



## Decifração dos transtornos diários da tosse: a função do ambroxol na recuperação do doente e na qualidade de vida

Heidemarie Graeter, Lara Jagwanth e Anne-Laure Tardy

O ambroxol é um agente mucoativo que tem sido amplamente usado para tratar doenças respiratórias agudas e crónicas associadas a uma perturbação da formação e do transporte do muco. Dados mais recentes demonstraram que as tosse aguda e crónica têm também um impacto negativo significativo no quotidiano de adultos e crianças. Este artigo avalia o impacto do ambroxol na rapidez de recuperação da tosse e na qualidade de vida, alinhando critérios de avaliação com as expectativas dos doentes relativamente a soluções de automedicação.

### Dados em condições reais para avaliar o peso da tosse na qualidade de vida dos doentes

Num estudo prospetivo transversal, participaram 101 doentes ingleses com uma idade média de  $54,9 \pm 15,2$  anos e tosse crónica [1]. O principal objetivo era avaliar o impacto da tosse crónica em resultados comunicados por doentes através de quatro métodos validados. O EuroQoL 5 dimension, 5 level (EQ-5D-5L) avaliou a perspetiva do doente relativamente a mobilidade, autocuidado, atividades habituais, dor/ desconforto e ansiedade/depressão. A EQ-5D-VAS (Visual Analogue Scale) é uma escala de 0 a 100 em que se pede aos doentes que indiquem o seu estado geral de saúde. O Leicester Cough Questionnaire (LCQ) avaliou o impacto da tosse na qualidade de vida, e a Work Productivity and Activity Impairment Scale (WPAI) visou os resultados relacionados com a produtividade e a atividade do doente. Na população estudada, a pontuação geral do EQ-5D e a média do EQ-5D VAS foram de 0,7 e 68,3 em comparação com uma pontuação de 0,8 e 81,7 na população geral do Reino Unido na faixa etária 55 - 64 anos, consistente com a idade média neste estudo. Nomeadamente, os itens individuais de LCQ com o peso mais alto comunicados incluíram fatores psicológicos (embaraço; frustração; saturação; preocupações com a opinião alheia) e fatores sociais (irritante para o parceiro, a família e os amigos; conversas interrompidas; interfere no geral com a alegria de viver). Relativamente à parte física, a maioria dos inquiridos mencionou que os ataques de tosse frequentes, o sono interrompido e a produção de expectoração os perturbava, pelo menos, algumas vezes. O WPAI revelou que a percentagem de trabalho não realizado (absentismo)

devido à tosse crónica dos participantes era de 4,5% ( $\pm 14,5$ ), e que a percentagem de perda de capacidade no trabalho (presentismo) devido à tosse crónica dos participantes era de 27,6% ( $\pm 23,6$ ). A perda total de produtividade no trabalho devido à tosse crónica era de 30,3% ( $\pm 24,5$ ). Os doentes esperam um tratamento da tosse para prevenir o agravamento da tosse (51%), para melhor a qualidade do sono (49%) e para melhorar mais rapidamente os sintomas da tosse (49%).

### O ambroxol encurta a duração da tosse, torna-a menos grave e promove a qualidade de vida dos doentes

O ambroxol é recomendado na diretriz da Sociedade Alemã de Pneumologia e Medicina Respiratória para o diagnóstico e o tratamento de doentes adultos com tosse aguda ou subaguda, reduzindo a sua duração e intensidade [2].

Foi feita uma análise post-hoc de dados não-publicados para avaliar o tempo de recuperação da tosse crónica [3]. O principal objetivo do estudo não-publicado foi avaliar se o aumento de ambroxol para 120 mg/dia melhoraria a bronquite crónica obstrutiva não infetada. Os doentes foram tratados aleatoriamente com 60 mg/dia de ambroxol (N=14), 120 mg/dia de ambroxol (N=13) ou placebo (N=14). O ambroxol até aos 120 mg/dia é recomendado para adultos e crianças a partir dos 12 anos de idade para a terapia das perturbações agudas do trato respiratório e para o tratamento inicial das condições crónicas até 14 dias. O tratamento durava entre 7 e 22 dias (média: 11,6 dias). O tempo de recuperação foi definido como a primeira vez em que ocorre

