em 1997 iniciou quadro de tosse seca. Em 2002 foi internada com dor torácica bilateral, febre, poliartrite dispnéia aos pequenos esforços e piora da tosse. O diagnóstico presuntivo foi de pneumopatia intersticial (Tomografia Computadorizada de tórax: alteração parenquimatosas compatíveis com pneumonia intersticial e sinais de hipertensão pulmonar), sendo iniciado ciclofosfamida (1g m<sup>2</sup> de SC), IV, em forma de pulso, mensalmente por 24 meses e corticoterapia. Diversos antitussígenos foram utilizados, como codeína, clobutinol e dextrometorfano, sem resultado satisfatório no controle da tosse.

Em 2003 foi diagnosticado fibromialgia e iniciado amitriptilina (25 mg 24/24h). Em outubro de 2004 apresentou fratura espontânea de costelas, devido a osteoporose. Nessa ocasião iniciou tramadol 50 mg 12/12h para controle da dor, quando observou uma significativa melhora da tosse. Desde então a tosse permaneceu controlada com o uso contínuo desse medicamento, retornando quando o mesmo era suspenso.

Em novembro de 2005 foi identificado hipertensão pulmonar, com pressão estimada da artéria pulmonar de 62 mmHg. Possui importante limitação funcional, apresentando dessaturação até 88% com o mínimo esforço. Em 2006 realizou polissonografia que foi negativa para síndrome de apnéia-hipopnéia obstrutiva do sono (índice de apnea/hipopnéia: 3,1 eventos/h).

---

<sup>1</sup> Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, e cols. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988;31:315–324.

Resultado de Exames:

TC de tórax: alteração parenquimatosas compatíveis com pneumonia intersticial e sinais de hipertensão pulmonar.

Densitometria óssea (2004) L2-L4: -3,1q

PTH: 46,1

TSH: 3,01

DCE: 98,85 mL/min

Ecocardiograma transtorácico nov/2005:

Pressão Sistólica da Artéria Pulmonar = 62mmHg

Fração de ejeção = 66%

Massa de VE = 145g

Insuficiência tricúspide leve, hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo leve, hipertensão pulmonar moderada a severa.

Teste de caminhada de 6 minutos: dessaturação de 96% até 88%.

Polissonografia 01/06/06: apnéia / hipopnéia: 3,1 eventos /hora.

Prova de função pulmonar, 23/11/2005:

Espirometria		% do previsto
CVF (L)	1,39	53
VEF <sub>1</sub> (L)	1,10	50
VEF <sub>1</sub> /CVF (%)	79	
DCO (mL/mmHg/min)	9,1	44

Antecedentes:

- G5 P4 C0 A1, laqueadura tubária.
- Escoliose.
- Hérnia de hiato (?).
- Constipação crônica e Doença hemorroidária grau II → operada (ligadura elástica) em abril de 2003.

Revisão de sistemas:

1. Hipertensão arterial primária há 9 anos, controlada com amlodipina 10mg 24/24h e hidroclorotiazida 25mg 24/24h.
2. Artrite Reumatóide. Utiliza leflunomide 20mg 24/24h, ciclobenzaprina 10mg 24/24h, naproxeno 500mg (nos casos de dor) e prednisona 5mg (em desmame).
3. Osteoporose, fratura espontânea de costela e T8 e T12. Em uso de risedronato de sódio 35mg administrado 1 vez por semana, calcitrol 1,5g/d.
4. Pneumopatia Intersticial.
5. Hipertensão pulmonar.
6. Tosse crônica, controlada com tramadol 50 mg 12/12h.
7. Fibromialgia, tratada com amitriptilina 24/24h.
8. Constipação intestinal.
9. Hérnia de hiato (?), em uso de omeprazol 20mg 24/24h.

Obs.: A paciente refere desconforto gastrointestinal e náuseas frequentes, motivo pelo qual utiliza dimenidrinato.

## ANEXO B



Universidade de Brasília  
Faculdade de Medicina  
Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos

Campus Universitário, Asa Norte – CEP 70910-9000 – Brasília, DF - Tel.: (061) 3307-2520 / 3273-4069

### ANÁLISE DE PROJETO DE PESQUISA

Registro de projeto: CEP-FM 072/2006

Título: "Estudo N-de-1 para avaliar a eficácia do tramadol no controle de tosse crônica."

Pesquisador responsável: Leopoldo Luiz dos Santos Neto

Documentos analisados: Folha de rosto, carta de encaminhamento, declaração de Responsabilidade, protocolo de pesquisa, termo de consentimento livre e esclarecido, cronograma, bibliografia pertinente e currículo(s) de pesquisador(es)

Data de entrada: 30/10/2006

Proposição do(a) relator(a)

( x ) Aprovação

( ) Não aprovação

Data da primeira análise pelo CEP-FM/UnB: 28/11/2006

Data do parecer final do projeto pelo CEP-FM/UnB: 29/11/2006

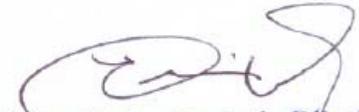
### PARECER

Com base na Resolução CNS/MS Nº 196/96, que regulamenta a matéria, a Coordenação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília decidiu **APROVAR** *ad referendum*, conforme parecer do(a) relator(a), o projeto de pesquisa acima especificado, quanto aos seus aspectos éticos.

1 – Modificações no protocolo devem ser submetidas ao CEP, assim como a notificação imediata de eventos adversos graves;

2 – O(s) pesquisador(es) deve(m) apresentar relatórios periódicos do andamento da pesquisa ao CEP-FM.

Brasília, 01 de dezembro de 2006.

  
Profa. Elaine Maria de Oliveira Alves  
Coord. do Comitê de Ética em Pesquisa  
Faculdade de Medicina - UnB

## ANEXO C

**Priscila Gebrim Louly**

---

**De:** ELS-BRW ClinTher [ClinTher@Elsevier.com]  
**Enviado em:** segunda-feira, 10 de novembro de 2008 18:52  
**Para:** Priscila Gebrim Louly  
**Assunto:** RE: Manuscript File Attachments

Your manuscript has been received. A formal acknowledgment letter will be sent in 3 weeks.

Regards,

Kristen Lewis

**Kristen Lewis**

Associate Manager, Manuscript Production  
*Clinical Therapeutics, Current Therapeutic Research,  
The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy, and  
Gender Medicine*  
Phone: 908-547-2075  
Fax: 908-547-2084  
800-724-1981  
[k.lewis@elsevier.com](mailto:k.lewis@elsevier.com)

---

**From:** Priscila Gebrim Louly [mailto:priscila.louly@saude.gov.br]  
**Sent:** Monday, November 10, 2008 6:11 AM  
**To:** ELS-BRW ClinTher  
**Subject:** Manuscript File Attachments

Thanking you,

**Priscila Gebrim Louly**