



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Débora Pereira Henriques

**EFICÁCIA DA LARINGOPLASTIA INJETÁVEL (ÁCIDO
HIALURÔNICO E/OU HIDROXIAPATITA DE CÁLCIO)
NO TRATAMENTO DE INCOMPETÊNCIA GLÓTICA.
REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

Dissertação de tese de Mestrado à Faculdade de
Medicina de Botucatu, Universidade Estadual
Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de
Botucatu, no Programa de Pós-Graduação em
Medicina - MEPAREM

Orientador: Prof. Titular Dr. Antônio José Maria Cataneo

Coorientadora: Prof^ª. Titular Dr^ª. Regina Helena Garcia Martins

2022

Débora Pereira Henriques

**EFICÁCIA DA LARINGOPLASTIA INJETÁVEL (ÁCIDO
HIALURÔNICO E/OU HIDROXIAPATITA DE CÁLCIO)
NO TRATAMENTO DE INCOMPETÊNCIA GLÓTICA.
REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

Dissertação de tese de Mestrado à Faculdade de
Medicina de Botucatu, Universidade Estadual
Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de
Botucatu, no Programa de Pós-Graduação em
Medicina - MEPAREM

Orientador: Prof. Titular Dr. Antônio José Maria Cataneo

Coorientadora: Prof^ª. Titular Dr^ª. Regina Helena Garcia Martins

2022

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Henriques, Débora Pereira.

Eficácia da laringoplastia de injeção (ácido hialurônico e\ou hidroxiapatita de cálcio) no tratamento da incompetência glótica : revisão sistemática e metanálise / Débora Pereira Henriques. - Botucatu, 2022

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Antônio José Maria Cataneo
Coorientador: Regina Helena Garcia Martins
Capes: 40102025

1. Ácido hialurônico. 2. Durapatita. 3. Glote. 4. Pregas vocais. 5. Revisão.

Palavras-chave: Ácido hialurônico; Hidroxiapatita de cálcio ; Incompetência glótica ; Revisão sistemática .

Aos meus pais, **Leila** e **Sérgio** pelo cuidado, carinho e amor, que me proporcionaram lutar pelos meus sonhos e me ajudaram a seguir cada passo até aqui.

AGRADECIMENTOS

À minha irmã, **Gabriela**, minha parceira da vida.

Ao meu orientador, professor Livre Docente **José Maria Catâneo**, pela paciência e ajuda em cada processo, contribuindo com todo seu conhecimento e sabedoria.

À minha coorientadora, professora Livre Docente **Regina Helena Garcia Martins**, que é minha grande inspiração nesta profissão, fazendo tudo com amor, sempre pensando no próximo.

À professora Dra. **Silke Anna Theresa Weber**, à professora Dra. **Erica Nishida Hasimoto** e o Dr **Christiano Giacomo Carneiro** pela participação em minhas bancas de qualificação e defesa, pelos apontamentos que enriqueceram este trabalho.

À bibliotecária **Marluci Betini** e **Rosemary Cristina da Silva**, pela disposição com que me ajudaram a elaborar as estratégias de buscas e ajustes das referências bibliográficas, respectivamente.

Aos **professores** da disciplina de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço, pelos ensinamentos passados.

Aos meus **amigos**, que sempre estiveram ao meu lado durante toda essa jornada, os presentes e os distantes fisicamente.

Aos **residentes** que conviveram estes três anos comigo, pela parceria, ajuda e apoio diário, bem como pelas trocas de experiências e ensinamentos.

Aos **funcionários** da enfermaria de otorrinolaringologia e ambulatórios, bem como do departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço pela atenção, disponibilidade e paciência.

Aos **pacientes** que me proporcionaram todo aprendizado técnico e humano.

À **Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”** que tornou possível a realização de um sonho, me fez médica e especialista em Otorrinolaringologia, proporcionou que eu vivenciasse diversas experiências, construísse memórias inesquecíveis e conhecesse pessoas incríveis que levarei para sempre dentro do meu coração.

RESUMO

Eficácia da laringoplastia injetável (ácido hialurônico e/ou hidroxiapatita de cálcio) no tratamento da incompetência glótica. Revisão sistemática e metanálise.