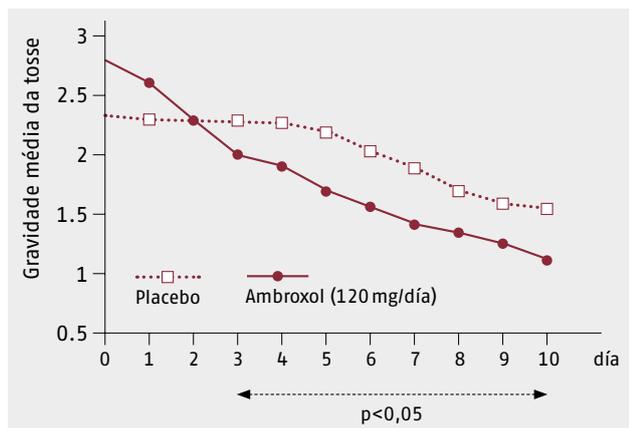


Fig. 1. Variação da gravidade média da tosse avaliada diariamente com um tratamento com ambroxol (120 mg/dia) ou um placebo [adaptado de 4].

0: sem tosse; 3: tosse muito grave, de dia e de noite

uma ausência de tosse e permanece até ao final do estudo. No que respeita a tosse „durante o dia“, 21% e 42% dos doentes tratados com ambroxol 60 mg e 120 mg, respetivamente, tinham uma tosse que durava menos de 12 dias, ao passo que nenhum dos doentes do grupo do placebo recuperou antes dos 12 dias. Os doentes tratados com ambroxol 60 mg e 120 mg têm uma probabilidade 8 (intervalo de confiança 1,28–50,04) a 22 (3,08–157,34) vezes maior de recuperar da tosse „durante o dia“ em comparação com o placebo ( $p=0,0262$  e  $0,0021$ ). O tempo mediano de recuperação foi significativamente mais curto no grupo do ambroxol de dose mais elevada durante o dia ( $p = 0,0014$  em comparação com o placebo). O efeito é mais pronunciado para a tosse durante a noite, em que 54% e 58% dos doentes tratados com ambroxol 60 mg e 120 mg respetivamente recuperaram da tosse antes de 12 dias, em comparação com 9% do grupo do placebo. Os doentes tratados com ambroxol 60 mg e 120 mg têm uma probabilidade 12 (1,58–91,08) a 13 (1,80–101,12) vezes

maior de recuperar da tosse „durante a noite“ em comparação com o grupo do placebo ( $p = 0,0163$  e  $0,0113$ ). Os resultados demonstraram uma redução significativa do tempo mediano de recuperação da tosse durante a noite de cerca de quatro dias para o ambroxol 60 mg e de 120 mg em comparação com o placebo ( $p = 0,0303$ ;  $0,0215$ ). Não foram encontradas diferenças significativas entre ambroxol 60 mg e 120 mg. Sabe-se que o ambroxol é ativo nas duas doses e não se esperava uma grande diferença no tempo de recuperação, dado que o estudo não foi concebido para avaliar principalmente este critério de avaliação, mas a melhoria dos sintomas em geral.

Num estudo de grupo de dupla ocultação, de grupos paralelos, 60 doentes com doença das vias aéreas aguda ou obstrutiva foram tratados com ambroxol (120 mg/dia,  $N=30$ ) ou com um placebo ( $N=30$ ) durante 10 dias. A gravidade média da tosse comunicada pelo doente foi significativamente reduzida depois de três dias de tratamento com ambroxol em comparação com o placebo ( $p < 0,05$ ). Conseguiu-se uma gravidade de tosse de grau 2 (moderada, persistente durante o dia e sem perturbações durante a noite) depois de três dias de tratamento com ambroxol e de mais de seis dias no grupo do placebo (Fig. 1) [4].

