

## Aspectos fisiopatológicos do reflexo da tosse: uma revisão de literatura

### Pathophysiological aspects of cough reflex: a literature review

Mateus de Sousa Rodrigues<sup>1</sup>, Ivan Martins Galvão<sup>2</sup>

Rodrigues MS, Galvão IM. Aspectos fisiopatológicos do reflexo da tosse: uma revisão de literatura / *Pathophysiological aspects of cough reflex: a literature review*. Rev Med (São Paulo). 2017 jul.-set.;96(3):172-6.

**RESUMO:** A tosse é um reflexo de defesa da via aérea em condições fisiológicas. Entretanto, ela compõe o quadro clínico de diversas doenças pulmonares, cardíacas e gastrintestinais. A persistência desse sintoma afeta a qualidade de vida do paciente e acomete 3 a 40% da população geral. Embora possua uma prevalência alta, a fisiopatologia desse sintoma ainda não é bem esclarecida. Nesse sentido, anualmente, são publicados novos achados sobre a fisiopatologia desse sintoma. Assim, o objetivo desse trabalho é realizar uma revisão de literatura sobre a fisiopatologia da tosse. Essa revisão utilizou quarenta publicações presentes nas seguintes bases de dados: *Scholar Google*, *SciELO*, *Pubmed Central® (PMC)*, *National Center for Biotechnology Information (NCBI)* e *Medline*. A fisiopatologia da tosse está intimamente ligada à estimulação química das fibras-C e à ativação por estímulos mecânicos dos receptores de adaptação rápida (RARs) e dos receptores de estiramento de adaptação lenta (SARs). O conhecimento desses mecanismos fisiopatológicos é importante para o manejo clínico de pacientes com esse sintoma e contribui para o entendimento do mecanismo de ação de antitussígenos que agem sobre esses receptores.

**Descritores:** Tosse/fisiopatologia; Tosse/diagnóstico; Reflexo; Antitussígenos.

**ABSTRACT:** Cough is a reflex of airway defense under physiological conditions. However, it composes the clinical condition of several pulmonary, cardiac and gastrointestinal diseases. The persistence of the symptom affects the welfare of the patient and affects 3 to 40% of the general population. Although it has an important prevalence, the pathophysiology of the symptom is still not clear. In this sense, new symptom findings are published annually. Thus, the objective of the study is to perform a review of the pathophysiology of cough. This review used forty recent publications in the following databases: *Scholar Google*, *SciELO*, *Pubmed Central® (PMC)*, *National Center for Biotechnology Information (NCBI)* and *Medline*. The pathophysiology of cough is closely linked to the chemical stimulation of C-fibers and to activation by mechanical stimuli of the rapid adaptation receptors (RARs) and the slow adapting stretch receptors (SARs). The knowledge of these pathophysiological mechanisms is important for the clinical management of patients with this symptom and contributes to the understanding of the mechanism of action of antitussives that act on these receptors.

**Keywords:** Cough/physiopathology; Cough/diagnosis; Reflex; Antitussive agents.

1. Discente de medicina na Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF) e diretor científico da Liga Acadêmica de Medicina de Urgência e Emergência (LAMURGEM-UNIVASF). Email: mateuserem@gmail.com.

2. Médico docente do curso de medicina da Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF). Email: ivan.galvão@univasf.edu.br.

**Endereço para correspondência.** Mateus de Sousa Rodrigues. Av. José de Sá Maniçoba, s/n - Centro, Petrolina, PE. CEP: 56304-917.

## INTRODUÇÃO

Em condições fisiológicas, a tosse é um reflexo de defesa da via aérea e é controlada pelo tronco e córtex cerebral<sup>1</sup>. Na população geral, a prevalência varia de 3 a 40%. Entre adultos não tabagistas, a prevalência de tosse é de 14-23%<sup>2</sup>. Estudos prospectivos evidenciam uma única etiologia em 38-82% dos quadros de tosse e diferentes etiologias em 18-62%<sup>3</sup>. Esse sintoma é mais prevalente em mulheres, sobretudo após a menopausa<sup>4,5,6,7</sup>. Entretanto, o mecanismo ainda não está esclarecido. Entretanto, as diferenças entre os sexos no reflexo da tosse são consequências de fatores biológicos, genéticos, comportamentais e sociais<sup>7</sup>.