Introdução: Hidroxiapatita de cálcio (CaHA) e ácido hialurônico (AH) são usados para incompetência glótica, mas ainda falta padronizações. **Objetivos:** avaliar a eficácia dos tratamentos para incompetência de prega vocal com HA ou CaHA. **Métodos:** foram selecionados estudos que avaliaram a função das pregas vocais antes e após quatro a seis semanas e seis meses de injeção de HA ou CaHA. **Participantes:** adultos com atrofia, cicatrizes e paralisia unilateral com incompetência glótica. **Intervenção:** injeção de CaHA ou HA. **Controle:** mesmos participantes da intervenção antes do tratamento. **Desfecho primário:** tempo máximo de fonação (TMF). **Desfechos secundários:** pontuação no questionário de Índice de Desvantagem Vocal (IDV); parâmetros G e B da escala GRBAS – Avaliação Perceptivo-Auditiva da voz. **Bases de dados:** MEDLINE, PUBMED, LILACS, SCOPUS, EMBASE, Cochrane, clinicaltrials.gov, ensaios publicados e não publicados. Para a síntese dos resultados foi utilizado o programa Revman 5.4. **Resultados:** 708 estudos foram identificados, 12 artigos foram incluídos (seis CaHA; sete HA). A diferença média do TMF após quatro a seis semanas foi 5,48 (IC 95% 4,01 a 6,94, $I^2= 56\%$), e após seis meses foi de 5,97 (IC 95% 4,86 a 7,07, $I^2= 0\%$). Houve uma redução média do IDV em quatro a seis semanas de -39,32 (IC 95% - 48,33 a -30,30, $I^2= 27\%$), e em seis meses foi de -30,13 (IC 95% - 35,95 a -24,32, $I^2= 33\%$). Houve uma redução média no valor de G em quatro a seis semanas de -1,43 (IC 95% - 1,77 a -1,08, $I^2= 87\%$) e em seis meses de -1,33 (IC 95% - 1,60 a - 1,07, $I^2= 65\%$). O valor de B em quatro a seis semanas teve redução de -1,46 (IC 95% - 1,78 a - 1,14, $I^2= 71\%$), e em seis meses foi de -1,33 (IC 95% -1,60 a - 1,07, $I^2= 65\%$). A qualidade da evidência para o TMF de quatro a seis semanas foi considerada moderada, e

para seis meses foi considerada alta. **Conclusões:** as substâncias injetáveis, hidroxiapatita ou ácido hialurônico, mostraram-se eficazes no tratamento da incompetência a glótica.

Palavras chaves: incompetência glótica, ácido hialurônico, hidroxiapatita de cálcio, revisão sistemática.

ABSTRACT

Injectable laryngoplasty's efficacy (hyaluronic acid and/or calcium hydroxyapatite) in the treatment of glottic incoptence. Systematic review and meta-analysis.

Introduction: Calcium hydroxyapatite (CaHA) and hyaluronic acid (HA) are used for glottic insufficiency, but it lacks standardization. **Objectives:** to evaluate the efficacy of treatments for vocal fold insufficiency with AH or CaHA. **Methods:** studies evaluating vocal fold function before and after four a six weeks and six months of HA or CaHA injection were selected. **Participants:** adults with atrophy, scarring and unilateral paralysis with glottic insufficiency. **Intervention:** injection of CaHA or HA. **Control:** same intervention participants before treatment. **Primary outcome:** maximum phonation time (MPT). **Secondary outcomes:** score in the Vocal Handicap Index (VHI) questionnaire; Parameters G and B of the GRBAS scale - Auditory-Perceptual Evaluation of the voice. **Databases:** MEDLINE, PUBMED, LILACS, SCOPUS, EMBASE, Cochrane, clinicaltrials.gov, published and unpublished trials. Revman 5.4 program was used to synthesis the results. **Results:** 708 studies were identified, 12 articles were included (six CaHA; seven HA). The mean difference in MPT after four a six weeks was 5,48 (CI 95% 4,01 to 6,94, $I^2= 56\%$), and after six months it was 5.97 (95% CI 4.86 to 7.07, $I^2= 0\%$). There was an average reduction in the VHI in four a six weeks of -39.32 (95% CI - 48.33 to -30.30, $I^2= 27\%$), and in six months it was -30.13 (95% CI - 35.95 to -24.32, $I^2= 33\%$). There was an average

reduction in G value in four a six weeks of -1,43 (CI 95% - 1,77 to -1,08, I²= 87%) and in six months of -1.33 (95% CI - 1.60 to - 1.07, I²= 65%). The value of B in four a six weeks had a reduction of -1.46 (95% CI -1.78 a – 1.14, I²= 71%), and in six months it was -1.33 (95% CI -1.60 to - 1.07, I²= 65%). The quality of evidence for four a six weeks MPT was considered moderate, and for six months was considered high. Conclusions: injectable substances, hydroxyapatite or hyaluronic acid, proved to be effective in the treatment of glottic insufficiency.