Seiscentos e setenta e seis doentes com bronquite aguda participaram num estudo multicêntrico aleatorizado, de dupla ocultação, de grupos paralelos, controlado por placebo [5] e tratado com ambroxol ( $N=163$ ), um antibiótico ( $N=171$ ), um produto fitofarmacêutico ( $N=170$ ) ou placebo ( $N=172$ ) durante duas semanas. Em particular, os doentes receberam 90 mg/dia de ambroxol durante os três primeiros dias e 60 mg nos onze dias seguintes. A taxa de resposta ao tratamento avaliada pelos médicos foi significativamente superior no grupo do ambroxol (89,6%; IC de 95% 83,8–93,8) em comparação com o grupo do placebo (77,3%; IC de 95% 70,3–83,4;  $p < 0,05$ ) passados  $7 \pm 2$  dias. 50% dos doentes não tiveram tosse durante o dia ao fim de 14 dias de tratamento

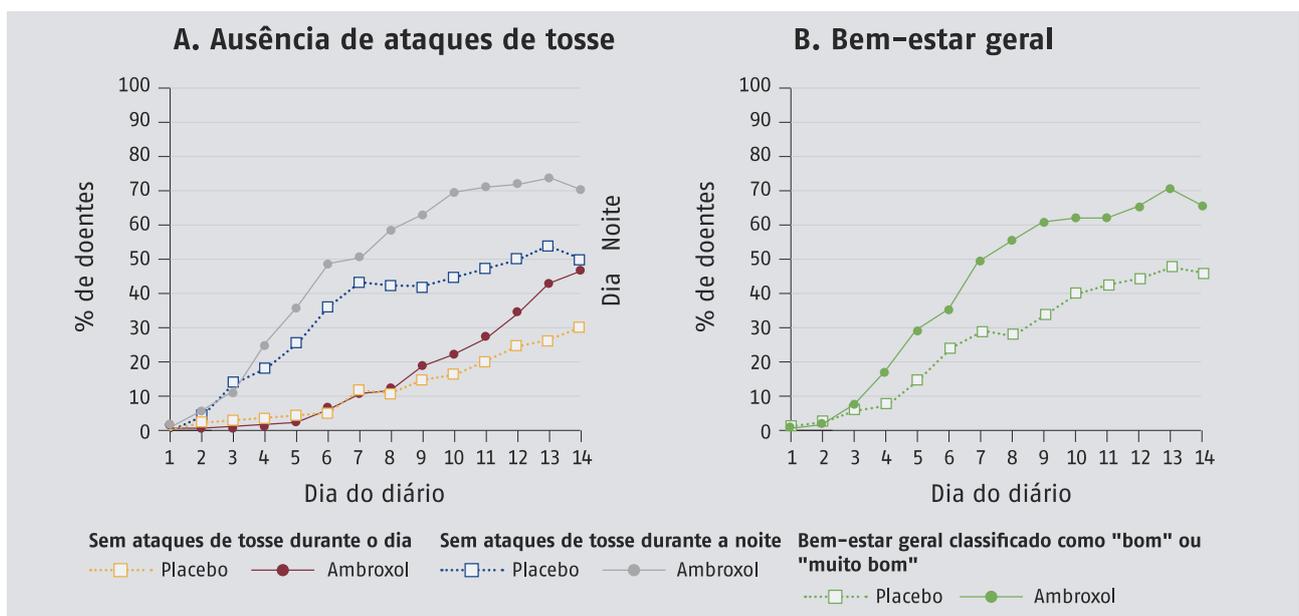


Fig. 2. (A) Percentagem de doentes sem ataques de tosse durante a noite e durante o dia, (B) Percentagem de doentes com uma pontuação de bem-estar mínima de „bom“ durante o tratamento [adaptado de 5].

