



# Brazilian Journal of OTORHINOLARYNGOLOGY

[www.bjorl.org](http://www.bjorl.org)



## EDITORIAL

### Chronic laryngopharyngeal vagal neuropathy<sup>☆</sup>

### Neuropatia laringofaríngea crônica do nervo vago



Disfonia, parestesia de prega vocal, doença do refluxo laringofaríngeo (DRLF), tosse crônica, globus e laringoespasma são distúrbios comuns observados pelos otorrinolaringologistas. Há uma clara sobreposição desses distúrbios em alguns pacientes, mas em outros pacientes as associações não são tão distintas. Seria o refluxo um mediador primário da tosse crônica, globus e laringoespasma ou haveria algo mais fundamental para explicar essas associações? Esses distúrbios seriam distintos e sobrepostos ou haveria uma associação em comum? O termo “neuropatia laringofaríngea crônica” tem sido usado para descrever um amplo grupo de distúrbios com sintomas de irritação laríngea e faríngea, disfonia, sensação de corpo estranho na garganta, estridor e tosse crônica.<sup>1,2</sup> Mas muitos, se não todos esses sintomas, também já foram encontrados em associação com a DRLF. Em muitos pacientes, estaríamos realmente falando de um processo fisiopatológico subjacente unificador associado à disfunção do nervo vago? A disfunção vagal crônica dos tratos respiratório superior e gastrointestinal, com sintomatologia distinta que depende de qual área do nervo vago, é a mais significativamente afetada; em vez de apenas “neuropatia laringofaríngea crônica”, não seria uma entidade mais abrangente? Uma “neuropatia crônica de hipersensibilidade vagal/gastroenterológica e do trato respiratório superior”?

Várias causas têm sido identificadas, como o refluxo laringofaríngeo, gotejamento pós-nasal, alergia e asma. Em alguns casos, a despeito dos testes e tratamentos feitos, os pacientes persistem com sintomas, especialmente tosse crônica. A suspeita de um distúrbio sensorial nos ramos laríngeos do nervo vago deve ser considerada. A etiologia de uma neuropatia vagal é incerta, mas comumente ocorre após uma infecção viral.<sup>3</sup> De acordo com esses autores, um processo inflamatório neuropático, como a paralisia de

Bell, neuralgia do trigêmeo e neuralgia do glossofaríngeo, ocorreria no nervo vago.

A neuropatia laringofaríngea crônica (NLC) é uma doença que pode estar presente nos consultórios de otorrinolaringologistas, associada à irritação laríngea, irritação da garganta, disfonia, sensação de corpo estranho na garganta, estridor e principalmente tosse crônica.<sup>1,2</sup> O nervo vago apresenta uma extensa inervação do trato aerodigestivo, inclusive o trato respiratório superior e o inferior e o trato aerodigestivo. O distúrbio neurológico pode causar alterações nos ramos aferentes responsáveis pelos arcos reflexos laríngeo e digestivo, de forma que vários estímulos, como o ácido, podem desencadear os sintomas.<sup>2,4</sup> A neuropatia laríngea crônica pode estar associada ao movimento paradoxal das pregas vocais (MPPV) como parte da síndrome da laríngea irritável, na qual a hipersensibilidade reflexa aferente é um mecanismo comum.<sup>5,6</sup>

A NLC é frequentemente um diagnóstico de exclusão. Os pacientes podem apresentar tosse crônica, pigarro, disfonia ou laringoespasma. As causas mais comuns desses sintomas incluem infecção, tabagismo, alergia, rinosinusite, bronquite, asma, tosse associada à inflamação eosinofílica das vias aéreas, doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) e uso de medicamentos, principalmente inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA). Após a exclusão dessas causas, a neuropatia deve ser considerada.<sup>1</sup>