Key words: glottic incompetence, hyaluronic acid, calcium hydroxyapatite, systematic review

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- FIGURAS

- Figura 1 -** Fenda glótica com incompetência glótica (seta). Fonte: Regina Helena Garcia Martins..... **09**
- Figura 2 -** Ultraestrutura das pregas vocais. Fonte: Regina Helena Garcia Martins..... **10**
- Figura 3 -** A. Agulha com butterfly para injeção da substância. B. Apresentação comercial da CaHA. C. Apresentação comercial do AH. **14**
- Figura 4 -** Fluxograma da busca dos estudos incluídos nas bases de dados **22**
- Figura 5 -** Gráfico de floresta para análise do tempo máximo de fonação após quatro a seis semanas da intervenção. A diferença média do TMF foi de 5,48 (IC 95% 4,01 a 6,94, $I^2= 56\%$) **26**
- Figura 6 -** Gráfico de floresta para análise do tempo máximo de fonação após seis meses da intervenção. A diferença média do TMF foi de 5,97 (IC 95% 4,86 a 7,07, $I^2= 0\%$)..... **26**
- Figura 7 -** Gráfico de floresta para pontuação do questionário IDV após quatro a seis semanas da intervenção. Diferença média de -39,32 (IC 95% - 48,33 a -30,30, $I^2= 27\%$)..... **27**
- Figura 8 -** Gráfico de floresta para pontuação do questionário IDV após seis meses da intervenção. Redução média de -30,13 no IDV (IC 95% - 35,95 a -24,32, $I^2= 33\%$)..... **28**
- Figura 9 -** Gráfico de floresta para avaliação perceptivo-auditiva da voz, segundo parâmetro G da escala GRBAS após quatro a seis semanas da intervenção. Redução média de -1,43 (IC 95% - 1,77 a -1,08, $I^2= 87\%$). **29**
- Figura 10 -** Gráfico de floresta para avaliação perceptivo-auditiva da voz, segundo parâmetro G da escala GRBAS após seis meses da intervenção. Redução média de 1,33 (IC 95% - 1,60 a -1,07, $I^2= 65\%$). **29**

Figura 11 - Gráfico de floresta para avaliação perceptivo-auditiva da voz, segundo parâmetro B da escala GRBAS após quatro a seis semanas da intervenção. Diferença média de -1,46 (IC 95% -1,78 a - 1,14, I ² = 71%).....	30
Figura 12 - Gráfico de floresta para avaliação perceptivo-auditiva da voz, segundo parâmetro B da escala GRBAS após seis meses da intervenção. Diferença média de 1,33 (IC 95% -1,60 a - 1,07, I ² = 65%).	30
Figura 13 - Qualidade da evidência do desfecho primário usando o software GRADE	32

- QUADROS

Quadro 1 - Período de busca nas bases de dados	18
Quadro 2 - Características dos estudos incluídos	23