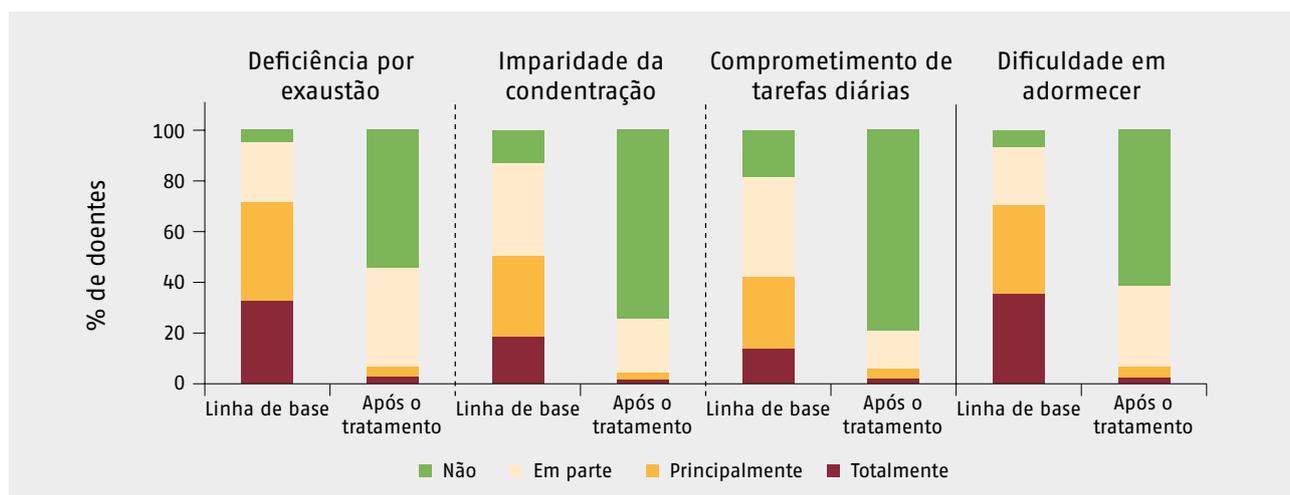


Fig. 3. Dificuldades em adormecer e em realizar as tarefas diárias antes e depois do tratamento com ambroxol (todas as preparações). Os dados são a % de participantes numa categoria [adaptado de 6].

com ambroxol. Este nível de recuperação da tosse nunca foi alcançado no grupo do placebo. 40% dos doentes não tiveram tosse durante a noite depois de cinco dias de tratamento com ambroxol e depois de quase sete dias de tratamento com o placebo. 50% dos doentes não tiveram tosse durante a noite depois de sete dias de tratamento com ambroxol e depois de doze dias de tratamento com o placebo (Fig. 2A). Menos tosse durante a noite é consistente com uma melhor qualidade do sono. O estudo também demonstrou uma melhoria na qualidade de vida relacionada com a doença. 40% dos doentes sentiram-se bem ou muito bem depois de seis a sete dias do tratamento com ambroxol, ao passo que o grupo do placebo não conseguiu um resultado comparável antes de dez dias de tratamento (Fig. 2B).

Novecentos e sessenta e cinco pessoas com infeções agudas do trato respiratório tratadas com ambroxol (cápsulas de libertação prolongada, xarope de adulto, xarope pediátrico ou pastilhas moles) participaram num inquérito com base na farmácia [6]. 60,2% dos doentes iniciaram o tratamento nos dois primeiros dias de tosse, e a duração média do tratamento foi de 4,3 dias ( $\pm 0,9$  dias). O tratamento com qualquer uma das quatro formulações não só melhorou o sintoma de tosse como o impacto geral na qualidade de vida. A percentagem de doentes que não conseguia adormecer ou que conseguia com muita dificuldade desceu dos 70% na linha de base para menos de 20% depois do tratamento. A percentagem de doentes que não se sentiram exaustos, que não tiveram dificuldades de concentração e que não se viram afetados na realização das tarefas diárias aumentou de cerca de 3%, 15% e 20%, respetivamente, na linha de base, para 55%, 75% e 80% depois do tratamento com ambroxol (Fig. 3).

