UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
FACULDADE DE MEDICINA

Caroline Fernandes Rimoli

Tratamento de granulomas laríngeos decorrentes de intubação endotraqueal: revisão sistemática e metanálise proporcional

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Medicina.

Orientadora: Profa. Livre Docente Regina Helena Garcia Martins
Coorientadora: Profa. Livre Docente Dra. Daniele Cristina Cataneo

Botucatu
2016

Caroline Fernandes Rimoli

Tratamento de granulomas laríngeos decorrentes de intubação endotraqueal: revisão sistemática e metanálise proporcional

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Medicina.

Orientadora: Profa. Livre Docente Regina Helena Garcia Martins

Coorientadora: Profa. Livre Docente Dra. Daniele Cristina Cataneo

Botucatu
2016

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Rimoli, Caroline Fernandes.
Tratamento de granulomas laríngeos decorrentes de intubação endotraqueal : revisão sistemática e metanálise proporcional / Caroline Fernandes Rimoli. - Botucatu, 2016

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu
Orientador: Regina Helena Garcia Martins
Coorientador: Daniele Cristina Cataneo
Capes: 40102025

1. Granuloma laríngeo - Tratamento. 2. Traqueia - Intubação. 3. Rouquidão. 4. Revisão. 5. Metanálise.

Palavras-chave: Granuloma de intubação; Granuloma laríngeo; Revisão sistemática; Rouquidão; Tratamento.

Aos meus pais, **Robson** e **Sueli**, pelo amor, incentivo e apoio incondicionais. Pessoas que são a minha base e me proporcionaram tantas oportunidades.

AGRADECIMENTOS

A **Deus**, pela vida.

Ao meu irmão, **Guilherme**, que me apoia em tudo o que faço.

Ao meu namorado, **Conrado**, que sempre esteve ao meu lado.

À minha orientadora, professora Livre Docente **Regina Helena Garcia Martins**, pela compreensão, paciência e carinho. É inspirador ver sua dedicação e amor naquilo que faz.

À professora Livre Docente **Daniele Cristina Cataneo**, por aceitar participar deste trabalho como minha coorientadora. Poder compartilhar seus conhecimentos foi primordial para a realização deste estudo.

Ao professor Titular **Antonio José Maria Cataneo**, meu grande colaborador, pela paciência e disponibilidade para me ensinar.

Ao **Prof. Dr. José Vicente Tagliarini** e à **Profa. Dra. Lais Helena Navarro e Lima** pela participação em minha banca de qualificação e pelos apontamentos que enriqueceram este trabalho.

À bibliotecária **Marluci Betini**, pela disposição com que me ajudou a elaborar as estratégias de buscas.

Aos **professores** do departamento de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Dr. Emanuel, Dr. Norimar, Dr. Marão, Dra. Tallita, Dra. Renata, Dr. Gustavo, Dr. Carlos, Dr. Sérgio, Dr. Bruno, Dra. Silke, Dr. Victor e Dr. Jair pelos ensinamentos.

Aos meus **amigos**, família que escolhi, por sempre compartilharem os momentos comigo, mesmo que distantes fisicamente.

Aos **residentes** a mim contemporâneos, pela amizade e cumplicidade do dia-a-dia.

Aos **funcionários** do bloco IV e da enfermaria de Otorrinolaringologia, pela prestatividade e atenção.

A todos os **funcionários** do Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço, pelo auxílio durante a residência.

Aos **funcionários** da sessão de Pós-graduação da Faculdade de Medicina de Botucatu pela atenção e disponibilidade dedicadas.

À **Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho"** pela forma amigável com que me recebeu e por todo o crescimento profissional e pessoal que me proporcionou.

"Agir, eis a inteligência verdadeira. Serei o que quiser. Mas tenho que querer o que for. O êxito está em ter êxito, e não em ter condições de êxito. Condições de palácio tem qualquer terra larga, mas onde estará o palácio se não o fizerem ali?"

Fernando Pessoa

RESUMO

Rimoli CF. Tratamento de granulomas laríngeos decorrentes de intubação endotraqueal: revisão sistemática e metanálise proporcional [dissertação]. Botucatu, SP: Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista; 2016.

Introdução: os granulomas laríngeos são lesões benignas, não neoplásicas, uni ou bilaterais, de etiologia variável, que ocorrem no terço posterior das pregas vocais ou na região aritenoídea. Os sintomas são diversos, sendo o mais comum a rouquidão. Os granulomas decorrentes de intubação são altamente recidivantes e não existe consenso quanto ao melhor tratamento. **Objetivo:** comparar a efetividade dos tratamentos dos granulomas laríngeos decorrentes de intubação endotraqueal. **Métodos:** foram realizadas revisão sistemática e metanálise proporcional de estudos sobre o tratamento de granulomas laríngeos decorrentes de intubação endotraqueal, seja ele primário ou recidivante. Os critérios de elegibilidade foram: ensaios clínicos randomizados e estudos prospectivos controlados, e na ausência destes, aceitos também estudos retrospectivos e prospectivos não controlados com no mínimo cinco participantes. Os desfechos estudados foram resolução, recidiva e tempo para resolução do granuloma. Os estudos foram identificados na base de dados Pubmed, Embase, Lilacs e Cochrane. Para a análise dos dados e metanálise, utilizou-se o programa StatsDirect 3.0.121. **Resultados:** dentre os 578 artigos encontrados, 61 foram lidos na íntegra e seis selecionados para a revisão, totalizando 85 pacientes, com idade variando de 21 a 86 anos. Os tratamentos encontrados foram: antirrefluxo, fonoterapia, anti-inflamatórios, corticoterapia, antibioticoterapia, sulfato de zinco e cirurgia. Para o tratamento primário, foram estudados 85 pacientes, de seis estudos, divididos em dois grupos: cirúrgico ± associações (41 pacientes), com chance de resolução de 75% (IC 95%: 0,3% a 100%, I^2= 90%), e risco absoluto de recidiva de 25% (IC 95%: 0,2% a 71%), e clínico (44 pacientes), com chance de resolução de 86% (IC 95%: 67% a 97%), e risco absoluto de recidiva de 14% (IC 95%: 3% a 33%). Na interpretação da metanálise, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos, já que houve sobreposição dos intervalos de confiança. Três estudos, englobando 19 pacientes, estudaram o tratamento secundário (quando houve insucesso ou recidiva após o tratamento primário), sendo que três indivíduos apresentaram nova recidiva. O tempo de tratamento necessário para a resolução das lesões variou muito, desde imediato, como após as cirurgias, como até 23 meses, no caso do corticosteroide inalatório (budesonida). O sulfato de zinco levou um tempo de quatro a 12 semanas. O tratamento antirrefluxo não teve um tempo bem especificado em todos os estudos. **Conclusão:** não identificamos diferença estatisticamente significativa entre as modalidades de tratamento para os granulomas de intubação. Certamente, esse resultado foi influenciado pela falta de estudos mais abrangentes e criteriosos, principalmente ensaios clínicos, e também pelo número reduzido de pacientes em cada estudo. O tratamento que apresentou menor tempo médio para resolução do granuloma foi o cirúrgico, e o maior, corticosteroide (budesonida) inalatório.

Palavras-chave: granuloma de intubação; granuloma laríngeo; revisão sistemática; rouquidão; tratamento.

ABSTRACT

Rimoli CF. Treatment of intubation granulomas: systematic review and proportion meta-analysis [thesis]. Botucatu, SP: Faculty of Medicine of Botucatu, Universidade Estadual Paulista; 2016.

Introduction: laryngeal granulomas are benign, non-neoplastic lesions that can occur unilaterally or bilaterally for various causes. They are usually located in the posterior third of the vocal folds or in the arytenoid region. Patients may present a number of symptoms, the main one being hoarseness. Post-intubation granulomas are highly recurrent and there is no consensus on the best treatment. **Objective:** to compare the effectiveness of treatments of laryngeal granulomas secondary to endotracheal intubation. **Methods:** systematic review and proportion meta-analysis of studies that address the treatment of laryngeal granulomas caused by endotracheal intubation. The eligibility criteria were: randomized controlled trials and controlled prospective studies, and in the absence of these, retrospective and prospective uncontrolled studies were also accepted, with at least five participants. The outcomes that were measured were resolution, recurrence and time to resolve the granuloma. Databases searched were Pubmed, Embase, Lilacs and Cochrane. Statistical analysis was performed with the StatsDirect version 3.0.121 software. **Results:** among the 578 articles found, 61 were eligible for full reading and 11 articles were included, involving 85 patients, with ages varying from 21 to 86 years). The treatments were: anti-reflux, speech therapy, anti-inflammatory drugs, corticosteroids, antibiotics, zinc sulfate and surgery. For the primary treatment, 85 patients were investigated in six studies, divided into two groups: surgical ± associations (41 patients), with chance of resolution of 75% (95% CI: 0,3% to 100%, I^2= 90%), and absolute risk of recurrence of 25% (95% CI: 0,2% to 71%) and clinical (44 patients), with chance of resolution of 86% (95% CI: 67% to 97%), and absolute risk of recurrence of 14% (95% CI: 3 to 33%). In the interpretation of the meta-analysis, there was no statistical significance between the groups, since there was an overlap of confidence intervals. Three studies involving 19 patients analyzed secondary treatment (when there was failure or recidive after primary treatment). Three patients had a new recurrence. The treatment time required for the resolution of the lesions varied greatly, from immediate, as after surgery, as up to 23 months, in the case of inhaled corticosteroid (budesonide). The zinc sulfate took a time of four to 12 weeks. The antireflux treatment did not have a well-specified time in all studies. **Conclusion:** we have not identified a statistical significance between the treatment modalities for intubation granulomas. Certainly, this result was influenced by the lack of more comprehensive and solid studies, particularly clinical trials, and also by the small number of patients in each study. The treatment that had the lowest mean time to resolve the granuloma was surgery, and the highest was inhaled corticosteroid (budesonide).

Keywords: intubation granuloma; laryngeal granulomas; systematic review; hoarseness; treatment.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- FIGURAS

Figura 1 - Videolaringoscopia mostrando granuloma em apófise vocal esquerda, secundário à intubação endotraqueal **22**

Figura 2 - Videolaringoscopia mostrando granuloma bilateral das apófises vocais **22**

Figura 3 - Fluxograma de seleção dos artigos **38**

Figura 4 - Gráfico de floresta para resolução após o tratamento primário com cirurgia ± associações **44**

Figura 5 - Gráfico de floresta para resolução após o tratamento clínico primário **44**

Figura 6 - Interpretação da metanálise para o desfecho resolução após tratamento primário; como houve sobreposição dos intervalos de confiança, não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos ... **45**

Figura 7 - Gráfico de floresta para recidiva após o tratamento primário com cirurgia ± associações **46**

Figura 8 - Gráfico de floresta para recidiva após o tratamento clínico primário.. **46**

Figura 9 - Interpretação da metanálise para o desfecho recidiva após tratamento primário; como houve sobreposição dos intervalos de confiança, não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos ... **47**

- QUADROS

Quadro 1 - Características dos estudos **40**

Quadro 2 - Terapia antirrefluxo (± associações) como tratamento primário **41**

Quadro 3 - Terapia antirrefluxo (± associações) como tratamento secundário..... **41**

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAO-HNS	*American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*
CAL	Músculo Cricoaritenoídeo Lateral
CFR	Caroline Fernandes Rimoli
CONEP	Comitê Nacional de Ética em Pesquisa
CO_2	Dióxido de carbono (tipo de laser)
df	*degree of freedom* - grau de liberdade
DRGE	Doença do Refluxo Gastroesofágico
GRBASI	*Grade, Roughness, Breathiness, Asteny, Strain e Instability* (Escala de avaliação subjetiva da voz), desenvolvida pelo Comittee *for Phonatory Function Tests* da *Japan Society of Logopedics and Phoniatrics*
H2	Tipo de receptor da Histamina
I^2	Índice de heterogeneidade
IBP	Inibidor de Bomba de Prótons
IC	Intervalo de Confiança
KTP	*Potassium titanyl phosphate* (potássio-titanil-fosfato (tipo de laser)
MEPAREM	Mestrado Profissionalizante - Programa de Pós-Graduação em Medicina
mcg	Micrograma
mg	Miligrama
nm	Nanômetro
Q	Qui-quadrado
RHGM	Regina Helena Garcia Martins
RFL	Refluxo faringolaríngeo
TA	Músculo Tireoaritenoídeo
TMF	Tempo Máximo de Fonação
U	Unidades
YAG	*yttrium aluminium garnet* (granada de ítrio e alumínio – tipo de laser)