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AH	Ácido hialurônico
CaHA	Hidroxiapatita de Cálcio
GRADE	Grades of Recommendation Assessment, Development and Evaluation
GRBASI	<i>Grade, Roughness, Breathiness, Asteny, Strain e Instability</i> (Escala de avaliação auditiva da voz), desenvolvida pelo <i>Committee for Phonatory Function Tests</i> da <i>Japan Society of Logopedics and Phoniatics</i>
I²	Índice de heterogeneidade
IC	Intervalo de Confiança
IDV	Índice de Desvantagem Vocal
MEPAREM	Mestrado Profissionalizante - Programa de Pós-Graduação em Medicina
mL	Mililitro
Q	Qui-quadrado
SUS	Sistema Único de Saúde
TMF	Tempo Máximo de Fonação
VHI	<i>Voice Handicap Index</i>
V-RQOL	<i>Voice-Related Quality of Life</i>
VOL	<i>Voice Outcome Survey</i>
WOS	<i>Web of Science</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	9
2	OBJETIVO	15
3	MATERIAL E MÉTODOS	15
3.1	Pergunta do estudo.....	15
3.2	Critérios para considerar os estudos para esta revisão.....	15
3.3	Critérios para desconsiderar os estudos para esta revisão.....	16
3.4	Desfechos avaliados	16
3.5	Identificação e seleção dos estudos	17
3.6	Extração e gerenciamento de dados.....	19
3.7	Avaliação dos riscos de vieses	19
3.8	Quantificação do efeito da Intervenção	19
3.9	Síntese de resultados	20
3.10	Parecer ético	20
3.11	Registro PROSPERO.....	21
4	RESULTADOS	21
4.1	Estudos incluídos	23
4.2	Estudos excluídos	24
4.3	Risco de viés nos estudos incluídos.....	24
4.4	Efeitos da intervenção	25
4.5	Qualidade da evidência	31
4.6	Força da recomendação	32
5	DISCUSSÃO	33
5.1	Resumo dos principais resultados.....	33
5.2	Completeness e aplicabilidade geral da evidência	33
5.3	Qualidade da evidência e força da recomendação.....	35
5.4	Potenciais vieses no processo de revisão	36
5.5	Acordos e desacordos com outros estudos ou revisões	37
6	CONCLUSÕES.....	42
	REFERÊNCIAS.....	43
	AXENO 1 - Versão Brasileira adaptada para o Questionário VHI ..	50
	APÊNCICE 1- Estratégia de busca nas bases de dados	51

APÊNDICE 2 - Formulário de inclusão e exclusão	54
APÊNDICE 3 - Folha de extração de dados	55
APÊNDICE 4 – Risco de viés nos estudos	59

1. INTRODUÇÃO

Durante a fonação normal, as pregas vocais mantêm-se próximas umas das outras em adução, com simetria de tensão e de volume, condições estas essenciais para garantir a potência da voz. Em algumas situações, elas não se tocam, mantendo um *gap* entre elas, caracterizando a incompetência glótica (Figura 1).



Figura 1. Fenda glótica com incompetência glótica (seta). Fonte: Regina Helena Garcia Martins.

A incompetência glótica, seja por atrofia, cicatrizes ou paralisia de pregas vocais, é observada em diversas situações como intercorrências e complicações cirúrgicas (após manipulação laríngea, cervical ou torácica), origem congênita (assimetrias, sulcos e pontes), pós-traumática, estado de caquexia, desordens neurológicas e na presbifonia. Nestas condições, o grau de incompetência glótica é variável e está diretamente relacionado à qualidade de vida dos pacientes, isso porque parte do ar expirado, que seria utilizado para vibrar as pregas vocais, é perdido, tornando a voz débil, fraca e com sopro. Os pacientes queixam-se de cansaço ao falar, voz baixa, tosse pouco produtiva, dificuldade no

canto e na emissão de sons agudos. Em situações extremas pode-se observar aspiração e dificuldade na deglutição¹⁻⁴.

As pregas vocais são recobertas por epitélio pavimentoso estratificado, o qual repousa sobre uma membrana basal delicada e discretamente sinuosa. Entre o epitélio e o músculo vocal encontra-se uma lâmina própria que se distribui em configuração trilaminar. A camada superficial apresenta poucas células, raros fibroblastos, uma matriz extracelular composta por fibras colágenas dispostas de forma frouxa, especialmente por colágeno do tipo I, entrelaçadas às fibras elásticas, ambas mergulhadas em uma substância amorfa, composta especialmente por glicosaminoglicanos, ácido hialurônico (AH) e proteoglicanos como fibronectina, fibromodulina, decorina e versican (Figura 2). A camada superficial, juntamente com o epitélio, forma a cobertura das pregas vocais⁵. A camada intermediária apresenta uma quantidade maior de fibras colágenas dos tipos I e III e fibras elásticas em abundância. A camada profunda é rica em fibras colágenas tipo I (ligamento vocal) e se adere firmemente ao músculo vocal, formando o corpo da prega vocal⁵.