O reflexo da tosse promove a eliminação de secreções das vias aéreas, proteção contra aspiração de corpos estranhos, é o método defensivo mais efetivo do sistema respiratório quando existe disfunção ciliar. Sem esse reflexo, ocorre a retenção de secreções nas vias aéreas. Isso predispõe a infecções, atelectasias e danos respiratórios. Grupos de risco com reflexo da tosse comprometido (idosos, tabagistas, transplantados de pulmão, recém-nascidos) são altamente suscetíveis a infecções pulmonares e pneumonia aspirativa. Entretanto, quando persistente, a tosse afeta a qualidade de vida do paciente e pode agravar hérnias, incontinência urinária e ser potencialmente danosa a mucosa das vias aéreas<sup>8</sup>. Aproximadamente 50% dos pacientes com tosse crônica apresentam distúrbios de sono<sup>9</sup>.

Nesse sentido, o objetivo desse trabalho é realizar uma revisão da fisiopatologia da tosse.

## MÉTODO

Trata-se de uma revisão sobre os aspectos fisiopatológicos da tosse. Foram consultadas quarenta publicações presentes nas seguintes bases de dados: *Scholar Google*, *SciELO*, *Pubmed Central*® (PMC), *National Center for Biotechnology Information (NCBI)* e *Medline*. Os termos utilizados na pesquisa dos artigos nessas bases de dados foram: 'reflexo da tosse', 'prevalência da tosse', 'epidemiologia da tosse', 'tosse seca com o uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA)', 'cough reflex', 'cough epidemiology', 'cough phases', 'vanilloid receptor and cough', 'rapidly adapting receptors (RARs) and cough', 'slowly adapting receptors (SARs) and cough'.

## CLASSIFICAÇÃO

A tosse pode ser classificada em aguda, subaguda, crônica e as que pioram com o decúbito. A tosse aguda é aquela que persiste até três semanas. Tosse subaguda se dá quando o sintoma perdura entre três e oito semanas. Tosse com duração maior que oito semanas são consideradas

crônicas<sup>10</sup>. As principais causas de tosse aguda são: tuberculose, resfriado comum, sinusite bacteriana, coqueluche, bronquite aguda, pneumonia, embolia pulmonar e insuficiência cardíaca congestiva. As tosses crônicas estão mais relacionadas a tuberculose, gotejamento pós-nasal, asma, refluxo gastroesofágico, uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina e bronquite eosinofílica. Existem também tosses que pioram com o decúbito dorsal. Esse quadro pode ser causado por sinusite, gotejamento pós-nasal, asma e refluxo gastroesofágico<sup>11</sup>.

A tosse pode ser classificada de acordo com a presença ou não de escarro. A tosse seca é aquela desprovida de escarro, já na tosse produtiva, há expelção de muco. A tosse produtiva geralmente está presente em doenças como bronquite crônica, asma, bronquiectasia, pneumonia e outros. Um quadro de tosse seca muito comum se dá pelo uso dos inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), sobretudo o captopril. Isso se dá pelo acúmulo de bradicinina no pulmão<sup>12</sup>. Estudos de coorte observaram uma prevalência de tosse de 23% em pacientes que utilizaram captopril<sup>13</sup>.

O reflexo da tosse é composto por três fases: inspiratória, de compressão e expiratória<sup>14</sup>. Na fase inspiratória, o indivíduo realiza uma inspiração rápida e profunda. Na fase de compressão, a glote se fecha e ocorre aumento da pressão intrapleural pela contração dos músculos expiratórios. Na fase expiratória (passados 0,2 segundos), ocorre a abertura da glote, levando a um fluxo intenso de ar. Esse fluxo alto e veloz leva a expelção das secreções contidas no trato respiratório e gera o som característico da tosse.