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 19

2 OBJETIVO 25

3 MATERIAL E MÉTODOS 29

3.1 Critérios empregados para inclusão dos estudos para esta revisão 31

3.2 Local 31

3.3 Métodos para identificação dos estudos 32

3.3.1 Base de dados eletrônicas **32**

3.3.2 Definição dos descritores e estratégia de busca **32**

3.4 Seleção dos estudos 32

3.5 Extração de dados 33

3.6 Avaliação do risco de viés nos estudos incluídos 33

3.7 Análise dos dados 33

3.8 Análise de subgrupos 34

3.9 Análise ética 34

4 RESULTADOS 35

4.1 Descrição dos estudos 37

4.1.1 Resultado das buscas sistematizadas da literatura **37**

4.1.2 Características dos estudos incluídos **39**

4.1.3 Intervenções empregadas **40**

4.1.3.1 Terapia antirrefluxo **40**

4.1.3.2 Fonoterapia **41**

4.1.3.3 Corticosteroide inalatório **42**

4.1.3.4 Sulfato de zinco **42**

4.1.3.5 Cirurgia **42**

4.1.3.6 Corticosteroide intralesional **42**

4.1.3.7 Outros tratamentos **43**

4.2 Desfecho primário 43

4.2.1 Resolução do granuloma após tratamento primário **43**

4.2.1.1 Efeito das intervenções **43**

4.3 Desfechos secundários 45

4.3.1 Recidiva após tratamento primário **45**

4.3.1.1 Efeito das intervenções **45**
4.3.2 Recidiva após tratamento secundário **47**
4.3.3 Tempo de tratamento necessário para a resolução dos granulomas **48**
5 DISCUSSÃO **49**
5.1 Sobre o problema e as intervenções **51**
5.2 Sobre a revisão **59**
5.2.1 Resumo dos principais resultados **59**
5.2.2 Completude e aplicabilidade geral da evidência **59**
5.2.3 Qualidade da evidência **60**
5.2.4 Vieses potenciais no processo de revisão **60**
5.2.5 Acordos e desacordos com outros estudos ou revisões **60**
6 CONCLUSÕES **61**
REFERÊNCIAS **65**
APÊNDICE A - ESTRATÉGIAS DE BUSCA **73**

1INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

Os granulomas laríngeos são lesões benignas, não neoplásicas, uni ou bilaterais, que ocorrem no terço posterior das pregas vocais, no processo vocal ou na região aritenoídea. Foram inicialmente descritas por Jackson (1928), como úlceras de contato da laringe. São causados, supostamente, por inflamação ou ulceração da mucosa, devido ao comprometimento do pericôndrio da cartilagem aritenoídea e podem se apresentar de forma séssil ou pediculada. São mais comuns no sexo masculino, com preponderância entre a quarta e a quinta décadas de vida (PINTO et al., 1993; DE LIMA PONTES et al., 1999; PHAM et al., 2004; MARTINS et al., 2009).

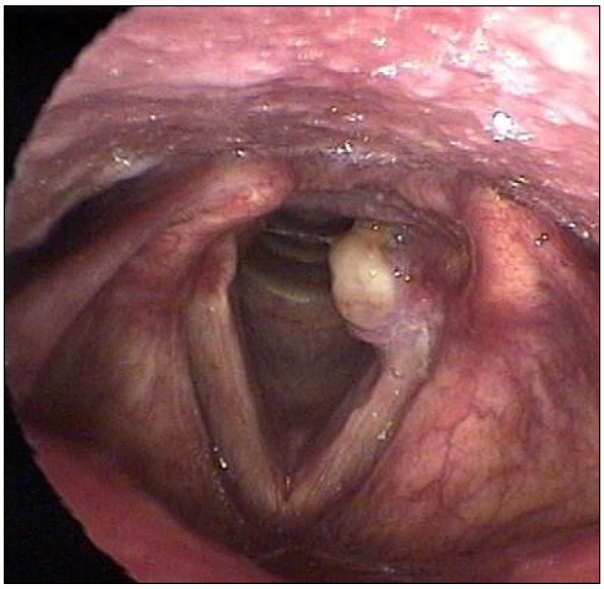
Apesar do nome granuloma laríngeo ou granuloma do processo vocal, a lesão não é um processo granulomatoso verdadeiro, no sentido histopatológico, mas sim um processo inflamatório reativo e reparador, no qual o epitélio escamoso apresenta-se intacto ou ulcerado, com hiperplasia de grau leve. Na lâmina própria, achados frequentes incluem edema, infiltrado inflamatório de polimorfonucleares e linfócitos, e aumento do número de vasos, formando, por vezes, verdadeiros lagos sanguíneos. Na ultraestrutura, observam-se junções epiteliais ocupadas por material amorfo, distanciando as células e afastando os desmossomos uns dos outros (MARTINS et al., 2009).

A etiologia dos granulomas laríngeos é multifatorial. Jackson e Jackson (1935) consideraram as lesões como resultado do abuso vocal. Clausen (1938), por sua vez, relatou um granuloma laríngeo como complicação de intubação endotraqueal. Posteriormente, Cherry e Margulies (1968) notaram a alta taxa de recorrência dos granulomas após remoção cirúrgica e sugeriram que o refluxo gastroesofágico poderia participar da patogênese. Assim, dentre as etiologias, ganham destaque: intubação endotraqueal (23%), hiperfunção vocal (33%) e refluxo gastroesofágico (30%) (DE LIMA PONTES et al., 1999). A denominação de granuloma de contato é reservada aos dois últimos (YILMAZ et al., 2013; ZHANG et al., 2014; YILMAZ et al., 2015). A tosse crônica é outra possível causa de granulomas laríngeos. Quando não é possível identificar a causa, são denominados idiopáticos. A intubação endotraqueal é uma das causas mais frequentes e com caráter recidivante (ZHANG et al., 2014).

O diagnóstico do granuloma laríngeo é feito pela história clínica e pelo exame videolaringoscópico, no qual a lesão se apresenta arredondada, com coloração esbranquiçada, rósea ou vinhosa, superfície lisa, tamanho variado, uni ou bilateral (Figuras 1 e 2), justificando

a diversidade dos sintomas, como rouquidão, tosse, sensação de corpo estranho, dispneia intensa e estridor, quando ocorre obstrução da via aérea.

Figura 1 - Videolaringoscopia mostrando granuloma em apófise vocal esquerda, secundário à intubação endotraqueal



Fonte: Acervo pessoal da Dra. Regina Helena Garcia Martins - ambulatório de Foniatria da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB).

Figura 2 - Videolaringoscopia mostrando granuloma bilateral das apófises vocais

Fonte: Acervo pessoal da Dra. Regina Helena Garcia Martins - ambulatório de Foniatria da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB).

Os tratamentos dos granulomas dependem diretamente de sua etiologia. Os granulomas secundários à doença do refluxo gastroesofágico correspondem à resposta

inflamatória da mucosa decorrente da ação irritativa direta do conteúdo gástrico. As mucosas da faringe e da laringe ficam expostas ao conteúdo ácido e de pepsina provenientes do estômago, além de bile e enzimas pancreáticas. Esses agentes nocivos às mucosas causam edema, inflamação, ulceração e granuloma. Nesses pacientes, a história clínica confirma os episódios de refluxo, na maioria dos casos, e esses sintomas podem coexistir com rouquidão, tosse e secreção na garganta. Achados laringoscópicos frequentes são hipertrofia da mucosa da glote posterior, granulomas e edema de pregas vocais (ASAOKA et al., 2014). Nos granulomas das laringites ácidas, há evidente melhora dos sintomas e regressão das lesões com o tratamento dietético associado aos inibidores de bomba de prótons, como demonstrado por diversos autores (REMACLE; LAWSON, 2006; PENDLETON et al., 2013).

Yuksel e Vaezi (2013) submeteram pacientes com sintomas de refluxo faringolaríngeo aos exames de pHmetria e confirmaram a correlação entre história clínica, achados endoscópicos e resultados dos exames de pHmetria. Esses autores registraram melhora clínica com o tratamento de inibidores de bomba de prótons em 84% dos pacientes (20 mg de omeprazol associado à dieta) e melhora endoscópica das lesões laríngeas, incluindo os granulomas, em 96% dos casos. Kandogan et al. (2012) analisaram os resultados das análises vocais de pacientes disfônicos com lesões laríngeas e sintomas de refluxo, em tratamento com inibidores de bomba de prótons (omeprazol 20 mg duas vezes ao dia por seis meses) e constataram melhora de todos os parâmetros vocais após esse período, reforçando os benefícios do tratamento de refluxo nas disfonias.

Os granulomas resultantes do abuso vocal e fonotraumatismo são frequentes em profissionais da voz e o tratamento é voltado à reeducação vocal. O abuso vocal produz atrito e impacto entre os processos vocais durante a fonação, causando ulceração da mucosa laríngea e da cobertura da cartilagem adjacente, fenômeno que se acentua com a emissão vocal em elevada intensidade e com tensão (BROCKMANN et al., 2011). Nos granulomas de contato por abuso vocal, alguns autores têm demonstrado sucesso com aplicação de toxina botulínica, em até 77% dos casos, associada à terapia vocal (YILMAZ et al., 2015).

A evolução favorável e o sucesso dos tratamentos acima reportados não são totalmente aplicados aos granulomas pós-intubação, especialmente naqueles com a permanência prolongada do tubo endotraqueal, e são altamente recidivantes. Em pacientes intubados, a cânula se posiciona na região posterior da glote, entre os processos vocais das cartilagens aritenoídeas, podendo causar escarificação da mucosa local e granulomas. O quadro se agrava quando são utilizados tubos de maior diâmetro, quando os pacientes se encontram em níveis

superficiais de sedação, ou quando a intubação é traumática e o período de intubação se estende acima de 10 dias (BÖTTCHER et al., 2014).

Os tratamentos preconizados para os granulomas de intubação incluem orientação vocal, medicamentos antirrefluxo, remoção cirúrgica da lesão, aplicação de toxina botulínica, sulfato de zinco, mitomicina C, uso de corticoides intralesionais ou inalatórios e até mesmo radioterapia em baixas doses. Tian et al. (2016) investigaram a eficácia do tratamento da injeção de esteroide intralesional associada a terapia com inibidor de bomba de prótons em 21 pacientes portadores de granuloma da apófise vocal e constataram remissão da lesão em 71% dos casos (tempo médio de seguimento de quatro meses). Em outro grupo, composto por 67 pacientes, esses autores utilizaram apenas a terapia antirrefluxo e observaram, após cinco meses de tempo médio de seguimento, 74% de remissão. Esses valores não determinaram diferença estatística entre os grupos.

Zhang et al. (2014) avaliaram a eficácia dos tratamentos de granulomas laríngeos em 13 pacientes, sendo que seis foram submetidos à remoção cirúrgica e em sete foi adotado tratamento conservador (medidas antirrefluxo e terapia vocal, sem uso de medicamentos). No primeiro grupo, a cura foi observada em 50%, após uma ou duas cirurgias, e no segundo grupo, a cura foi de 57%, não havendo diferenças significativas entre os tratamentos. Para Karkos et al. (2014), o tratamento medicamentoso antirrefluxo é superior à cirurgia no tratamento do granuloma laríngeo recidivante. Segundo Jin et al. (2014), o sucesso do tratamento depende também do tamanho da lesão, especialmente de sua base de implantação e do gênero. No feminino, observam-se piores resultados. Fink et al. (2013) salientam a eficácia da aplicação de toxina botulínica no músculo aritenoídeo nos granulomas refratários à ressecção cirúrgica, ao tratamento com inibidores de bomba de prótons e à terapia vocal.

O sulfato de zinco tem sido também utilizado por alguns autores no tratamento dos granulomas recidivantes e refratários à cirurgia. Sun et al. (2012) apresentaram resultados satisfatórios em 11 pacientes tratados com esse fármaco, não havendo recorrência após um ano de seguimento. Radioterapia em baixas doses também tem sido recomendada por alguns autores no tratamento dos granulomas recidivantes (SONG et al., 2012; WANG et al., 2014).

Pelo exposto, é notória a abrangência em modalidades terapêuticas nos granulomas laríngeos, porém não há consenso na literatura quanto ao melhor tratamento para os granulomas de intubação e, consequentemente, para prevenção de suas recidivas.

2 OBJETIVO

2 OBJETIVO

Comparar a efetividade dos tratamentos dos granulomas laríngeos decorrentes de intubação endotraqueal existentes na literatura, em relação à resolução, taxa de recidiva e ao tempo de resolução das lesões.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3 MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão sistemática de artigos cujo conteúdo contemplava o tratamento dos granulomas laríngeos decorrentes de intubação endotraqueal.

3.1 Critérios empregados para inclusão dos estudos para esta revisão

Tipos de estudo: a princípio, seriam aceitos apenas ensaios clínicos randomizados (ECR) e estudos prospectivos controlados (EC). Na ausência desses estudos, foram aceitos, também, estudos retrospectivos e prospectivos não controlados.

Critérios de inclusão: estudos que analisem qualquer tipo de tratamento do granuloma laríngeo secundário à intubação endotraqueal, que contemplem no mínimo cinco casos. Não houve restrição quanto ao idioma.

Critérios de exclusão: relatos de caso e estudos com menos de cinco pacientes.

Tipos de participantes: pacientes portadores de granulomas laríngeos secundários à intubação endotraqueal.