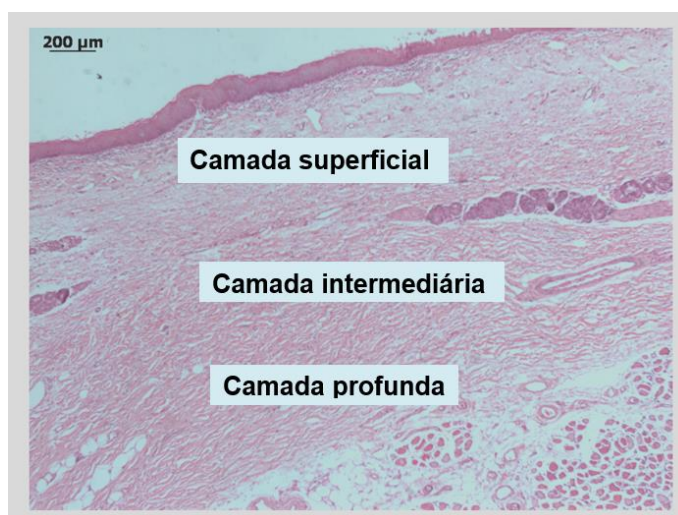


Figura 2 – Ultraestrutura das pregas vocais. Fonte: Regina Helena Garcia Martins.

Nas atrofias ou cicatrizes das pregas vocais pode haver comprometimento do epitélio de cobertura, da lâmina própria, do músculo vocal, ou até mesmo de todas essas estruturas. A fonoterapia, como tratamento isolado da incompetência glótica, é ineficaz, na maioria dos casos. Seu sucesso é maior em associação com a cirurgia. Os tratamentos cirúrgicos para a correção da incompetência glótica incluem os enxertos (de gordura, de fáscia e pré fáscia do músculo temporal), as substâncias injetáveis (parafina, teflon, colágenos, hidroxiapatita de cálcio, AH, hidrogel, gelfoam e fator de crescimento de fibroblastos) e a tireoplastia tipo I de medialização⁶⁻¹¹. A superioridade de um tratamento sobre o outro é difícil de ser comprovada devido à falta de trabalhos criteriosos e pelos estudos com tamanhos amostrais muito restritos.

A tireoplastia geralmente é utilizada nos casos em que a incompetência glótica é muito importante, como nas paralisias⁷. Dentre as principais vantagens destacam-se a preservação da integridade da mucosa da prega vocal e a possível reversibilidade do procedimento. Porém é um procedimento realizado no centro cirúrgico, é de difícil controle do resultado imediato devido edema local e requer um acesso cervical^{6,7}.

As substâncias injetáveis são tecnicamente mais fáceis de serem utilizadas. O procedimento cirúrgico é bem mais simples e, em pacientes colaborativos, pode ser realizado em ambulatório, com anestesia local. Foram descritas pela primeira vez em 1911 por Brunings e desde então têm sido aprimoradas no tocante à técnica e à substância utilizada³⁻¹². O produto é injetado por uma seringa conectada a um escalpe (Figura 3A). As vantagens em se realizar o procedimento sob anestesia local incluem o *feedback* instantâneo do paciente quanto à melhora da voz, após a injeção das pregas vocais, e o menor custo do procedimento^{13,14}. Os sucessos técnicos são semelhantes à laringoplastia injetável sob anestesia geral, quando realizadas por um laringologista experiente¹³.

Em casos selecionados de paralisia temporária ou com prognóstico incerto, a injeção de pregas vocais pode ser considerada padrão de atendimento no tratamento da incompetência glótica¹³. Uma das primeiras substâncias utilizadas para os preenchimentos das pregas vocais foi o teflon¹⁵. Entretanto, entrou em desuso frente ao elevado número de casos que evoluiu com granulomas, exigindo a remoção da substância¹³.

O tratamento da incompetência glótica por técnicas injetáveis tem cerca de 100 anos de história, e vem ganhando mais espaço devido ao surgimento de novas técnicas¹³. Quando a técnica começou a ser empregada não se preconizava tratamento cirúrgico imediato para disfonias decorrentes de paralisia unilaterais de prega vocal. O paciente era acompanhado por seis meses após o diagnóstico e mantido em fonoterapia, e só depois era indicado algum procedimento cirúrgico. Hoje em dia, a intervenção é realizada mais precoce possível^{3,4,13}.