## FISIOPATOLOGIA

O reflexo da tosse é iniciado pela irritação dos receptores presentes na faringe, traquéia, carina, pontos de ramificação das grandes vias aéreas e porção distal das pequenas vias aéreas. Esses receptores são ativados por estímulos químicos (ácido, calor e compostos semelhantes à capsaicina) e mecânicos<sup>8</sup>, como observado na Quadro 1. A estimulação química se dá pela ativação de receptores presentes nas fibras C<sup>15,16,17</sup>. Os receptores sensíveis a estímulos mecânicos (mecanorreceptores) estão presentes no estômago, pericárdio, pleura, diafragma, faringe, seios paranasais, tímpanos e meato acústico externo. Eles são ativados pelo tato e distensão<sup>8</sup>. Os impulsos oriundos desses receptores atingem o centro da tosse na medula através do nervo vago. Já existem evidências conclusivas demonstrando que a tosse é iniciada pela ativação de aferências nervosas vagais<sup>18</sup>. O reflexo da tosse é composto por vias aferentes, centrais e eferentes. A via eferente é composta por fibras nervosas sensoriais vagais, que estão localizadas no epitélio ciliado das vias aéreas superiores e ramos cardíacos e esofágicos a partir do diafragma. Essas aferências chegam difusamente à medula. Desse local,

o estímulo segue para o centro da tosse, localizado na porção superior do tronco cerebral e na ponte. O centro da tosse é controlado por centros corticais superiores e gera

referências que estimulam a musculatura respiratória por meio do nervo vago, nervos frênicos e motores espinhais, para desencadear o reflexo da tosse<sup>8</sup>.

**Quadro 1.** Receptores envolvidos no reflexo da tosse

RECEPTORES ENVOLVIDOS NO REFLEXO DA TOSSE				
	TRPV1	TRPA1	RARs	SARs
Tipo de receptor	Nociceptor	Nociceptor	Mecanorreceptor	Mecanorreceptor
Presença de mielina	Amielinizados	Amielinizados	Mielinizados	Mielinizados
Tipo de fibras nervosas presentes	Fibras C	Fibras C	Fibras A $\delta$	Fibras A
Velocidade de condução	<2 m/s	<2 m/s	4-15 m/s	4-15 m/s
Localização dos corpos celulares neuronais	Gânglio superior do nervo vago	Gânglio superior do nervo vago	Gânglio inferior do nervo vago	Gânglio inferior do nervo vago
Localização no trato respiratório	Epitélio e músculo liso	Epitélio e músculo liso	Epitélio	Epitélio e músculo liso
Estímulos de ativação	Estímulos químicos	Estímulos químicos	Estímulos mecânicos	Estímulos mecânicos

As fibras-C são as principais responsáveis pela indução do reflexo da tosse por estímulos químicos. Essas fibras nervosas não possuem bainha de mielina em seus axônios. Por isso, a velocidade de condução (< 2 m/s) é inferior às fibras mielinizadas (~ 10 m/s)<sup>19</sup>. Entretanto, a maioria das aferências vagais broncopulmonares é mediada pelas fibras-C. Os corpos celulares desses neurônios geralmente estão localizados no gânglio superior do nervo vago<sup>20</sup>. O reflexo da tosse é iniciado pela ativação dos canais iônicos nociceptivos ao longo dessas fibras: receptor de potencial transitório do tipo vanilóide 1 (TRPV1) e receptor de potencial transitório anquirina 1 (TRPA1)<sup>21-23</sup>. Além das células neuronais, o TRPV1 é um canal catiónico não seletivo presente no músculo liso e epitélio do trato respiratório e na membrana plasmática dos neurônios sensoriais que inervam as vias aéreas superiores e inferiores<sup>24</sup>. O TRPV1 pode ser ativado por uma gama diversificada de ligantes químicos endógenos e exógenos, compostos vanilóides como a capsaicina, metabolitos de ácido araquidônico endógeno, pH baixo e temperaturas acima de 43°C<sup>25-33</sup>. Nesse sentido, estudos constataram que os receptores TRPV1 são superexpressados em pacientes com tosse crônica<sup>34</sup>. TRPA1 (*ankyrin 1*) é outro receptor responsável pela tosse que foi recentemente identificado. Esse receptor detecta a temperatura fria e vários irritantes, incluindo o fumo do cigarro<sup>29</sup>. Esses receptores também estão presentes no epitélio e no músculo liso das vias aéreas<sup>35</sup>. O TRPV1 e o TRPA1 não são considerados

mecanorreceptores. Com isso, as fibras C são insensíveis a estímulos mecânicos. Elas são ativadas diretamente pela bradicinina e capsaicina. A ativação dos receptores supracentados desencadeia aferências nervosas para o tronco cerebral. Essa região emite referências que alcançam à musculatura respiratória por meio do nervo frênico e dos nervos motores espinhais. Essas vias nervosas transmitem os impulsos à laringe e a árvore traqueobrônquica, causando o aparecimento da tosse<sup>8</sup>.