Tipos de intervenção: conservadora (uso de inibidores de bomba de prótons ou antagonistas H2 via oral, medidas antirrefluxo, corticosteroides inalatórios, orais ou intralesionais, sulfato de zinco via oral, orientações vocais, fonoterapia, antibioticoterapia via oral e toxina botulínica tópica) ou procedimentos cirúrgicos (convencional, fibroscópica ou à laser).

Tipos de desfecho:

Primário: resolução do granuloma.

Secundários: recidiva após tratamento primário, após tratamento secundário e tempo de tratamento para a resolução do granuloma.

3.2 Local

Faculdade de Medicina de Botucatu – Mestrado Profissionalizante - Programa de Pós-Graduação em Medicina (MEPAREM).

3.3 Métodos para identificação dos estudos

3.3.1 Base de dados eletrônicas

- Pubmed: 1966 a janeiro de 2017
- Embase: 1980 a janeiro de 2017
- Lilacs (Bireme): 1982 a janeiro de 2017
- Cochrane: 1993 a janeiro de 2017

3.3.2 Definição dos descritores e estratégia de busca

Foram utilizados os seguintes descritores indicados pelo DeCS e pelo MeSH: (Laryngeal Granulomas or Laryngeal Granuloma or Granuloma of Larynx or Larynx Granuloma or Larynx Granulomas or Vocal Folds Granuloma or Vocal Fold Granuloma) AND (Botulinum Toxins or Botulinum Toxin or Clostridium botulinum Toxins or Botulin or Surgery or operative therapy or operative procedures or invasive procedures or operations or Mitomycins or Lasers or Laser or Q-Switched Lasers or Q Switched Lasers or Q-Switched Laser or Pulsed Lasers or Pulsed Laser or Continuous Wave Lasers or Continuous Wave Laser or Masers or Maser or Zinc Sulfate or Zincteral or Heptahydrate Zinc Sulfate or Prilosec or Omeprazole Sodium or Omeprazole or Omeprazole magnesium or H 168-68 or H 168 68 or H 16 or Proton Pump Inhibitors or Inhibitors, Proton Pump).

A estratégia de busca foi adaptada para cada uma das bases para obter-se maior sensibilidade (Apêndice A). Não houve restrição de idioma. As bibliografias de publicações relevantes encontradas pela pesquisa foram analisadas à procura de estudos não identificados pela estratégia de busca.

3.4 Seleção dos estudos

Dois pesquisadores (CFR e RHGM), independentemente, examinaram os títulos e os resumos dos estudos a fim de remover artigos irrelevantes, recuperar textos completos relevantes, identificar localização e ambiente dos estudos, bem como detalhes da intervenção, data e duração do estudo e examinar os textos completos para o cumprimento dos critérios de

elegibilidade. Foi planejado para resolver quaisquer divergências por discussão, se isso não resultasse em consenso, a opinião do terceiro autor seria decisiva.

3.5 Extração de dados

Dois revisores (CFR e RHGM) extraíram, independentemente, os dados dos estudos elegíveis e resumiram-nos em um formulário de extração de dados. Foi planejado para resolver qualquer divergência por discussão e, se isso não resultasse em consenso, a opinião do terceiro autor seria decisiva.

3.6 Avaliação do risco de viés nos estudos incluídos

Foi planejado que se fossem encontrados ECR e/ou EC, dois autores da revisão (CFR e DCC) avaliariam cada ensaio independentemente. Eventuais desacordos seriam resolvidos por consenso, ou com consulta de uma terceira parte (RHGM). Se fossem encontrados somente estudos observacionais não seriam feitas as avaliações dos riscos de viés devido a inexistência de consenso para a aplicação desta avaliação nestes estudos, mas seriam considerados passíveis de vieses e sujeitos ao efeito de confundidores.

3.7 Análise dos dados

Foi realizada metanálise proporcional utilizando o programa StatsDirect, versão 3.0.121. Gráficos de floresta foram apresentados para resumir os dados. Cada linha horizontal no gráfico representa um estudo incluído na metanálise. O efeito estimado é representado por um quadrado cinza, e o tamanho do quadrado representa o peso do estudo correspondente, representado graficamente na metanálise. A estimativa total combinada foi marcada com um diamante na parte inferior do gráfico. Foram apresentadas a proporcionalidade e os IC 95% dos estudos combinados. A presença de uma sobreposição dos intervalos de confiança das diferentes intervenções sugeriu efeito semelhante das intervenções sobre o resultado. A não sobreposição sugeriria efeitos distintos das intervenções estudadas.

Todos os estudos foram, também, analisados de forma descritiva.

Para quantificar as inconsistências dos estudos empregados na metanálise, foi utilizado o teste de heterogeneidade $I^2 = [(Q - df)/Q] \times 100\%$, sendo *Q* o qui-quadrado e, df (*degree of freedom*) o grau de liberdade. Consideramos presença de heterogeneidade substancial quando $I^2 > 75\%$. Devido à heterogeneidade entre os estudos, foi usado o modelo de efeito randômico da metanálise.

3.8 Análise de subgrupos

Para fins de análise estatística, os pacientes foram divididos em dois subgrupos segundo o tipo de tratamento empregado:

1. cirúrgico ± associações (cirúrgico, de forma geral);
2. clínico.

O tratamento cirúrgico englobou microcirurgia de laringe convencional, microcirurgia de laringe com laser KTP e cirurgia fibroscópica com fórcipes. As associações ao tratamento cirúrgico foram: terapia antirrefluxo, fonoterapia, antibioticoterapia e corticoterapia via oral e intralesional. Como tratamento clínico, foram considerados: terapia antirrefluxo, fonoterapia (ou apenas orientações vocais) e corticoterapia inalatória e via oral.

3.9 Análise ética

O estudo obteve dispensa da aprovação pela comissão de ética, conforme deliberação nº 001/2015, ofício 98/2016 do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu, de acordo com orientações do CONEP (Comitê Nacional de Ética em Pesquisa), do Ministério da Saúde.

4RESULTADOS

4 RESULTADOS

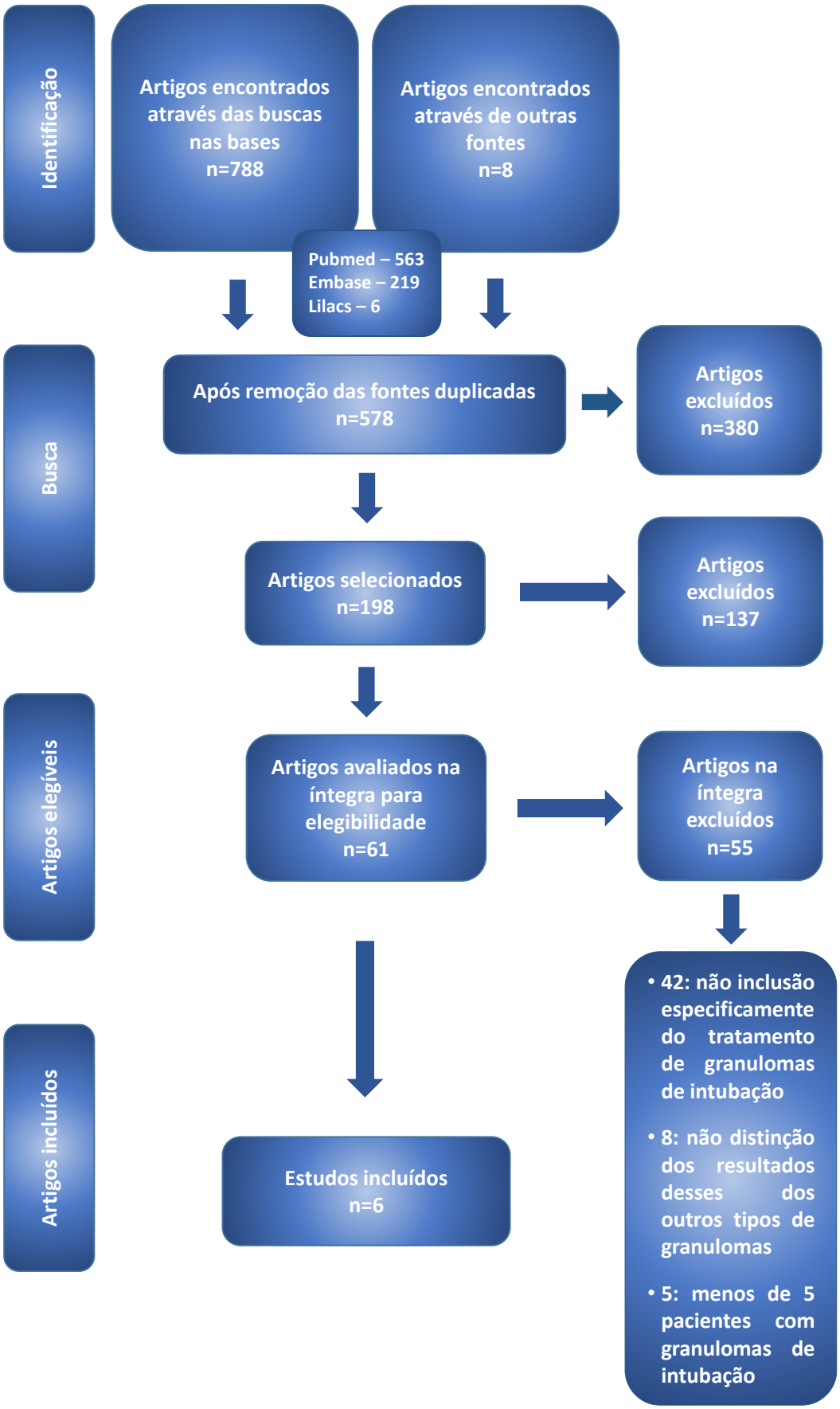
4.1 Descrição dos estudos

4.1.1 Resultado das buscas sistematizadas da literatura

A busca feita no dia cinco de janeiro de 2017, utilizando as estratégias citadas, identificou 563 artigos na base Pubmed-Medline, 219 artigos na base Embase e seis na Lilacs. Não foram identificados artigos na Cochrane. Foram identificados mais oito estudos pela busca manual nas referências de outros artigos.

Dos 578 artigos obtidos após exclusão das duplicatas, verificou-se, após análise inicial dos respectivos títulos, que 380 artigos não se encaixavam no objetivo do trabalho ora apresentado, e após leitura dos resumos foram excluídos mais 137 pelos mesmos motivos, restando 61 artigos para a leitura na íntegra. Desses, seis estudos contemplavam os critérios de inclusão previamente definidos para a pesquisa sob foco, tendo sido excluídos 55 pelas seguintes razões: 42 não incluíam especificamente o tratamento de granulomas de intubação, oito não distinguiam os resultados desses dos outros tipos de granulomas e cinco tinham menos de cinco casos com granulomas de intubação (Figura 3).

Figura 3 - Fluxograma de seleção dos artigos



4.1.2 Características dos estudos incluídos

Os seis estudos incluídos, abrangendo 85 pacientes, foram publicados no período de 1999 a 2012. Um artigo é prospectivo controlado não randomizado, um é prospectivo não controlados e quatro, retrospectivos. Dois estudos só incluíram os granulomas pós-intubação (ROH et al., 1999; LIN et al., 2008), e os outros estudaram granulomas de diversas etiologias, mas foram incluídos na revisão somente os granulomas pós-intubação.

Quatro artigos são da Ásia (Coreia do Sul, China, Tóquio e Japão), um da América do Sul (Brasil) e um da Oceania (Austrália). Todos os artigos encontram-se na língua inglesa.

O número de pacientes em cada estudo, sexo, faixa etária, tipo de intervenção empregada, desfechos estudados e tempo de seguimento encontram-se no Quadro 1.

O sintoma mais prevalente reportado foi a rouquidão, seguida de sensação de corpo estranho na garganta, dor de garganta, fadiga vocal, dispneia, *globus* e tosse. Os métodos diagnósticos utilizados para identificação da lesão laríngea foram a faringolaringoscopia indireta e flexível, videoestroboscopia e videolaringoscopia. Somente um estudo (LIN et al., 2008) fez análise vocal.

A ocorrência de efeitos colaterais dos tratamentos foi descrita em somente um estudo (ROH et al., 1999). De 20 pacientes tratados com corticosteroide inalatório, dois (10%) apresentaram monilíase oral.

Quadro 1 - Características dos estudos

Autores (Ano)	Tipo de estudo Local	Nº Partici-pantes	Sexo M/F	Idade (anos)	Tratamento Primário	Desfecho Resolução após tratamento primário	Desfecho Recidiva após tratamento primário	Tratamento Secundário	Desfecho Recidiva após tratamento secundário	Tempo de seguimento (meses)
de Lima Pontes et al. (1999)	Coorte retrospectiva Brasil	12	Ø	Ø	Clínico (4/12) cirúrgico (8/12)	12 (100%)	0	-	-	Ø
Havas et al. (1999)	Coorte retrospectiva Austrália	14	Ø	Ø (geral 30-86)	Clínico (6/14); cirúrgico (8/14)	6 (100%) 5/8 (63%)	3 (21%) (cirurgia)	Terapia antirrefluxo + fonoterapia	1/3 (33%)	36
Roh et al. (1999)	Ensaio clínico não randomizado Coreia do Sul	34	4/30	Média 36 (21-59)	Clínico	26 (76%)	8/34 (24%)	Cirurgia ± laser	2/8 (25%)	24
Hirano et al. (2002)	Ensaio clínico não controlado e não randomizado Japão	5	Ø	Ø	Cirúrgico	5 (100%)	0	-	-	16-72
Lin et al. (2008)	Série de casos China	12	5/7	Média 47 (32-73)	Cirúrgico	12 (100%)	0	-	-	14-43
Sun et al. (2012)	Série de casos China	8	Ø	21 a 30 (2); 31 a 40 (2); 41 a 50 (1); 51 a 60 (1); 61 a 70 (2)	Cirúrgico	0	8 (100%)	Sulfato de zinco	0	12

Ø= dado não especificado.