Atualmente, as duas substâncias mais utilizadas nas laringoplastias injetáveis são a hidroxiapatita de cálcio (CaHA) e o AH. A CaHA é uma biocerâmica, estável, biocompatível, composta por cálcio e fosfato, encontrados naturalmente no organismo em dentes e ossos^{16,17}. Para injeção laríngea é produzida uma solução com microesferas do material (25 – 125 microns) associado a um gel, composto por água, glicerina e carbometilcelulose. As microesferas de CaHA estimulam a produção de fibroblastos e colágenos, garantindo o efeito posterior de massa. Sua apresentação comercial, para injeção em pregas vocais, é conhecida como Radiesse Voice® (Bioform Medical Inc., San Mateo, CA), e tem sido utilizada desde 2003 (figura 3 B)¹⁸.

A CaHA promete maior permanência no interior das pregas vocais, mantendo-se, em alguns casos, por mais de um ano¹⁷⁻¹⁹. Após sua injeção, o composto de gel é reabsorvível e as partículas de CaHA se incorporam ao local, podendo ser detectadas em até dois anos, à tomografia computadorizada¹⁷. Um ensaio clínico multicêntrico, realizado

em 2009, indicou excelentes resultados na melhora subjetiva da voz, após 12 meses da injeção de CaHA, resultando em medialização permanente das pregas vocais em até dois anos após o procedimento, com um tempo médio de 18 meses¹⁰. Para alguns autores, a melhora vocal pode ser registrada logo nos primeiros três meses após a injeção²⁰. A principal preocupação em relação ao seu uso é a probabilidade de injetar o material no espaço subepitelial da prega vocal, o que poderia resultar em diminuição significativa da atividade vibratória de sua onda mucosa¹⁰.

Outro componente muito utilizado nas laringoplastias injetáveis é o AH. Trata-se de um polímero orgânico, composto por repetidas unidades de ácido glucurônico e N-acetilglicosamina, correspondendo à fórmula molecular $(C_{14}H_{21}NO_{11})_n$ ²¹. O gel de AH, que é utilizado para injeção nas pregas vocais, é derivado de animais ou bactérias, e composto por glicosaminoglicano de matriz extracelular, semelhante ao encontrado em diversos tecidos humanos^{13,22}, sendo componente importante do líquido sinovial lubrificante das articulações, do humor vítreo ocular, da pele (responsável pelo volume, sustentação, hidratação e elasticidade) e das pregas vocal (garantindo viscosidade à matriz extracelular e flexibilidade ao órgão). As soluções se apresentam sob diversas concentrações e tamanhos de microesferas (Restylane®, concentração de 100,000/mL e partículas pequenas; Perlane®, concentração de 10,000/mL e partículas grandes) (figura 3C)²³.

Estudos têm mostrado que os derivados do AH podem ser úteis na expansão da lâmina própria, em casos de cicatriz de prega vocal e sulco vocal, porém acredita-se que a substância permaneça no local por apenas quatro a seis meses¹⁰, sendo que alguns estudos histológicos identificaram sua permanência por até nove meses após a injeção^{24,25}.

Embora eficazes, a duração do preenchimento com as substâncias AH e CaHA ainda é incerta, podendo não corresponder ao tratamento definitivo, uma vez que ambas que podem se reabsorver em períodos variáveis^{8,10,11}.