Os receptores de adaptação rápida (RARs) e os receptores de estiramento de adaptação lenta (SARs) são os principais mecanorreceptores envolvidos no reflexo da tosse. Esses receptores são mielinizados e possuem uma velocidade de condução de 4 a 18 m/s. As aferências vagais que apresentam esses receptores são insensíveis a estímulos químicos, já que não apresentam os canais iônicos TRPV1 ou TRPA1. Diferentemente das fibras-C, os corpos celulares dos neurônios envolvidos nas aferências por estímulos mecânicos estão localizados no gânglio inferior do nervo vago<sup>20</sup>. Os RARs são fibras nervosas mielinizadas (tipo A $\delta$ ) presentes principalmente nas vias aéreas intrapulmonares e são sensíveis a mudanças de pH, osmolaridade e a estímulos mecânicos como broncoespasmo, edema e secreção de muco<sup>20,36</sup>. Os RARs são mediadores primários da tosse que regulam a duração e a magnitude da fase inspiratória e expiratória da tosse<sup>20</sup>. Em estudos em que os RARs e outras fibras mielinizadas foram submetidos à inibição por diminuição de temperatura, o reflexo da

tosse foi abolida mesmo com a atividade preservada das fibras-C. Tanto os RARS quanto os SARS são ativados pela insuflação pulmonar sustentada<sup>20</sup>. Os SARS são altamente sensíveis a estímulos mecânicos exercidos sobre o pulmão durante a respiração. Eles são mais ativos nas vias aéreas superiores, já que existe uma maior área de superfície para despolarização<sup>37</sup>. Os SARS são ativados durante a insuflação pulmonar sustentada. Com essa ativação, o reflexo da tosse é iniciado<sup>20</sup>.