4.1.3 Intervenções empregadas

Os tratamentos empregados como primários foram (associados ou isolados): terapia antirrefluxo (seja com inibidor de bomba de prótons - IBP ou inibidor de H2), fonoterapia, anti-inflamatórios, corticoterapia oral, inalatória e intralesional, antibioticoterapia, toxina botulínica e cirurgia (convencional, fibroscópica ou à laser de potássio-titanil-fosfato - KTP).

Em relação ao tratamento secundário, foram utilizados (também associados ou não): terapia antirrefluxo, fonoterapia, cirurgia convencional ou à laser, toxina botulínica e sulfato de zinco via oral.

4.1.3.1 Terapia antirrefluxo

Como tratamento primário, um estudo utilizou antagonista do receptor H2 da histamina (ranitidina, 150 mg/dia por quatro semanas). Em outro estudo foi utilizado inibidor de bomba de prótons (IBP) como tratamento de escolha por um período de um a doze meses. Também foi descrito o uso de antiácidos pelo tempo médio de 12 meses, além de anti-

inflamatórios e corticosteroide via oral. Em um estudo não foi especificada a classe de fármacos utilizada. O tratamento antirrefluxo também foi associado à cirurgia à laser de potássio-titanil-fosfato (KTP) em alguns pacientes e, em outros, foi associado à outra terapia, como fonoterapia, antibioticoterapia e corticoterapia via oral (Quadro 2). Apenas um estudo utilizou a terapia antirrefluxo como tratamento secundário (Quadro 3).

Alguns estudos que utilizaram a terapia antirrefluxo como tratamento primário ou secundário orientaram mudanças do estilo de vida associadas ao tratamento medicamentoso, como evitar álcool, comida apimentada e refeições próximas do horário de dormir, além de elevação da cabeceira da cama.

Quadro 2 - Terapia antirrefluxo (± associações) como tratamento primário

Estudo	Número de pacientes	Tipo de tratamento	Duração	Resolução	Recidiva
de Lima Pontes et al. (1999)	4	Omeprazol 20 mg/dia e domperidona 40 mg/dia + orientações	de 1 a 12 meses	4 (100%)	0
Havas et al. (1999)	6	Ranitidina 150 mg/dia + orientações + fonoterapia	1 mês	6 (100%)	0
Roh et al. (1999)	14	Antiácidos + repouso vocal + anti-inflamatórios ± corticoides oral	12 meses	6/14 (43%)	8/14 (57%)
Lin et al. (2008)	5	† + cirurgia ± fonoterapia ± antibioticoterapia ± corticoterapia	Ø	12 (100%)	0

†= classe de droga não especificada.
Ø= dado não especificado.

Quadro 3 - Terapia antirrefluxo (± associações) como tratamento secundário

Estudo	Número de pacientes	Tipo de tratamento	Duração	Resolução	Recidiva
Havas et al. (1999)	3	Ranitidina 300 mg/dia + orientações + fonoterapia (ou omeprazol 20-40 mg/dia se falha)	1 a 2 meses	2/3 (67%)	1/3 (33%)z

4.1.3.2 Fonoterapia

Alguns pacientes submetidos à terapia antirrefluxo foram, também, submetidos à orientações vocais e fonoterapia. A terapia vocal incluía correção do comportamento de abuso vocal, redução da tensão da musculatura laríngea e programa de higiene vocal. Como orientações, relatou-se: evitar pigarrear, gritar e falar em ambientes ruidosos. Alguns pacientes

que foram submetidos à cirurgia à laser de KTP, e outros que fizeram uso de corticosteroide inalatório fizeram também terapia vocal. A fonoterapia não foi utilizada de forma isolada.

4.1.3.3 Corticosteroide inalatório

Vinte pacientes foram submetidos ao tratamento com corticosteroide inalatório, com Pulmicort® (budesonida 400 mcg/dia, divididos em dois jatos orais de 50 mcg quatro vezes ao dia) ou diproprionato de beclometasona (0,1 mg quatro vezes ao dia) associado à orientações vocais. O tratamento foi interrompido, apenas, quando foi constatado o desaparecimento da lesão.

4.1.3.4 Sulfato de zinco

Um estudo, que abrangeu oito pacientes com granulomas laríngeos, fez o tratamento secundário com sulfato de zinco, 100 mL (200 mg) três vezes ao dia via oral. Os pacientes foram observados e reavaliados regularmente, com laringoscopia mensal nos primeiros três meses, e depois trimestral por um ano. O sulfato de zinco foi suspenso após o completo desaparecimento da lesão. Todos os casos foram resolvidos dentre quatro e 12 semanas. Não houve recorrência num período de um ano. Este foi o único estudo que utilizou sulfato de zinco.

4.1.3.5 Cirurgia

As cirurgias foram convencionais, à laser KTP ou fibroscópica com fórcipes, podendo ser empregadas diversas vezes. Alguns pacientes tiveram outras terapias associadas, como terapia antirrefluxo, fonoterapia, corticoterapia via oral e intralesional e antibioticoterapia.

4.1.3.6 Corticosteroide intralesional

O uso de corticosteroide intralesional (dexametasona) foi relatado sempre após remoção cirúrgica da lesão.

4.1.3.7 Outros tratamentos

Tratamentos como corticoterapia, outros anti-inflamatórios e antibioticoterapia via oral foram utilizados apenas em associação a outros tratamentos.

4.2 Desfecho primário

4.2.1 Resolução do granuloma após tratamento primário

A análise do desfecho resolução foi realizada nos seis estudos, abrangendo 85 pacientes, destes houve resolução em 66.

4.2.1.1 Efeito das intervenções

No grupo 1 (cirúrgico ± associações, de forma geral), composto de 41 pacientes, a chance de resolução do granuloma foi de 75% (IC 95%: 0,3% a 100%, I^2= 90%). No grupo 2 (clínico), composto de 44 pacientes, a chance de resolução foi de 86% (IC 95%: 67% a 97%). As Figuras 4 e 5 mostram os gráficos de floresta de cada intervenção destes grupos, gerados pela análise do programa StatsDirect.

Devido à heterogeneidade alta, para a metanálise, foi utilizado o efeito randômico.

Figura 4 - Gráfico de floresta para resolução após o tratamento primário com cirurgia ± associações

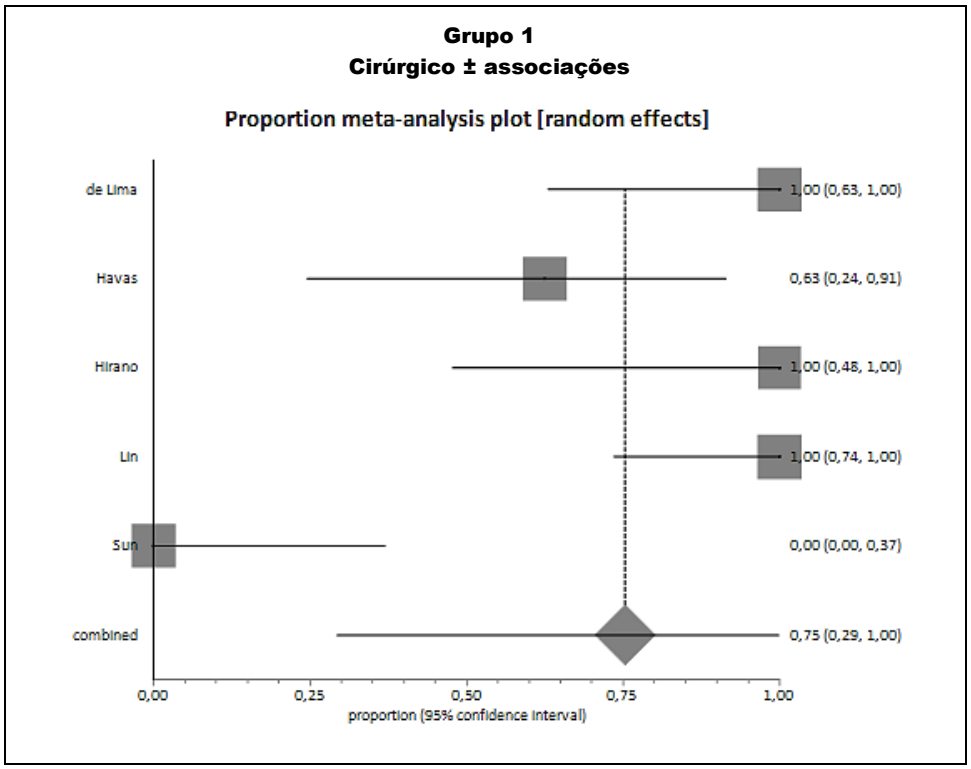
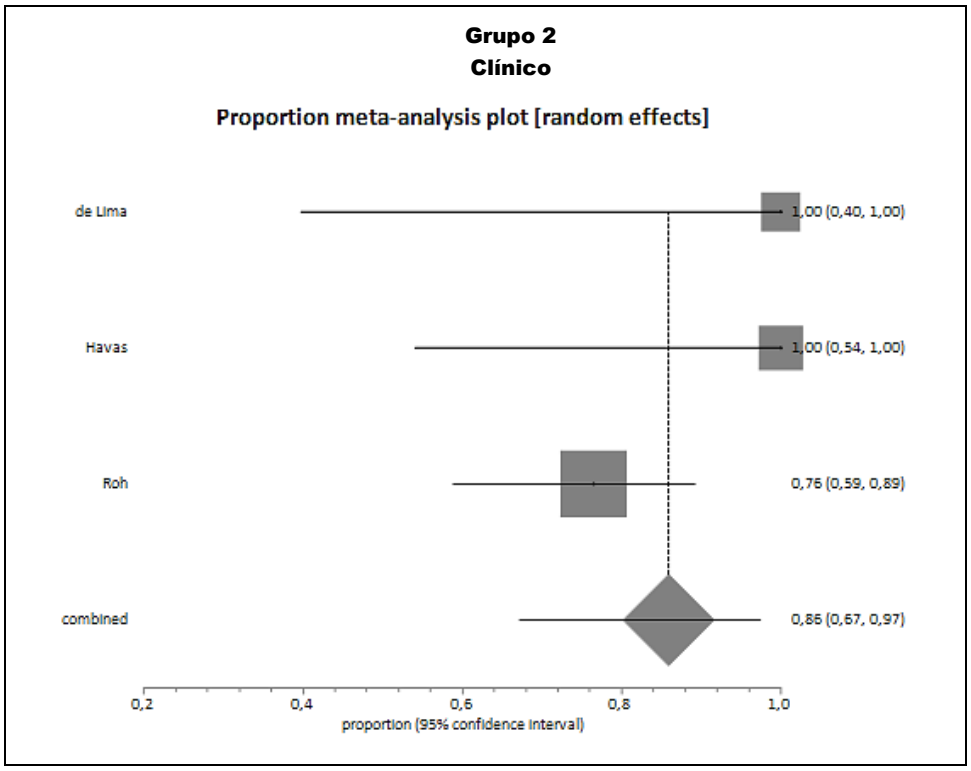
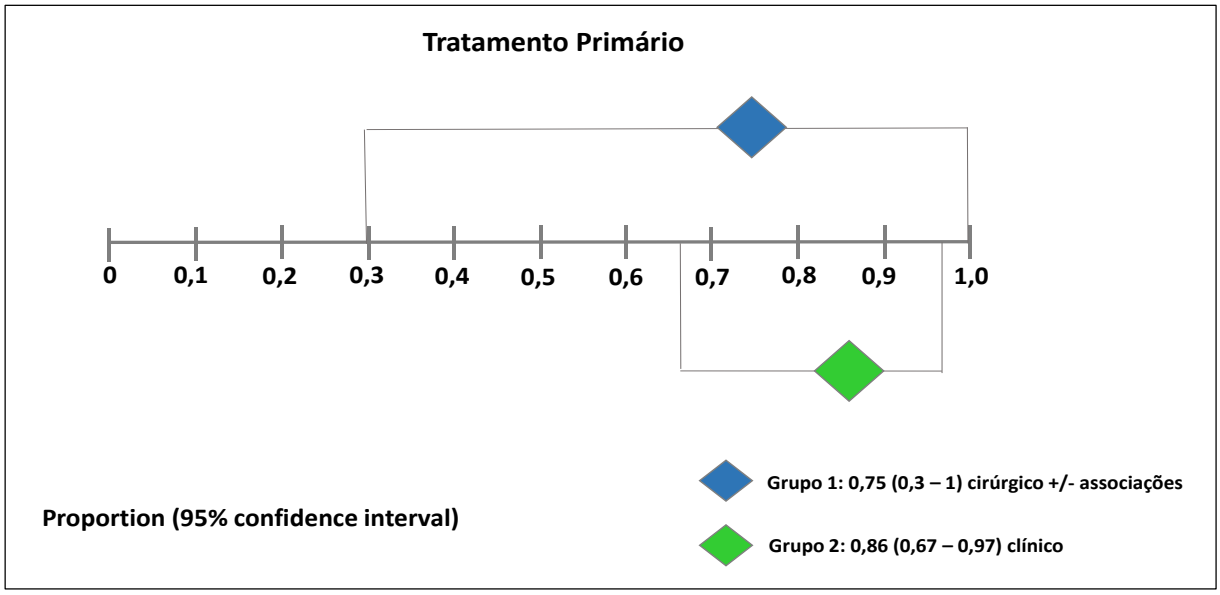


Figura 5 - Gráfico de floresta para resolução após o tratamento clínico primário



A Figura 6 mostra o resultado das duas intervenções em relação ao desfecho resolução após tratamento primário, gerado pela análise estatística. Como houve sobreposição dos intervalos de confiança, não houve diferença estatisticamente significante entre os tratamentos cirúrgico e clinico.