Na laringe, o reflexo da tosse e o fechamento laríngeo são importantes mecanismos de proteção das vias aéreas; os mesmos receptores da laringe também são encontrados na traqueia e nas grandes vias aéreas e respondem aos mesmos estímulos de pressão ou irritantes. Portanto, a falta de ar pode ser um sintoma comum em pacientes com sintomas predominantemente laríngeos.<sup>2,7</sup> Em pacientes com neuropatia laríngea há uma sensibilização do reflexo da tosse e uma resposta neuropática aos estímulos do receptor. No caso, um estímulo como uma crise alérgica aguda, um vírus, um irritante inespecífico ou o refluxo laringofaríngeo (RLF) podem levar à uma tosse crônica devido a um defeito sensorial laríngeo.<sup>2</sup>

DOI se refere ao artigo: <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2018.04.001>

<sup>☆</sup> Como citar este artigo: Benninger MS, Campagnolo A. Chronic laryngopharyngeal vagal neuropathy. Braz J Otorhinolaryngol. 2018;84:401–3.

O conceito de laringe irritável foi introduzido por Morrison et al.<sup>6</sup> Ao longo dos anos, outros termos como neuropatia vagal pós-viral<sup>3,8</sup> e neuropatia sensorial laríngea<sup>5,9,10</sup> foram usados para a mesma causa suspeita: neuropatia vagal. A etiologia da neuropatia é incerta, mas a infecção viral é uma causa que tem sido sugerida por vários autores.<sup>3,11</sup> O resultado é uma hipersensibilidade do reflexo da tosse. Não está perfeitamente claro o que inicia a tosse crônica, mas muitas vezes são estímulos nocivos, como alérgenos, vírus ou refluxo, que iniciam esse ciclo<sup>12,13</sup> e embora isso possa explicar as origens, não explica por que a tosse não ocorre na presença de tais estímulos. Parece haver uma mudança na sensibilização central que é propagada através do nervo vago, da medula espinhal e de outras vias descendentes que permite a persistência da hiperexcitabilidade.<sup>14,15</sup>

A neuropatia vagal também pode afetar outros ramos motores do nervo vago, resultar em paresia ou paralisia das pregas vocais, movimento paradoxal das pregas vocais (MPPV) ou outros ramos sensoriais que induzem tosse crônica, cócegas na garganta, globus, dor de garganta, parestesia laríngea e laringoespasma. Esses sintomas podem ser agravados por estímulos como fonação, riso, inalação de agentes irritantes e palpação laríngea.<sup>2</sup>

Embora os sintomas faríngeos e laríngeos apresentem uma tendência a ser o que leva esses pacientes ao consultório do otorrinolaringologista, o nervo vago também tem inervação extensa do trato aerodigestivo, inclusive o trato respiratório superior e inferior e o trato digestivo. A disfunção vagal pode causar alterações nos ramos aferentes dos arcos reflexos laríngeo e digestivo e vários estímulos, como o ácido, podem desencadear os sintomas.<sup>2,4</sup>

Quase todos os aspectos da deglutição, digestão e motilidade normais do trato gastrointestinal superior dependem da função vagal normal. O nervo vago não apenas desempenha um papel fundamental na função laríngea, faríngea e laríngea durante a deglutição, como também é responsável pela motilidade e pelo peristaltismo do esôfago, o que permite o movimento adequado dos alimentos através do esôfago até o estômago. O nervo vago desencadeia a secreção ácida no estômago para a digestão adequada dos alimentos e controla a válvula pilórica para permitir que o alimento passe do estômago para os intestinos. A vesícula biliar armazena a bile que, quando liberada, auxilia na digestão adequada dos alimentos. A função da vesícula biliar e a liberação da bile estão sob o controle do nervo vago (direta e indiretamente) e a secreção pancreática de enzimas que auxiliam na digestão e absorção de nutrientes, especialmente gorduras e proteínas, é parcialmente controlada pelas fibras parassimpáticas que se originam no núcleo vagal dorsal e núcleo ambíguo e então transportada pelo nervo vago.<sup>16,17</sup> O nervo vago estimula a abertura do esfíncter de Oddi, permite que a bile e as enzimas digestivas pancreáticas passem para os intestinos. O nervo vago também estimula o peristaltismo intestinal e um peristaltismo deficiente pode resultar em esvaziamento gástrico inadequado, gastroparesia, constipação, “estufamento” e desconforto.<sup>16,17</sup> A disfunção vagal pode desempenhar um papel importante tanto na DRGE como na DRLF por meio da redução da motilidade esofágica e do esvaziamento gástrico retardado.