## REFERÊNCIAS

- Magnia C, Chellinia E, Lavorinia F, Fontana GA. Voluntary and reflex cough: Similarities and differences. *Pulmonary Pharmacol Ther.* 2011;24(3):308-11. doi: 10.1016/j.pupt.2011.01.007.
- Ford AC, Forman D, Moayyedi P, Morice AH. Cough in the community: a cross sectional survey and the relationship to gastrointestinal symptoms. *Thorax.* 2006;61(11):975-9. doi: 10.1136/thx.2006.060087.
- Jacomelli M, Souza R, Pereira Júnior WL. Abordagem diagnóstica da tosse crônica em pacientes não tabagistas. *J Pneumol.* 2003;29(6):413-20. doi: 10.1590/S0102-35862003000600016.
- Morice AH, Geppetti P. Cough. 5: the type I vanilloid receptor: a sensory receptor for cough. *Thorax.* 2004;59:257-8. doi: 10.1136/thx.2003.013482.
- Trevisani M, Milan A, Gatti R, Zanasi A, Harrison S, Fontana G, Morice AH, Geppetti P. Antitussive activity of iodo-resiniferatoxin in guinea pigs. *Thorax.* 2004;59:769-72. doi: 10.1136/thx.2003.012930.
- Groneberg DA, Niimi A, Dinh QT, Cosio B, Hew M, Fischer A, Chung KF. Increased expression of transient receptor potential vanilloid-1 in airway nerves of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170:1276-80. doi: 10.1164/rccm.200402-1740C.
- Plevkova J, Buday T, Kavalcikova-Bogdanova N, Ioan I, Demoulin-Alexikova S. Sex differences in cough reflex. *Respir Physiol Neurobiol.* 2016;pii:S1569-9048(16)30317-2. doi: 10.1016/j.resp.2016.12.001.
- Polverino M, Poverino F, Fasolino M, Andò F, De Blasio AAF. Anatomy and neuro-pathophysiology of the cough reflex arc. *Multidiscip Respir Med.* 2012;7:5. doi: 10.1186/2049-6958-7-5.
- Lee KK, Birring SS. Cough and sleep. *Lung.* 2010;188(Suppl 1):S91-4. doi: 10.1007/s00408-009-9176-0.
- II Diretrizes brasileiras no manejo da tosse crônica. *J Bras Pneumol.* 2006;32(6):s403-s446. doi: 10.1590/S1806-37132006001000002.
- Palheta NFX, Ramos CF, Silva AMT, Santos KAN, Azevedo ACG, Palheta ACP. Tosse crônica na rotina otorrinolaringológica. *Arq Int Otorrinolaringol.* 2011;15(2):231-40. doi: 10.1590/S1809-48722011000200017.
- Januário MDA. Avaliação do uso terapêutico de medicamentos anti-hipertensivos em pacientes oncológicos de um hospital filantrópico. Campina Grande; 2013. p.24. <http://dspace.bc.uepb.edu.br/jspui/handle/123456789/5892>.
- Gonçalves CBC. Incidência de eventos adversos em uma coorte de hipertensos [Dissertação]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2010. <http://hdl.handle.net/10183/7226>.
- McCool FD. Global physiology and pathophysiology of cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2006;129(1 Suppl.):48S-53S. doi: 10.1378/chest.129.1\_suppl.48S.
- Irwin RS, Corrao WM, Pratter MR. Chronic persistent cough in the adult: the spectrum and frequency of causes and successful outcome of specific therapy. *Am Rev Respir Dis.* 1981;123:413-7. doi: 10.1164/arrd.1981.123.4.413.
- Kelsall A, Decalmer S, McGuinness K, Woodcock A, Smith JA. Sex differences and predictors of objective cough frequency in chronic cough. *Thorax.* 2009;64:393-8. doi: 10.1136/thx.2008.106237.
- Haque RA, Usmani OS, Barnes PJ. Chronic idiopathic cough: a discrete clinical entity? *Chest.* 2005;127:1710-13. doi: 10.1378/chest.127.5.1710.
- Canning BJ. afferent nerves regulating the cough reflex: mechanisms and mediators of cough in disease. *Otolaryngol Clin North Am.* 2010;43(1):15-25, vii. doi: 10.1016/j.otc.2009.11.012
- Hoeben R, Krabbenbos I, Van Dongen E, Tromp S, Boezeman E, Van SC. Selective laser stimulation of A $\delta$ - or C-fibers through application of a spatial filter: a study in healthy volunteers. *J Neurol Res.* 2016;6(1):1-7. doi: 10.14740/jnr361w.
- Canning BJ, Chang AB, Bolser DC, Smith JA, Mazzone SB, McGarvey L; CHEST Expert Cough Panel. Anatomy and neurophysiology of cough: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2014;146(6):1633-48. doi: 10.1378/chest.14-1481.
- Sadofsky LR, Sreekrishna KT, Lin Y, Schinaman R, et al. Unique responses are observed in transient receptor potential Ankyrin 1 and Vanilloid 1 (TRPA1 and TRPV1) co-expressing cells. *Cells.* 2014;3:616-26. doi: 10.3390/cells3020616.
- Hunter D, Dey R, Batchelor T. Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) treatment alters transient receptor potential Vanilloid 1 (TRPV1) mRNA expression in A-Delta nodose airway neurons during a critical period of development. *Am J*

## CONCLUSÕES

A fisiopatologia da tosse está intimamente ligada à estimulação química das fibras-C e à ativação por estímulos mecânicos dos receptores de adaptação rápida (RARs) e dos receptores de estiramento de adaptação lenta (SARs). O conhecimento desses mecanismos fisiopatológicos é importante para o manejo clínico de pacientes com esse sintoma e contribui para o entendimento do mecanismo de ação de antitussígenos que agem sobre esses receptores.