Figura 6 - Interpretação da metanálise para o desfecho resolução após tratamento primário; como houve sobreposição dos intervalos de confiança, não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos



4.3 Desfechos secundários

4.3.1 Recidiva após tratamento primário

A análise do desfecho recidiva foi realizada nos seis estudos, abrangendo 85 pacientes. Destes, observou-se que 19 apresentaram recidiva.

4.3.1.1 Efeito das intervenções

No grupo 1 (cirúrgico ± associações, de forma geral), composto de 41 pacientes (48%), o risco absoluto de recidiva foi de 25% (IC 95%: 0,2% a 71%,). No grupo 2 (clínico), composto de 44 pacientes (52%), o risco absoluto de recidiva foi de 14% (IC 95%: 3% a 33%). As Figuras 7 e 8 mostram os gráficos de floresta de cada intervenção destes grupos, gerados pela análise do programa StatsDirect.

Devido à heterogeneidade alta, para a metanálise, foi utilizado o efeito randômico.

Figura 7 - Gráfico de floresta para recidiva após o tratamento primário com cirurgia ± associações

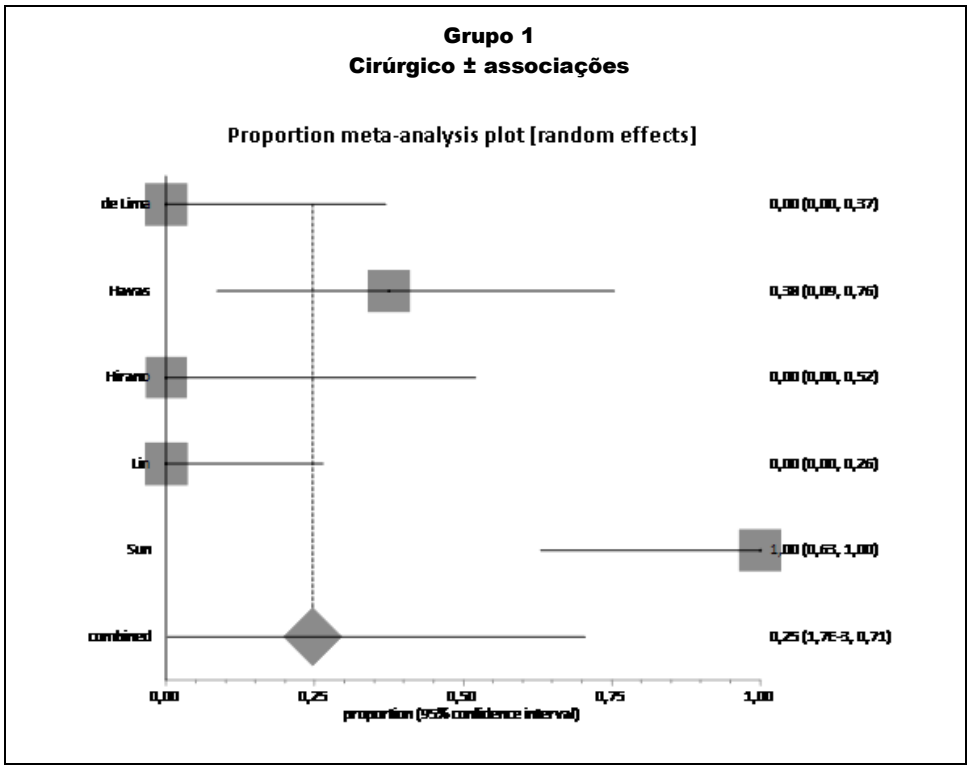
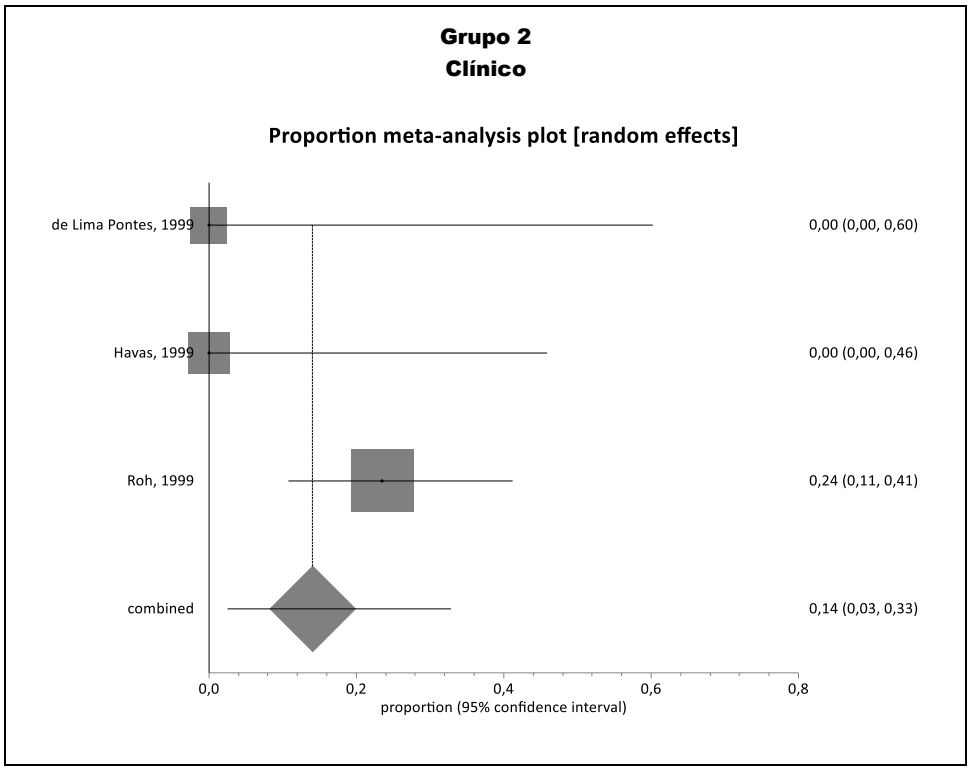
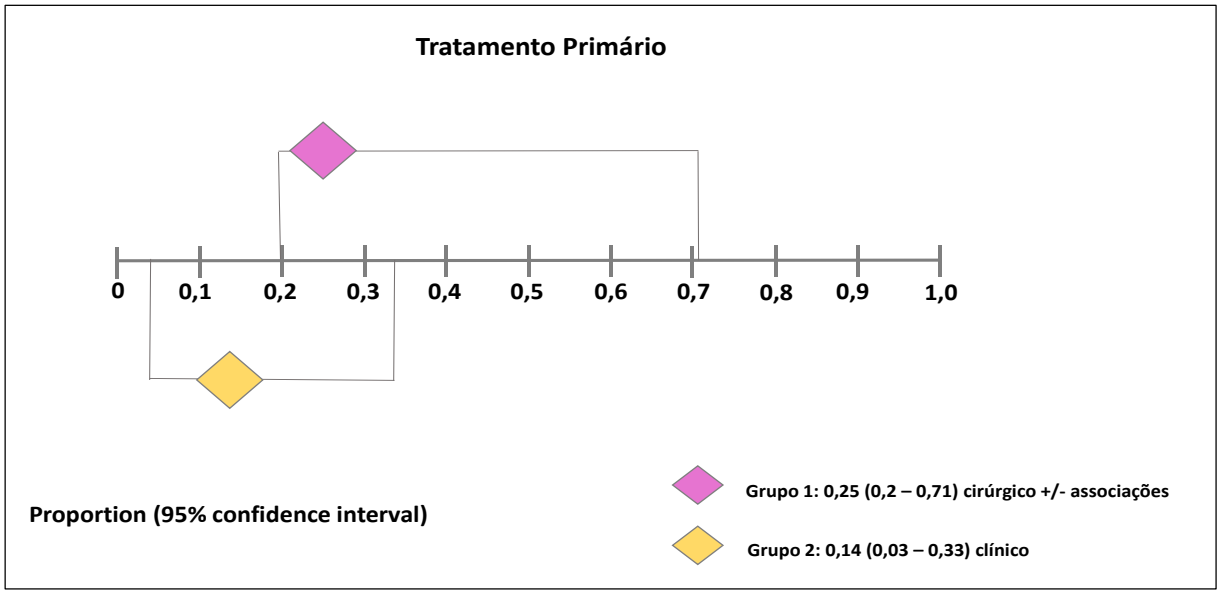


Figura 8 - Gráfico de floresta para recidiva após o tratamento clínico primário



A Figura 9 mostra o resultado das duas intervenções em relação ao desfecho recidiva após tratamento primário, gerado pela análise estatística. Como houve sobreposição dos intervalos de confiança, não houve diferença estatisticamente significante entre os tratamentos cirúrgico e clinico.

Figura 9 - Interpretação da metanálise para o desfecho recidiva após tratamento primário; como houve sobreposição dos intervalos de confiança, não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos



4.3.2 Recidiva após tratamento secundário

Três estudos, englobando 19 pacientes, estudaram o desfecho recidiva após esta nova intervenção. Destes, três (16%) apresentaram nova recidiva, havendo resolução em 16 pacientes.

Devido ao baixo número de estudos e/ou pacientes, foi feita apenas a análise descritiva dos dados. Três pacientes que apresentaram recidiva após tratamento cirúrgico foram submetidos à terapia antirrefluxo associada à fonoterapia, com resolução de dois deles (taxa de recidiva de 33%). Outros oito, também com recidiva após tratamento cirúrgico utilizaram sulfato de zinco via oral, com resolução completa de todos os casos. Ainda, mais oito pacientes, desta vez com recidiva após tratamento clínico (repouso vocal + antiácidos + anti-inflamatório via oral ± corticosteroide via oral), foram tratados com cirurgia convencional ou à laser, com resolução de oito granulomas (taxa de recidiva de 25%).

4.3.3 Tempo de tratamento necessário para a resolução dos granulomas

O tempo de tratamento necessário para a resolução das lesões variou muito, desde imediatamente após o procedimento, como no caso das cirurgias, como até 23 meses, no caso do corticosteroide inalatório (budesonida). O sulfato de zinco levou um tempo de quatro a 12 semanas. O tempo de tratamento antirrefluxo, por sua vez, não ficou especificado em todos os estudos. Os dados apresentados não foram passíveis de análise estatística.

5 DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

5.1 Sobre o problema e as intervenções

O presente estudo teve como foco os granulomas de intubação. Estes são relativamente raros na prática clínica, porém a incidência pode ser muito maior quando são realizadas laringoscopias de rotina após a extubação (SANTOS et al., 1994; COLTON; HOUSE et al., 2011). Sua formação recebe influência de vários fatores, como predisposição individual, utilização de tubos de maior diâmetro, intubação traumática e prolongada, a mobilização no leito e a manutenção do paciente em planos superficiais de sedação, estimulando a tosse, a deglutição e a fonação (SUE; SUSANTO, 2003; MOTA et al., 2012). Essas condições predispõem ao traumatismo de mucosa em contato com a cânula e, consequentemente, à formação do granuloma. Neste contexto, as apófises vocais são os sítios mais expostos ao trauma, além da região subglótica, a mucosa ao nível do balonete e da extremidade distal da cânula (SUE; SUSANTO, 2003; MARTINS et al., 2006; MOTA et al., 2012). O frágil pericôndrio que recobre as apófises vocais associada à pobre vascularização da mucosa local são os principais fatores que tornam o local mais vulnerável às lesões (MARTINS et al., 2006).