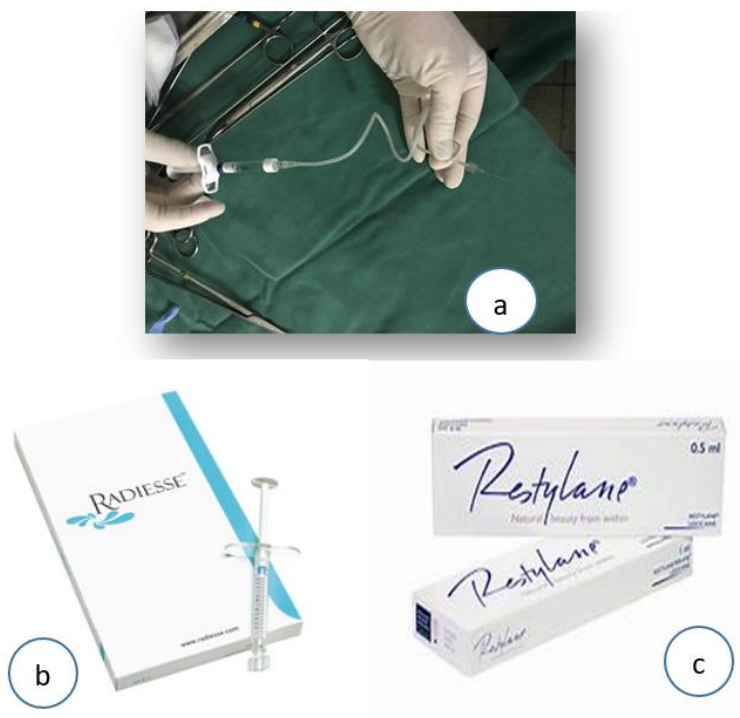


Figura 3. A. Agulha com butterfly para injeção da substância. B. Apresentação comercial da CaHA. C. Apresentação comercial do AH.

Pelo exposto, percebe-se a ausência de um consenso quanto ao melhor tratamento da incompetência glótica e quanto a melhor substância a ser injetada. Assim, esta revisão sistemática tem por objetivo avaliar os resultados dos tratamentos da incompetência glótica com a técnica de laringoplastia injetável, utilizando-se CaHA e/ou AH, que representam as substâncias mais utilizadas atualmente ao redor do mundo.

2. OBJETIVO

Avaliar, por meio de revisão sistemática, os resultados dos tratamentos da incompetência glótica com substâncias injetáveis AH e/ou CaHA.

3. MÉTODOS

3.1. Pergunta do estudo

As substâncias injetáveis AH e/ou CaHA são eficazes no tratamento de pacientes com incompetência glótica?

3.2. Critérios para considerar os estudos para esta revisão

Tipos de estudos: estudos que avaliaram a função das pregas vocais antes e após quatro a seis semanas e seis meses da injeção de substâncias injetáveis AH e/ou CaHA.

Participantes: pacientes adultos com paralisia unilateral das pregas vocais, atrofia e cicatrizes com incompetência glótica.

Intervenção: tratamentos com drogas injetáveis AH e/ou CaHA.

Controle: pacientes adultos com paralisia unilateral das pregas vocais, atrofia e cicatrizes com incompetência glótica, antes da intervenção.

3.3. Critérios para desconsiderar os estudos para esta revisão

Relatos de caso, estudos em animais ou em crianças, estudos que não avaliaram pré e pós-intervenção, estudos que avaliaram outras substâncias que não AH ou CaHA, estudos que associaram outras terapias a laringoplastia de injeção como fonoterapia, por exemplo, foram desconsiderados para esta revisão.

3.4. Desfechos avaliados:

Desfecho primário:

- *Tempo Máximo de Fonação (TMF)*

Nesta avaliação é solicitado que o paciente faça emissão sustentada de uma vogal (/a/, /e/) durante o maior tempo possível ou que conte a partir do número 1 com uma única expiração. Esta medida é em segundos, aferida por um cronometro ou em programas específicos e reflete o controle neuromuscular e aerodinâmico da produção vocal e mede indiretamente a abertura glótica. Quanto maior o *gap* entre as pregas vocais menor o TMF^{26,27}. As substâncias injetáveis visam diminuir o *Gap* glótico e, conseqüentemente, aumentar o TMF.

Desfechos secundários:

- *Pontuação no questionário de Índice de Desvantagem Vocal (IDV);*

O questionário IDV é composto por 30 itens e o participante deve circular a situação em que ele se identifica em condições de uso da voz, sendo: 0 - nunca, 1 - quase nunca, 2 - às vezes, 3 - quase sempre e 4 - sempre. É dividido em três escalas: F

(funcional), O (orgânica), E (emocional) e a pontuação somatória total G (global). A pontuação máxima do IDV é de 120 pontos e quanto maior a pontuação, maior o índice de desvantagem, ou seja, pior é a voz (Anexo 1).