- Respir Crit Care Med. 2016;193:A3867. doi: 10.1164/ajrcm-conference.2016.193.1.
23. Bonvini SJ, Birrell MA, Smith JA, Belvisi MG. Targeting TRP channels for chronic cough: from bench to bedside. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2015;388:401-20. doi: 10.1007/s00210-014-1082-1.
  24. Moscato G, Pala G, Cullinan P, Folletti I, Gerth van Wijk R, Pignatti P, Quirce S, Sastre J, Toskala E, Vandenas O, Walusiak-Skorupa J, Malo JL. EAACI position paper on assessment of cough in the workplace. *Allergy*. 2014;69:292-304. doi: 10.1111/all.12352.
  25. Guibert C, Ducret T, Savineau JP. Expression and physiological roles of TRP channels in smooth muscle cells. *Adv Exp Med Biol*. 2011;704:687-706. doi: 10.1007/978-94-007-0265-3\_36.
  26. McGarvey LP, Butler CA, Stokesberry S, Polley L, McQuaid S, Abdullah H, Ashraf S, McGahon MK, Curtis TM, Arron J, et al. Increased expression of bronchial epithelial transient receptor potential vanilloid 1 channels in patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:704-12.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2013.09.016.
  27. Baker K, Raemdonck K, Dekkak B, Snelgrove RJ, Ford J, Shala F, Belvisi MG, Birrell MA. Role of the ion channel, transient receptor potential cation channel subfamily v member 1 (TRPV1), in allergic asthma. *Respir Res*. 2016;17:67. doi: 10.1186/s12931-016-0384-x.
  28. Millqvist E. TRPV1 and TRPM8 in treatment of chronic cough. *Pharmaceuticals*. 2016;9(3):45. doi: 10.3390/ph9030045.
  29. Song WJ, Chang YS, Morice AH. Changing the paradigm for cough: does 'cough hypersensitivity' aid our understanding? *Asia Pac Allergy*. 2014;4(1):3-13. doi: 10.5415/apallergy.2014.4.1.3.
  30. Lee Y, Hong S, Cui M, Sharma PK, Lee J, Choi S. Transient receptor potential vanilloid type 1 antagonists: a patent review (2011-2014). *Expert Opin Therapeutic Patents J*. 2015;25(3):291-318. doi: 10.1517/13543776.2015.1008449.
  31. Gomtsyan A, Schmidt RG, Daanen JF, Voight EA, Segreti JA. TRPV1 ligands with hyperthermic, hypothermic and no temperature effects in rats. *Temperature*. 2015;2(2):297-301. doi: 10.1080/23328940.2015.1046013.
  32. Taylor-Clark TE, Udem BJ. Sensing pulmonary oxidative stress by lung vagal afferents. *Respir Physiol Neurobiol*. 2011;178(3):406-13. doi: 10.1016/j.resp.2011.05.003.
  33. Grace M, Birrell MA, Dubuis E, Maher SA, Belvisi MG. Transient receptor potential channels mediate the tussive response to prostaglandin E2 and bradykinin. *Thorax*. 2012;67(10):891-900. doi: 10.1136/thoraxjnl-2011-201443.
  34. Escamilla R, Roche N. Cough hypersensitivity syndrome: towards a new approach to chronic cough. *Eur Respir J*. 2014;44(5):1103-6. doi: 10.1183/09031936.00150614.
  35. Nassini R, Pedretti P, Moretto N, Fusi C, Carnini C, Facchinetti F, Viscomi AR, Pisano AR, Stokesberry S, Brunmark C, Svitacheva N, McGarvey L, Patacchini R, Damholt AB, Geppetti P, Materazzi S. Transient receptor potential ankyrin 1 channel localized to non-neuronal airway cells promotes non-neurogenic inflammation. *PLoS One*. 2012;7:e42454. doi: 10.1371/journal.pone.0042454.
  36. Stuart MB. Perspective on the human cough reflex. *Cough*. 2011;7:10. doi: 10.1186/1745-9974-7-10
  37. Liu J, Song N, Guardiola J, Roman J, Yu J. Slowly adapting sensory units have more receptors in large airways than in small airways in rabbits. *Frontiers Physiol*. 2016;7:588. doi: 10.3389/fphys.2016.00588.

Artigo recebido em: 24.11.2016

Artigo aceito em: 16.05.2017