Analisando os estudos selecionados nesta revisão, que descreveram o gênero dos pacientes, observa-se predomínio do sexo feminino (76%) sobre o masculino (24%). Em diversos trabalhos, voltados a todos os tipos de granulomas, nota-se predomínio do sexo masculino (DE LIMA PONTES et al., 1999; ROH et al., 1999; WANI; WOODSON, 1999; WANG et al., 2009; ZHANG et al., 2014), porém esta frequência se inverte quando se considera apenas o granulomas pós-intubação, os quais são mais frequentes nas mulheres (LEMOS et al., 2005). Os motivos pelos quais as mulheres são mais predispostas à formação dos granulomas de intubação não são claros. Duas possíveis explicações seriam a menor dimensão da laringe feminina, quando comparada à dos homens, e a maior demanda fonatória, com períodos menores de repouso vocal, os quais seriam importantes para a cicatrização dos tecidos lesados. Estes são alguns dos fatores apontados pelos autores para justificar a maior prevalência de lesões laríngeas benignas em mulheres, porém não especificamente dos granulomas de intubação (ZHUKHOVITSKAYA et al., 2015). Outra possível justificativa foi dada por Hammond et al. (1998) e Butler et al. (2001), atribuindo à diferente distribuição de ácido hialurônico nas camadas da lâmina própria, o qual encontra-se em menor quantidade nas

camadas superficiais das laringes femininas. Essa substância desempenha importante papel na reparação tecidual, e sua escassez pode predispor ao desenvolvimento de lesões laríngeas.

Em relação à idade, observamos predomínio na idade adulta, o que está de acordo com a maioria dos estudos publicados em relação ao tema (YLITALO; HAMMARBERG, 2000; MARTINS et al., 2009).

Os sintomas relacionados aos granulomas são variados. Lesões pequenas e restritas às apófises vocais podem ser assintomáticas por não impedirem a perfeita coaptação glótica. Por outro lado, quando volumosos, podem causar rouquidão, sensação de corpo estranho e dispneia. Esses sintomas foram destacados nos estudos incluídos nesta revisão, principalmente a rouquidão.

O tempo entre a extubação e o início dos sintomas é variável. Em geral, surgem após duas semanas, quando adquirem dimensão capaz de causar sintomas. Acreditamos que, se a extubação sob visão endoscópica fosse realizada rotineiramente, seria possível o diagnóstico precoce dos pacientes portadores de lesões de mucosa de vias aéreas e a seleção dos mesmos para exames videolaringoscópicos periódicos. Esta medida permitiria precisar com maior exatidão o tempo de surgimento dos granulomas, bem como sua evolução. Santos et al. (1994) examinaram a laringe de pacientes após intubação endotraqueal e observaram eritema laríngeo em 94% e ulceração em 76%, com resolução dentro de seis semanas. Lesões compatíveis com granuloma foram notadas em 44% dos pacientes, sendo que 57% delas se desenvolveram em um intervalo de quatro semanas após a extubação (SANTOS et al., 1994). Da mesma forma, Colton House et al. (2011) estudaram 61 pacientes submetidos à intubação por pelo menos 48 horas e à videolaringoscopia após a extubação e três a quatro semanas após. O tempo médio de intubação foi de nove dias, variando de dois a 28 dias. Os autores encontraram alterações em todos os exames, sendo granulomas em 32 (52%), bilaterais na maioria dos casos. Não foi bem descrito se os granulomas estavam presentes já no primeiro exame ou nos subsequentes.

Segundo Lemos et al. (2005), não há correlação entre o tempo de intubação e a ocorrência do granuloma. Na pratica clínica, observamos que nem todos os pacientes intubados por períodos prolongados desenvolvem granulomas laríngeos. Ao contrário, essas lesões podem ser diagnosticadas em alguns pacientes intubados por apenas algumas horas, como descrito por Nasri et al. (1995). Esses fatos intrigantes permitem-nos supor que as respostas da mucosa à presença do tubo endotraqueal sejam influenciadas por diversos fatores e pela predisposição individual. Como exemplo, temos a maior susceptibilidade de desenvolver granulomas em

pacientes com predisposição a queloides, necessitando, muitas vezes, de diversas remoções cirúrgicas e terapias complementares (YOUNG et al., 2014).

Outro possível fator predisponente ao desenvolvimento dos granulomas de intubação é o refluxo gastroesofágico. Dentre os seis trabalhos incluídos neste estudo sobre granulomas de intubação, este foi apontado em quatro, mesmo em pacientes sem sintomas clássicos de refluxo. Certamente, a DRGE é um fator prejudicial à epitelização da mucosa laríngea lesada pela cânula de intubação. As agressões à mucosa laríngea causadas pela exposição aos componentes do suco gástrico têm sido descritas há décadas, especialmente a partir do trabalho pioneiro de Delahunty e Cherry (1968), um estudo experimental em animais, no qual os autores irrigaram a mucosa da laringe com suco gástrico aspirado diretamente do estômago dos mesmos e conseguiram reproduzir lesões laríngeas importantes, confirmando sua ação irritativa à mucosa das vias aéreas. A partir daí, a associação entre refluxo faringolaríngeo, sintomas vocais e lesões laríngeas foram bem descritas em muitos outros estudos (MARTINS et al., 2012; RAFII et al., 2014; RUIZ et al., 2014).

Outros autores comprovaram os benefícios do tratamento com inibidores de bomba de prótons na melhora dos sintomas vocais e de lesões laríngeas em pacientes disfônicos (KANDOGAN et al., 2012; COHEN et al., 2013; LIU et al., 2016). O tratamento medicamentoso com inibidores de bomba de prótons tem sido preconizado nos granulomas laríngeos, independente da causa, bem como profilaticamente, em pacientes submetidos à microcirurgia de laringe (MA et al., 2015; OGAWA et al., 2016).

O abuso vocal tem sido considerado por alguns autores como outro possível fator predisponente ao granuloma de intubação, como constatado em dois estudos de nossa revisão que incluíram cinco pacientes. Segundo Ylitalo e Hammarberg (2000), pacientes com abuso vocal apresentam “pitch” (sensação auditiva sobre a altura da voz) baixo, monotonia, uso abusivo de “fry” (emissão contínua em registro pulsátil, com “a” sustentado repetidas vezes) e hiperfunção. A fonação exagerada e traumática provoca colisão das pregas vocais com impacto, resultando em lesões da mucosa das mesmas, especialmente no epitélio de cobertura das aritenoides, o que justifica os granulomas de contato diagnosticados em profissionais da voz, cantores e professores. Esse mecanismo fonatório provavelmente dificulta a cicatrização dos tecidos lesados na intubação. Em um interessante trabalho experimental, Hammond et al. (1998) reproduziram os danos do trauma fonatório ao epitélio laríngeo durante a exposição de cães à fonação excessiva. Exames histológicos e de microscopia eletrônica das pregas vocais

registraram descamação maciça do epitélio, fissuras e junções intercelulares ocupadas por fluido, indicando edema local, além de descontinuidade da membrana basal.

O diagnóstico dos granulomas laríngeos por intubação baseia-se na história clínica e nos achados de exames endoscópicos (nasofibroscopia ou telescopia laríngea), com ou sem estroboscopia. O aspecto do granuloma quase nunca deixa dúvidas quanto ao diagnóstico, pois a lesão tem aspecto característico - mostra-se arredondada, de coloração esbranquiçada, rósea ou vinhosa, superfície lisa ou irregular, séssil ou pediculada e implantada nas apófises vocais. O diagnóstico diferencial com outras lesões mais graves é cogitado quando a lesão se apresenta ulcerada e com aspecto infiltrativo. Nesses casos, a biópsia excisional confirma o diagnóstico.

As análises vocais perceptivo-auditivas (escala GRBASI) têm sido utilizadas por alguns autores para quantificar o grau de comprometimento vocal. Os parâmetros vocais são quantificados por meio de escore de intensidade de zero a três, dependendo do grau de comprometimento da alteração vocal. Esse método de avaliação permite analisar a *performance vocal* do paciente antes e após o tratamento.

A escolha do tratamento ideal para os granulomas de intubação tem sido um desafio constante para muitos especialistas, uma vez que a lesão tem caráter recidivante, especialmente quando estão envolvidos diversos fatores predisponentes (WANI; WOODSON, 1999; KARKOS et al., 2014). O tratamento medicamentoso isolado é lento, o que o torna desmotivante (ROH et al., 1999; WANI; WOODSON, 1999). De acordo com Koufman (1994), a resolução do granuloma com tratamento clínico pode demorar de seis a oito meses. O tratamento cirúrgico, por sua vez, traz riscos de complicações anestésicas, cicatrizes locais e recorrência, o que motiva alguns autores a deixá-la reservada para lesões que não respondem ao tratamento medicamentoso (WANI; WOODSON, 1999). Além disso, ainda indicam continuação do tratamento clínico no período pós-operatório, o que reduziria o risco de recidiva (LEMOS et al., 2005).

Para alguns autores, as recidivas podem chegar a 40 a 90% (ORLOFF; GOLDMAN, 1999; HIRANO et al., 2002). Sendo assim, a associação de vários tratamentos tem sido a conduta mais adotada.

Nos trabalhos selecionados nesta revisão, descrevemos como tratamentos primários: terapia antirrefluxo, fonoterapia, anti-inflamatórios, corticoterapia oral, inalatória ou intralesional, antibióticos, toxina botulínica e cirurgia. Como tratamentos secundários, tivemos: terapia antirrefluxo, fonoterapia, cirurgia e sulfato de zinco.

Ao avaliarmos os índices de resolução dos estudos selecionados, observamos que, para o tratamento primário com cirurgia ± associações (41 pacientes), a resolução do granuloma foi de 75%. No grupo clínico (44 pacientes), a chance de resolução foi de 86%. Já em relação aos índices de recidiva, observamos que, para o tratamento primário cirurgia ± associações, a recidiva foi de 25%. No grupo clínico, por sua vez, o risco de recidiva foi de 14%. No entanto, a metanálise desses resultados não conseguiu demonstrar superioridade de um tratamento sobre o outro, e os motivos concentram-se no pequeno número de pacientes com granulomas de intubação, no elevado número de vieses e na falta de descrições detalhadas dos estudos.

O resultado do tratamento cirúrgico parece não ter influência da técnica utilizada, independentemente de ser realizado com bisturi frio, endoscopia ou laser. O tempo para resolução com o tratamento cirúrgico é o menor dentre todos os tipos de tratamento. No entanto, autores relatam que a recidiva é maior e deve ser utilizado quando o granuloma for grande ou caso haja dúvida diagnóstica (HOFFMAN et al., 2001; LEMOS et al., 2005).

Para alguns autores, o laser KTP (*Potassium titanyl phosphate*) tem se mostrado superior aos demais (LIN et al., 2008). Outros tipos de laser também foram descritos, porém como uso ambulatorial, e não especificamente para granulomas de intubação. Centric et al. (2014) descreveram o uso de laser de luz pulsada (585 nm) para o tratamento de cinco pacientes com granulomas laríngeos, associado ou não à cirurgia. No entanto, os autores não especificaram a técnica e a taxa de recidiva. Também foram descritas a utilização do laser de CO_2 e YAG-laser (KOUFMAN et al., 2007).

Hirano et al. (2002) utilizaram a cirurgia fibroscópica com fórcipes em 27 pacientes e atribuíram a preferência pelo método à facilidade técnica, à possibilidade de anestesia apenas tópica e ao baixo custo, quando comparado à cirurgia microscópica. Além disso, destacaram as dificuldades de manipulação da região posterior da glote com a presença do tubo nas cirurgias convencionais. Na casuística desses autores, dez pacientes com granulomas de contato (43%) apresentaram recorrência, a qual não foi observada em pacientes com granuloma de intubação, no seguimento de até 72 meses. Os autores consideraram este tipo de tratamento uma boa opção para granulomas recorrentes.

Deve-se ressaltar que muitos granulomas de intubação tendem a involuir espontaneamente (JIN et al., 2014). Os que não regridem podem estar associados a outras causas, como, por exemplo, o refluxo gastroesofágico e a tosse crônica e, portanto, merecem tratamento medicamentoso associado. Os resultados dos trabalhos elencados neste estudo

mostraram que as taxas de recidivas diminuem quando a cirurgia se associa a outros tratamentos.

O uso de toxina botulínica tem sido preconizado para os granulomas de diversas origens. Pham et al. (2004) recomendam a utilização da toxina botulínica como tratamento complementar dos granulomas laríngeos, ou mesmo quando houver falha no tratamento primário. Esses autores realizaram a aplicação da toxina em seis pacientes portadores de granulomas (três por refluxo, dois por hiperfunção, um pós-intubação), obtendo remissão completa em todos os casos. Nesse trabalho, os pacientes foram submetidos a tratamentos primários como fonoterapia, tratamento antirrefluxo com inibidores de bomba de prótons e cirurgia. Orloff e Goldman (1999) demonstraram sucesso na utilização da toxina botulínica no músculo tireoaritenoídeo (uni ou bilateral) em oito casos de granulomas laríngeos (dois por intubação, um por trauma cervical, quatro por refluxo e um por abuso vocal), tanto como tratamento único (realizado em cinco casos), como adjuvante (realizado em três casos) com cirurgia, repouso vocal e medidas antirrefluxo gastroesofágico. Nasri et al. (1995), por sua vez, injetaram 12 unidades da neurotoxina, tanto no músculo tireoaritenoídeo como no cricoaritenoídeo lateral, sem recidiva em dois anos. Dentre as vantagens deste tipo de tratamento, destaca-se a possibilidade de ser realizada com o paciente acordado, através de injeções transcutâneas guiadas por eletromiografia. Efeitos colaterais não foram descritos nesses estudos, porém podem incluir, segundo os autores, voz soprosa, disfagia, dor local, aspiração e diminuição da eficiência da manobra de Valsalva (ORLOFF; GOLDMAN, 1999).