Participaram num ensaio multicêntrico de dupla ocultação, controlado por placebo, doentes com bronquite crónica e foram tratados com ambroxol (75 mg/dia, N=86) ou placebo (N=87) durante 24 meses [7]. A importância pessoal e económica do tratamento refletiu-se numa redução de 32% no número total de dias de incapacidade de trabalhar devido

a bronquite crónica em comparação com o placebo (placebo: 1789 dias, fármaco 1216 dias;  $p < 0,01$ ). Considerando um período de um mês, isto significou uma média de 74,5 dias de trabalho perdidos nos 87 doentes no grupo do placebo em comparação com 50,6 dias para os 86 doentes tratados com ambroxol ( $p < 0,01$ ).

### Conclusão

Dados recentes destacam o peso da tosse na qualidade de vida dos doentes e ilustram as atuais expectativas dos doentes relativamente às vantagens do tratamento. Tendo em conta essas necessidades, foram revistos os dados existentes relativos ao bem conhecido agente mucoativo ambroxol. No geral, estudos demonstraram que o ambroxol encurta a duração da tosse em alguns dias em comparação com o placebo, reduz a gravidade da tosse e melhora a qualidade de vida, especialmente no que se refere a uma melhor qualidade do sono, resultando numa maior capacidade de realização das tarefas diárias no dia seguinte. É de salientar que, embora os dados existentes sejam um bom contributo para os nossos conhecimentos, são necessários estudos mais aprofundados para explorar todas as potenciais vantagens do ambroxol.

### Resumo

Os resultados e as informações comunicados pelos pacientes demonstraram o ónus da tosse no quotidiano e a importância de encontrar tratamentos eficazes. O ambroxol, bem conhecido na automedicação para a tosse aguda e subaguda, vai ao encontro das necessidades dos doentes ao encurtar a duração da tosse, reduzir a sua gravidade e a produção de muco, melhorar a qualidade do sono e recuperar a capacidade de trabalhar e de realizar as tarefas diárias.

## Literatura

1. McGarvey LP, et al. A real world study of cough burden and quality of life of UK patients who have undergone evaluation for chronic cough. *Current Medical Research and Opinion*. 2023;39(12):1717–28. <https://doi.org/10.1080/03007995.2023.2284371>.
2. Kardos P, et al. S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von erwachsenen Patienten mit Husten (2019). AWMF-Register-Nr.: 020-003.
3. Curti PC, Zavattini G. A post hoc analysis on cough symptom of Study U84-0429: Ambroxol (Mucosolvan) in patients with chronic bronchitis (unpublished on file data, 1982).
4. Germouty J, Jirou-Najou JL. Clinical efficacy of ambroxol in the treatment of bronchial stasis. *Clinical trial in 120 patients at two different doses*. *Respiration*. 1987;51(Suppl 1):37–41.
5. Matthys H, et al. Efficacy and tolerability of myrtol standardized in acute bronchitis. A multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group clinical trial vs. cefuroxime and ambroxol. *Arzneimittelforschung*. 2000;50(8):700–11.
6. Kardos P, et al. Characterization of differential patient profiles and therapeutic responses of pharmacy customers for four ambroxol formulations. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2018;19(1):40.
7. Cegla UH. 2-year-long treatment with ambroxol (Mucosolvan®) sustained-release capsules in patients with chronic bronchitis. Results of a double-blind study on 180 patients. *Prax Klin Pneumol*. 1988;42:715–21.

Conflito de interesses: H. Graeter, L. Jagwanth, A. Tardy são funcionárias da Sanofi.

Divulgação: Texto e publicação médica financiados pela Sanofi.

Agradecimentos: O autor agradece a Beatrice Bois de Fer (responsável pelas estatísticas médicas, Sanofi, Neuilly-sur-Seine, França) pela sua contribuição na análise estatística de dados não-publicados, a Paula Fontanilla, PhD (responsável pela comunicação científica, Sanofi, Neuilly-sur-Seine, França), pela revisão do conteúdo do manuscrito científico, e a A.P., um escritor de artigos médicos freelancer, pelo apoio na redação do texto médico.

## Informações sobre o manuscrito

Data de entrega: 16.07.2024

Data de aprovação: 23.09.2024

Data de publicação: 24.11.2024