Embora existam muitas causas para o refluxo, há um grupo de pacientes com sintomas típicos de azia, mas com biópsias endoscópicas e esofágicas normais, teste de pH esofágico normal e uma estreita correlação entre a azia e os eventos de refluxo dos pacientes. Esses pacientes são diagnosticados com hipersensibilidade ao refluxo. “A hipersensibilidade ao refluxo é muito comum e, juntamente com a azia funcional, é responsável por mais de 90% dos pacientes com azia, os quais apresentaram falha no tratamento com inibidor da bomba de prótons duas vezes ao dia”.<sup>18</sup>

Embora a cirurgia e a terapia de refluxo possam desempenhar um papel nesses pacientes, a hipersensibilidade ao refluxo é tratada principalmente com neuromoduladores esofágicos, como os antidepressivos tricíclicos e os inibidores seletivos de recaptção da serotonina, entre outros.<sup>18</sup> Os neuromoduladores sensoriais também são um dos possíveis tratamentos da gastroparesia.<sup>19</sup>

Isso nos leva de volta à questão: haveria pacientes com sintomas variados, que apresentam uma anormalidade fisiológica comum, seja diretamente através do nervo vago (neuropatia vagal) ou no sistema nervoso central (sensibilização central) que resulta em informações aberrantes enviadas via circuitos descendentes através do nervo vago e da medula espinhal? Claramente, existem pacientes que têm causas específicas para sua disfunção e não apresentam uma neuropatia vagal generalizada ou hipersensibilidade central/periférica. Existem pacientes com DRLF primária, doença respiratória alérgica, rinossinusite e asma, doenças autoimunes, irritação/inflamação ambiental ou microbiológica ou comportamentos habituais que induzem inflamação. Esses pacientes costumam ser relativamente fáceis de identificar e tratar. São os pacientes crônicos avaliados e tratados para um número de possíveis distúrbios, como DRLF, asma e alergia, mas que não responderam e que podem ter uma reação de hipersensibilidade mais generalizável. Nesses pacientes, pode ser prudente fazer um teste precoce com um neuromodulador, como a gabapentina, que tem ação na via central e descendente, ou com antidepressivos tricíclicos, ambos inibidores da recaptção de serotonina e norepinefrina e que também atuam nas vias descendentes.<sup>20</sup> Acredita-se que esses neuromoduladores tratem a hipersensibilidade e a sensibilização central observadas em pacientes com múltiplos sintomas, inclusive tosse crônica e hipersensibilidade laríngea, assim como em pacientes com dor neuropática, e têm se tornado uma parte importante da prática de laringologistas e otorrinolaringologistas. A gabapentina é atualmente recomendada pelo *American College of Chest Physicians* para ser usado em tosse crônica não explicada, enquanto tem sido observado que antidepressivos tricíclicos são eficazes em ambos, tosse crônica<sup>21</sup> e globus, nos quais se observou que a amitriptilina foi mais eficaz que o tratamento do refluxo.<sup>22</sup>

O mais importante é que existem alguns temas neurológicos comuns em muitas dessas queixas um tanto díspares de cabeça e pescoço e que pode haver um processo unificador subjacente: “Hipersensibilidade laringofaríngea crônica ou neuropatia vagal”. Embora o tratamento das condições e sintomas específicos subjacentes seja necessário, o insucesso da terapia deve levar à consideração do tratamento com um neuromodulador e isso pode não apenas levar a um diagnóstico mais definitivo, mas também pode proporcionar

alívio para os pacientes, os quais muitas vezes o procuraram por muito tempo.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Referências