O tratamento dos granulomas laríngeos com inibidores de bomba de prótons tem se mostrado eficaz não apenas nos granulomas secundários ao refluxo faringolaríngeo (RFL), mas também nos granulomas de outras causas. Wani e Woodson (1999) avaliaram 21 pacientes com granulomas laríngeos (quatro pós-intubação, 11 por hiperfunção e cinco por refluxo) que realizaram tratamento com inibidores de bomba de prótons, demonstrando melhora dos sintomas e diminuição das lesões em 14 casos, em um tempo médio de tratamento de 10 meses. O tempo prolongado de tratamento tem sido o inconveniente para a adesão ao tratamento clínico.

Os sintomas de refluxo faringolaríngeo incluem rouquidão, *globus* faríngeo, tosse crônica, pigarro e odinofagia. Os sinais videolaringoscópicos, por sua vez, compreendem hiperemia e edema na região das aritenoides, paquidermia interaritenoídea e edema subglótico (LEMOS et al., 2005). Segundo Lemos et al. (2005), o tratamento com inibidor de bomba de prótons (IBP) se mostra mais eficiente, em relação ao anti-histamínico H2. Gurski et al. (2006),

em uma revisão sobre o assunto, descreve que o tratamento inicial de escolha em pacientes com laringite de refluxo é feito com o uso de IBP em doses moderadas (omeprazol, 40 mg/dia) por um período mínimo de três meses. Caso haja recidiva dos sintomas após esse período, o refluxo deve ser confirmado com exames complementares (pHmetria de 24 horas) e deve ser avaliada a possibilidade de se realizar fundoplicatura videolaparoscópica, a qual é custo-efetiva quando comparada à terapia de supressão com IBP em longo prazo e em altas doses. Segundo Marques et al. (2011), tanto a experiência clínica como os estudos apontam que a resposta do RFL aos IBP é muito variável e imprevisível e que, geralmente, os sintomas esofágicos de refluxo resolvem muito mais rapidamente que os sintomas extra-esofágicos. Com base nisso, o *"Committee on Speech, Voice and Swallowing Disorders"* da AAO-HNS (*American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*) recomenda a utilização de IBP duas vezes ao dia durante um período mínimo de seis meses (RIVAL et al., 1995).

Dentre os estudos por nós elencados, o diagnóstico de RFL foi clínico, sendo que apenas alguns pacientes realizaram pHmetria de 24 horas. Em relação ao tratamento, não foi possível observar superioridade do IBP em relação ao antagonista H2, pois os tratamentos não foram empregados de forma isolada em todos os pacientes. Constatamos que a dosagem dos fármacos foram, muitas vezes, inadequadas, sendo menores do que as recomendadas na literatura.

O uso de corticosteroides inalatórios tem a finalidade de diminuir o processo inflamatório observado nos granulomas e também tem se mostrado eficaz. Roh et al. (1999) avaliaram as respostas do tratamento com budesonida inalatória em 34 pacientes, distribuídos em dois grupos, um com terapia conservadora (repouso vocal + terapia antirrefluxo ± corticosteroide oral) e outro, apenas com o corticosteroide inalatório. A taxa de recidiva foi de 57% no grupo conservador. No outro grupo, todos os pacientes tiveram sucesso no tratamento, porém, em tempos diferentes (entre 6 a 23 meses) e não houve recidivas em um período de 24 meses. A budesonida inalatória tem sido amplamente utilizada pela importante atividade anti-inflamatória, rápida metabolização hepática e efeitos colaterais sistêmicos mínimos, mesmo quando usada por tempo prolongado. Em outro estudo (não incluído nesta revisão), quatro pacientes foram submetidos ao tratamento com dipropionato de beclometasona inalatória. A duração do tratamento, assim como no outro estudo, foi baseada no desaparecimento das lesões, e variou de três a cinco meses, sem que houvesse recidiva, por um período não especificado (KAWAIDA et al., 1996). Sabemos, no entanto, que a beclometasona, quando utilizada em dose superior a 1500 mcg ao dia por período prolongado, pode causar depressão da função

suprarrenal (CLENIL, 2015). Em relação ao tempo médio para resolução do granuloma, no entanto, a beclometasona foi mais rápida que a budesonida (quatro *versus* nove meses).

Para alguns autores, os granulomas da glote posterior podem ser tratados com sulfato de zinco via oral (SUN et al., 2012) como tratamento inicial ou adjuvante. Os autores apresentaram os resultados do uso desse medicamento em 16 pacientes portadores de granulomas laríngeos recidivantes, dos quais oito deles tinham origem pós-intubação. Após a administração do medicamento, todos os pacientes apresentaram resolução completa das lesões. O tempo de tratamento foi guiado pela resolução da lesão, o qual variou de quatro a 12 semanas, sem recorrência num período de um ano, sendo um dos tratamentos mais rápidos para a resolução do granuloma. O zinco é um elemento químico essencial para a vida: intervém no metabolismo de proteínas e ácidos nucleicos, estimula a atividade de mais de 100 enzimas, colabora no bom funcionamento do sistema imunológico e é necessário para cicatrização das feridas, pois auxilia no reparo do tecido epitelial e participa da proliferação de fibroblastos, formação do epitélio e síntese de colágeno. No entanto, sua meia-vida é relativamente curta, e o tempo de tratamento deve ser longo e contínuo, sempre tomando cuidado para evitar superdosagem.

Dois tipos de tratamento descritos em outros artigos não foram empregados para granulomas de intubação: mitomicina tópica e radioterapia em doses baixas. A toxina botulínica foi empregada, porém não em artigos com critérios de inclusão para esta revisão.

A terapia com radiação é tradicionalmente utilizada para o tratamento de doenças malignas e, recentemente, foi relatado ser efetiva no tratamento de doenças benignas proliferativas, como queloides, em doses baixas (SONG et al., 2012; KIM et al., 2015). Song et al. (2012) descreveram o tratamento radioterápico adjuvante em 15 pacientes, com importante melhora dos sintomas e da voz. Não foi observada recorrência em um período de três a seis anos. Em dois casos, foi observada dor de garganta, que desapareceu após um mês do tratamento. Não foram observadas outras complicações, como lesão cutânea ou indução de malignidade. Os benefícios da radioterapia nos granulomas laríngeos foram, também, ressaltados por outros autores (MITCHELL et al., 1998).

Pelo exposto, percebe-se a heterogeneidade dos estudos disponíveis na literatura sobre o tema em quase todos os aspectos analisados e falhas na descrição metodológica de muitos deles, como descrição detalhada do tipo e tempo de tratamento, dosagens, complicações, taxas de recidiva, tratamentos complementares e até mesmo o diagnóstico. Esses fatos dificultam a interpretação dos resultados e, consequentemente, a demonstração de superioridade de um

tratamento sobre o outro e reforçam a importância de estudos bem delineados e randomizados sobre esse tema.

5.2 Sobre a revisão

5.2.1 Resumo dos principais resultados

Os resultados desta revisão indicaram que não existem evidências quanto ao melhor tratamento para os granulomas laríngeos secundários à intubação endotraqueal.

O numero reduzido de pacientes em cada estudo é responsável por grandes intervalos de confiança, os quais levam a indiferenças entre as intervenções.

Em relação ao tempo para resolução dos granulomas, observamos que o tratamento cirúrgico é o mais rápido dentre todos os tipos de tratamento, visto que resolve imediatamente. Apesar de a budesonida inalatória ser o tratamento que levou um maior tempo médio para a resolução da lesão, esta deve ser considerada nas opções para o tratamento de granulomas laríngeos, já que apresenta baixa morbidade. O sulfato de zinco é um tratamento promissor, ainda pouco estudado, que também está no leque de possibilidades.

5.2.2 Completude e aplicabilidade geral da evidência

A metanálise realizada em relação ao desfecho resolução e recidiva do granuloma após o tratamento, seja ele primário ou recidivante, resultou em dados inconclusivos. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos analisados, pois os intervalos de confiança se sobrepuseram. Em apenas um estudo foi feito um desenho prospectivo controlado, sendo um prospectivo não controlado e quatro com dados retrospectivos na sua análise, o que enfraquece as evidências.

5.2.3 Qualidade da evidência

A maioria dos estudos incluídos foi considerada com alto risco de viés, diminuindo, assim, a qualidade da evidência.

5.2.4 Vieses potenciais no processo de revisão

Estamos confiantes de que a pesquisa ampla da literatura utilizada nesta revisão tenha capturado a maior parte da literatura relevante publicada e minimizado a probabilidade de que nós tenhamos perdido estudos relevantes.

5.2.5 Acordos e desacordos com outros estudos ou revisões

Não foram encontradas revisões especificamente sobre os granulomas de intubação. Existe apenas um estudo (KARKOS et al., 2014) sobre o tratamento dos granulomas laríngeos de uma forma geral, sem metanálise, com muitos estudos que descartaram os granulomas decorrentes de intubação. Segundo esses autores, o refluxo pode ser observado em até 76% dos pacientes com granulomas; portanto, a terapia antirrefluxo é a principal estratégia de tratamento para os granulomas laríngeos, devendo a cirurgia ser reservada apenas para as falhas terapêuticas, obstrução da via aérea ou dúvida diagnóstica. Foram utilizados os mesmos tratamentos descritos no nosso estudo, inclusive alguns artigos são os mesmos.

6 CONCLUSÕES

6 CONCLUSÕES

Com os trabalhos disponíveis, concluímos que, atualmente, não há evidências de alta qualidade para comprovar a efetividade de qualquer tratamento para granulomas laríngeos decorrentes de intubação endotraqueal.

- Implicações para a pesquisa

As revisões sistemáticas em intervenções cirúrgicas são de difícil realização, pois estudos randomizados para a área cirúrgica são raros. A comparação de intervenções clínicas com cirúrgicas se torna ainda mais difícil através de ensaios clínicos randomizados. Por isso, acreditamos que há necessidade de estudos controlados mesmo não randomizados, multicêntricos, com cada centro realizando a intervenção que está mais familiarizada, tendo um avaliador de desfechos neutro. Além disso, faz-se necessária a padronização dos dados descritos.

- Implicações para a prática

Como não existem evidências que favoreçam um ou outro tratamento, qualquer um deles pode ser aplicado, de acordo com a experiência do grupo que realizará o tratamento.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

Asaoka D, Nagahara A, Matsumoto K, Hojo M, Watanabe S. Current perspectives on reflux laryngitis. Clin J Gastroenterol. 2014;7(6):471-5.

Böttcher A, Mencke T, Zitzmann A, Knecht R, Jowett N, Nöldge-Schomburg G, Pau HW, Dommerich S. Laryngeal injuries following endotracheal intubation in ENT surgery: predictive value of anatomical scores. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2014;271(2):345-52.

Brockmann M, Drinnan MJ, Storck C, Carding PN. Reliable jitter and shimmer measurements in voice clinics: the relevance of vowel, gender, vocal intensity, and fundamental frequency effects in a typical clinical task. J Voice. 2011;25(1):44-53.

Butler JE, Hammond TH, Gray SD. Gender-related differences of hyaluronic acid distribution in the human vocal fold. Laryngoscope. 2001;111(5):907-11.

Centric A, Hu A, Heman-Ackah YD, Divi V, Sataloff RT. Office-based pulsed-dye laser surgery for laryngeal lesions: a retrospective review. J Voice. 2014;28(2):262.e9-262.e12.

Cherry J, Margulies SI. Contact ulcer of the larynx. Laryngoscope. 1968;78:1937-40.

Clausen W. Unusual sequelae of tracheal intubation. Proc R Soc Med. 1938;25:1507.

Clenil. [Bula de remédio]. São Paulo: Farmalab; 2015.

Cohen SM, Kim J, Roy N, Courey M. Prescribing patterns of primary care physicians and otolaryngologists in the management of laryngeal disorders. Otolaryngol Head Neck Surg. 2013;149(1):118-25.

Colton House J, Noordzij JP, Murgia B, Langmore S. Laryngeal injury from prolonged intubation: a prospective analysis of contributing factors. Laryngoscope. 2011;121(3):596-600.

de Lima Pontes PAL, De Biase NG, Gadelha MC. Clinical evolution of laryngeal granulomas: treatment and prognosis. Laryngoscope. 1999;102(2 Pt 1):289-94.

Delahunty JE, Cherry J. Experimentally produced vocal cord granulomas. Laryngoscope. 1968;78 (11):1941-47.

Fink DS, Achkar J, Franco RA, Song PC. Interarytenoid botulinum toxin injection for recalcitrant vocal process granuloma. Laryngoscope. 2013;123(12):3084-7

Gurski RR, Rosa ARP, Valle E, Borba MA, Valiati AA. Manifestações extra-esofágicas da doença do refluxo gastroesofágico. J Bras Pneumol. 2006;32(2):50-60.

Hammond TH, Gray SD, Butler J, Zhou R, Hammond E. Age- and gender-related elastin distribution changes in human vocal folds. Otolaryngol Head Neck Surg. 1998;119(4):314-22.

Havas TE, Priestley J, Lowinger DS. A management strategy for vocal process granulomas. Laryngoscope. 1999;109(2 Pt 1):301-6.

Hirano S, Kojima H, Tateya I, Ito J. Fiberoptic laryngeal surgery for vocal process granuloma. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2002;111(9):789-93.

Hoffman HT, Overholt E, Karnell M, McCulloch TM. Vocal process granuloma. Head Neck. 2001;23(12):1061-74.

Jackson C. Contact ulcer of the larynx. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1928;37:227-30.

Jackson C, Jackson CL. Contact ulcer of the larynx. Arch Otolaryngol. 1935;22:1-15.

Jin YJ, Lee SJ, Lee WY, Jeong WJ, Ahn SH. Prognostic factors for prediction of follow-up outcome of contact granuloma. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2014;271(7):1981-5.

Kandogan T, Aksoy G, Dalgic A. Effects of omeprazole over voice quality in muscle tension dysphonia patients with laryngopharyngeal reflux. Iran Red Crescent Med J. 2012;14(12):787-91.

Karkos PD, George M, Van Der Veen J, Atkinson H, Dwivedi RC, Kim D, Repanos C. Vocal process granulomas: a systematic review of treatment. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2014;123(5):314-20.

Kawaida M, Fukuda H, Kawasaki Y, Shiotani A, Kohno N. Conservative therapy for nonspecific granuloma of the larynx using a beclomethasone dipropionate inhaler. Diagn Ther Endosc. 1996;3(2):93-8.

Kim K, Son D, Kim J. Radiation therapy following total keloidectomy: a retrospective study over 11 years. Arch Plast Surg. 2015;42(5):588-95.

Koufman JA. Contact ulcer and granuloma of the larynx. Curr Ther Otolaryngol Head Neck Surg. 1994;5:456-9.

Koufman JA, Rees CJ, Frazier WD, Kilpatrick LA, Wright SC, Halum SL, Postma GN. Office-based laryngeal laser surgery: a review of 443 cases using three wavelengths. Otolaryngol Head Neck Surg. 2007;137(1):146-51.

Lemos EM, Sennes LU, Imamura R, Tsuji DH. Granuloma de processo vocal: caracterização clínica, tratamento e evolução. Rev Bras Otorrinolaringol. 2005;71(4):494-8.

Lin DS, Cheng SC, Su WF. Potassium titanyl phosphate laser treatment of intubation vocal granuloma. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2008;265(10):1233-8.

Liu C, Wang H, Liu K. Meta-analysis of the efficacy of proton pump inhibitors for the symptoms of laryngopharyngeal reflux. Braz J Med Biol Res. 2016;49(7):1-5.

Ma L, Xiao Y, Ye J, Yang Q, Wang J. Analysis of therapeutic methods for treating vocal process granulomas. Acta Otolaryngol. 2015;135(3):277-82.

Marques M, Simão M, Santos A, Macor C, Dias Ó, Andrea M. Globus faríngeo: revisão da literatura. Revista Portuguesa de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. 2011;49(3):159-63.

Martins RH, Branco A, Tavares EL, Iyomasa RM, Carvalho LR, Henry MA. Laryngeal and voice disorders in patients with gastroesophageal symptoms. Correlation with pH-monitoring. Acta Cir Bras. 2012;27(11):821-8.

Martins RH, Braz JR, Dias NH, Castilho EC, Braz LG, Navarro LH. Rouquidão após intubação traqueal. Rev Bras Anestesiol. 2006;56(2):189-99.

Martins RHG, Dias NH, Santos DC, Fabro AT, Braz JRC. Aspectos clínicos, histológicos e de microscopia eletrônica dos granulomas de intubação das pregas vocais. Braz J Otorhinolaryngol. 2009;75(1):116-22.

Mitchell G, Pearson CR, Henk JM, Rhys-Evans P. Excision and low-dose radiotherapy for refractory laryngeal granuloma. J Laryngol Otol. 1998;112:491-3.

Mota LAA, Cavalho GB, Brito VA. Complicações laríngeas por intubação orotraqueal: revisão da literatura. Int Arch Otorhinolaryngol. 2012;16(2):236-45.

Nasri S, Sercarz JA, McAlpin T, Berke GS. Treatment of vocal fold granuloma using botulinum toxin type A. Laryngoscope. 1995;105(6):585-8.

Ogawa M, Hosokawa K, Iwahashi T, Inohara H. The results of Kaplan-Meier and multivariate analyses of etiological factors related to the outcome of combined pharmacological therapy against laryngeal granuloma. Acta Otolaryngol. 2016;136(11):1141-6.

Orloff LA, Goldman SN. Vocal fold granuloma: successful treatment with botulinum toxin. Otolaryngol Head Neck Surg. 1999;121(4):410-3.

Pendleton H, Ahlner-Elmqvist M, Jannert M, Ohlsson B. Posterior laryngitis: a study of persisting symptoms and health-related quality of life. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2013;270(1):187-95.

Pham J, Yin S, Morgan M, Stucker F, Nathan CO. Botulinum toxin: helpful adjunct to early resolution of laryngeal granulomas. J Laryngol Otol. 2004;118(10):781-5.

Pinto JA, Simon SP, Silva Junior SN. Granulomas inespecíficos da laringe. Braz J Otorhinolaryngol. 1993;59(4):253-6.

Rafii B, Taliercio S, Achlatis S, Ruiz R, Amin MR, Branski RC. Incidence of underlying laryngeal pathology in patients initially diagnosed with laryngopharyngeal reflux. Laryngoscope. 2014;124(6):1420-4.

Remacle M, Lawson G. Diagnosis and management of laryngopharyngeal reflux disease. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2006;14(3):143-9.

Rival R, Wong R, Mendelsohn M, Rosgen S, Goldberg M, Freeman J. Role of gastroesophageal reflux disease in patients with cervical symptoms. Otolaryngol Head Neck Surg. 1995;113(4):364-9.

Roh HJ, Goh EK, Chon KM, Wang SG. Topical inhalant steroid (budesonide, Pulmicort nasal) therapy in intubation granuloma. J Laryngol Otol. 1999;113(5):427-32.

Ruiz R, Jeswani S, Andrews K, Rafii B, Paul BC, Branski RC, Amin MR. Hoarseness and laryngopharyngeal reflux: a survey of primary care physician practice patterns. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2014;140(3):192-6.

Santos PM, Afrassiabi A, Weymuller EA Jr. Risk factors associated with prolonged intubation and laryngeal injury. Otolaryngol Head Neck Surg. 1994;111(4):453-9.

Song Y, Shi L, Zhao Y, Zhao D, Shi M, Deng Z. Surgical removal followed by radiotherapy for refractory vocal process granuloma. J Voice. 2012;26(5):666.e1-5.

Sue RD, Susanto I. Long-term complications of artificial airways. Clin Chest Med. 2003;24(3):457-71.

Sun GB, Sun N, Tang HH, Zhu QB, Wen W, Zheng HL. Zinc sulfate therapy of vocal process granuloma. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2012;269(9):2087-90.

Tian SY, Li JR, Guo PF, Li KL, Zhang H. [Analysis of the curative effect of intralesional steroid injection combined with acid-suppressive therapy for laryngeal contact granuloma]. Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi. 2016;51(2):90-4.

Wang CP, Ko JY, Wang YH, Hu YL, Hsiao TY. Vocal process granuloma - A result of long-term observation in 53 patients. Oral Oncol. 2009;45(9):821-5.

Wang HW, Chen MC, Chao PZ. Bilateral large postintubation vocal granulomas. J Exp Clin Med. 2014;6(1):29-30.

Wani MK, Woodson GE. Laryngeal contact granuloma. Laryngoscope. 1999;109(10):1589-93.

Yılmaz T, Kayahan B, Günaydın RÖ, Kuşçu O, Sözen T. Botulinum toxin a for treatment of contact granuloma. J Voice. 2015;pii:S0892-1997(15)00163-0.

Yilmaz T, Süslü N, Atay G, Özer S, Günaydin RÖ, Bajin MD. Recurrent contact granuloma: experience with excision and botulinum toxin injection. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2013;139(6):579-83.

Ylitalo R, Hammarberg B. Voice characteristics, effect of voice therapy, and long-term follow-up of contact granuloma patients. J Voice. 2000;14(4):555-66.

Young WG, Worsham MJ, Joseph CL, Divine GW, Jones LR. Incidence of keloid and risk factors following head and neck surgery. JAMA Facial Plast Surg. 2014;16(5):379-80.

Yuksel ES, Vaezi MF. Therapeutic strategies for laryngeal manifestations of gastroesophageal reflux disease. J Clin Gastroenterol. 2013;47(3):195-204.

Zhang J, Tang S, Tang Y. The clinical analysis and treatment of contact granuloma of larynx. J Clin Otolaryngol Head Neck Surg. 2014;28(6):416-8.

Zhukhovitskaya A, Battaglia D, Khosla SM, Murry T, Sulica L. Gender and age in benign vocal fold lesions. Laryngoscope. 2015;125(1):191-6.

APÊNDICE

APÊNDICE A - ESTRATÉGIAS DE BUSCA

Pubmed- Medline

(Laryngeal Granulomas or Laryngeal Granuloma or Granuloma of Larynx or Larynx Granuloma or Larynx Granulomas or Vocal Folds Granuloma or Vocal Fold Granuloma) AND (Botulinum Toxins or Botulinum Toxin or Clostridium botulinum Toxins or Botulin or Surgery or operative therapy or operative procedures or invasive procedures or operations or Mitomycins or Lasers or Laser or Q-Switched Lasers or Q Switched Lasers or Q-Switched Laser or Pulsed Lasers or Pulsed Laser or Continuous Wave Lasers or Continuous Wave Laser or Masers or Maser or Zinc Sulfate or Zincteral or Heptahydrate Zinc Sulfate or Prilosec or Omeprazole Sodium or Omeprazole or Omeprazole magnesium or H 168-68 or H 168 68 or H 16 or Proton Pump Inhibitors or Inhibitors, Proton Pump)

Embase

((Laryngeal Granulomas) or (Laryngeal Granuloma) or (Granuloma of Larynx) or (Larynx Granuloma) or (Larynx Granulomas) or (Vocal Folds Granuloma) or (Vocal Fold Granuloma)) AND ((Botulinum Toxins) or (Botulinum Toxin) or (Clostridium botulinum Toxins) or Botulin or Surgery or (operative therapy) or (operative procedures) or (invasive procedures) or operations or Mitomycins or Lasers or Laser or (Q-Switched Lasers) or (Q Switched Lasers) or (Q-Switched Laser) or (Pulsed Lasers) or (Pulsed Laser) or (Continuous Wave Lasers) or (Continuous Wave Laser) or Masers or Maser or (Zinc Sulfate) or Zincteral or (Heptahydrate Zinc Sulfate) or Prilosec or (Omeprazole Sodium) or Omeprazole or (Omeprazole magnesium) or (H 168-68) or (H 168 68) or (H 16) or (Proton Pump Inhibitors) or (Inhibitors, Proton Pump))

Lilacs

(Laryngeal Granulomas or Laryngeal Granuloma or Granuloma of Larynx or Larynx Granuloma or Larynx Granulomas or Vocal Folds Granuloma or Vocal Fold Granuloma or Granuloma Laríngeo or **Granuloma, Laryngeal**) AND (**Botulinum Toxins, Type A** or Toxinas Botulínicas Tipo A or Toxina Botulínica Tipo A or Toxina de Clostridium botulinum Tipo A Botulinum Toxins or Botulinum Toxin or Clostridium botulinum Toxins or Botulin or **Surgery** or cirugía or cirurgia or procedimentos invasivos or operações or procedimentos

operatórios or terapia operatória or procedimentos perioperatórios or procedimentos peroperatórios or procedimentos pré-operatórios or procedimentos intraoperatórios or operative therapy or operative procedures or invasive procedures or operations or **Mitomycins** or Mitomicina Rayos Láser or Raios Laser or **Lasers** or Laser or Q-Switched Lasers or Q Switched Lasers or Q-Switched Laser or Pulsed Lasers or Pulsed Laser or Continuous Wave Lasers or Continuous Wave Laser or Masers or Maser or **Zinc Sulfate** or Sulfato de Zinc or Sulfato de Zinco or Zincteral or Heptahydrate Zinc Sulfate or Prilosec or **Omeprazole** or Omeprazol or Omeprazole Sodium or Omeprazole or Omeprazole magnesium or H 168-68 or H 168 68 or H 16 or Inhibidores de la Bomba de Protones or **Proton Pump Inhibitors** or Inhibitors, Proton Pum or Inibidores da Bomba de Prótons)