- DePietro JD, Stein DJ, Calloway N, Cohen SM, Noordzij PJ. Chronic laryngopharyngeal neuropathy survey. *Laryngoscope*. 2014;124:955–60.
- Pacheco A, Cobeta I. Refractory chronic cough, or the need to focus on the relationship between the larynx and the esophagus. *Cough*. 2013;9:10.
- Milan RA, Koufman JA. Vagal neuropathy after upper respiratory infection: a viral etiology? *Am J Otolaryngol*. 2001;22:251–6.
- Canning BJ. Afferent nerves regulating the cough reflex: mechanisms and mediators of cough in disease. *Otolaryngol Clin N Am*. 2010;43:14–25.
- Vertigan AE, Gibson PG. Chronic refractory cough as a sensory neuropathy. *J Voice*. 2011;25:596–601.
- Morrison M, Rammage L, Emami A. The irritable larynx syndrome. *J Voice*. 1999;13:447–55.
- Morice AH. Review article: reflux and airway disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33:48–52.
- Rees CJ, Henderson AH, Belafsky PC. Postviral vagal neuropathy. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2009;118:247–52.
- Lee B, Woo P. Chronic cough as a sign of laryngeal sensory neuropathy: diagnosis and treatment. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2005;114:253–7.
- Greene SM, Simpson CB. Evidence for sensory neuropathy and pharmacologic management. *Otolaryngol Clin North Am*. 2010;43:67–72.
- Berry H, Blair RL. Isolated vagus nerve palsy and vagal mono-neuritis. *Arch Otolaryngol*. 1980;106:333–8.
- Pacheco A. Chronic cough: from a complex dysfunction of the neurological circuit to the production of persistent cough. *Thorax*. 2014;69:881–3.
- Song WJ, Morice AH. Cough hypersensitivity syndrome: a few more steps forward. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2017;9:394–402.
- Ji R-R. Neuroimmune interactions in itch: do chronic itch, chronic pain, and chronic cough share similar mechanisms? *Pulm Pharmacol Ther*. 2015;35:81–6.
- Driessen AK, McGovern AE, Narula M, Yang SK, Keller JA, Farrell MJ, et al. Central mechanisms of airway sensation and cough hypersensitivity. *Pulm Pharmacol Ther*. 2017;47:9–15.
- Wood J, Alpers D, Andrews P. Fundamentals of neurogastroenterology. *Gut*. 1999;45 Suppl. 2:116–16.
- Debas H, Carvajal S. Vagal regulation of acid secretion and gastrin release. *Yale Biol Med*. 1994;67:145–51.
- Yamasaki T, Fass R. Reflux hypersensitivity: a new functional esophageal disorder. *J Neurogastroenterol Motil*. 2017;23:495–503.
- Sarosiek I, Bashashati M, McCallum RW. Safety of treatment of gastroparesis. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15:937–45.
- Kremer M, Salvat E, Muller A, Yalcin I, Barrot M. Antidepressants and gabapentinoids in neuropathic pain: mechanistic insights. *Neuroscience*. 2016;338:183–206.
- Gibson P, Wang G, McGarvey L, Vertigan AE, Altman KW, Birring SS, et al. Treatment of unexplained chronic cough: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2016;149:27–44.
- You LQ, Liu J, Jia L, Jiang SM, Wang GQ. Effect of low-dose amitriptyline on globus pharyngeus and its side effects. *World J Gastroenterol*. 2013;14:7455–60.

Michael S. Benninger<sup>a,\*</sup> e Andrea Campagnolo<sup>b</sup>  
<sup>a</sup> *Head and Neck Institute, The Cleveland Clinic, Cleveland, Estados Unidos*  
<sup>b</sup> *Pesquisador Autônomo, Rio de Janeiro, RJ, Brasil*

\* Autor para correspondência.  
 E-mail: [benninm@ccf.org](mailto:benninm@ccf.org) (M.S. Benninger).