- **Escala GRBAS - Avaliação Perceptivo-Auditiva da voz**

Esta avaliação perceptivo-auditiva da voz é realizada utilizando-se a escala japonesa GRBAS, que representa uma proposta unificada de avaliação dos seguintes parâmetros percentuais vocais: G - Grau geral da voz (Grade), R - Rugosidade (*Roughness*), B - Soprosidade (*Breathiness*), A - Astenia (*Astheny*), S - Tensão (*Strain*)²⁶. Os escores de cada parâmetro variam em intensidade de 0 - ausência de alteração a 3 - alteração severa. Na incompetência glótica podemos ver predominantemente alteração do parâmetro B e por consequência do grau geral da voz, parâmetro G. Por este motivo, escolhemos analisar estes parâmetros.

3.5. Identificação e seleção dos estudos

O projeto foi realizado na Faculdade de Medicina de Botucatu, para o programa de pós graduação MEPAREM, entre os meses de janeiro a outubro de 2022, com o auxílio da Biblioteca do Campos de Botucatu da Universidade Estadual Paulista Julio de Mesquita Filho (UNESP Campus Botucatu).

Foram pesquisadas as seguintes bases de dados: MEDLINE (Literatura Internacional em Ciências e Saúde) via PUBMED, LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), SCOPUS, EMBASE, *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL); Cinhal; *Web of Science* (WOS), *Clinicaltrials* e fontes adicionais de ensaios publicados e não publicados.

Foram traçadas estratégias de busca de acordo com os descritores DECS, MESH e EMBASE (Apêndice 1).

Quadro 1 - Período de busca nas bases de dados

Base de Dados	Período
WOS	1900 a outubro 2022
Pubmed	1966 a outubro 2022
Scopus	1960 a outubro 2022
CENTRAL	1946 a outubro 2022
Cinhal	1947 a outubro 2022
Lilacs	1982 a outubro 2022
Embase	1966 a outubro 2022

Palavras-chaves: incompetência glótica, ácido hialurônico, hidroxiapatita de cálcio, revisão sistemática.

Inicialmente foram agrupados e removidos os artigos duplicados utilizando o programa EndNote. Após, os estudos foram avaliados por critérios de seleção, considerados primeiramente pelo título e resumo, identificados na busca inicial, realizados por dois pesquisadores de forma independente e cega (DPH e RHGM). As divergências sobre os artigos selecionados para a leitura foram resolvidas por consenso entre todos os autores (DPH, RHGM e AJMC). Examinados os textos completos dos artigos potencialmente relevantes para avaliação dos critérios de elegibilidade. Dois revisores (DPH e RHGM) agindo de forma independente, decidiram sobre a inclusão ou exclusão de estudos, com base nos formulários de inclusão e exclusão pré-definidos (Apêndice 2). Para resolver quaisquer

divergências foi solicitada a opinião do terceiro autor (AJMC). Foram documentadas as razões para a exclusão de qualquer artigo.

3.6. Extração e gerenciamento de dados

Foram extraídos dados dos estudos elegíveis e resumidos usando uma folha de extração de dados específica para esta revisão (Apêndice 3). Este resumo contém as características basais dos participantes, intervenções, inclusão do número de participantes, medidas de desfechos e a duração do acompanhamento. Dois revisores extraíram de forma independente todos os dados relativos às intervenções estudadas (DPH e RHGM). As divergências foram resolvidas por discussão ou consultando o terceiro autor (AJMC).

3.7. Avaliação dos riscos de vieses

Utilizamos a ferramenta Acrobat 1.0.0 que avalia estudos caso-controle, consideramos como controle os desfechos medidos antes da intervenção e como casos os desfechos medidos após a intervenção. Eventuais desacordos foram resolvidos por consenso ou com a consulta do terceiro autor (DPH, RHGM e AJMC).

3.8. Quantificação do Efeito da Intervenção

Os três desfechos contínuos foram analisados pela diferenças de média com o correspondente IC a 95%.

3.9. Síntese dos resultados

Foi utilizado o modelo de efeitos aleatórios. A análise foi feita com o programa Revman 5.4. Os desfechos analisados foram considerados com intervalo de confiança (IC) de 95%. Os resultados foram sumarizados com auxílio do gráfico de floresta no qual cada linha horizontal representa um estudo incluído. O efeito estimado foi representado por um quadrado, cujo tamanho corresponde ao peso do estudo em questão. A estimativa do efeito combinado foi representada por um diamante localizado na base do gráfico. 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. Foi considerada presença de heterogeneidade substancial quando $I^2 \geq 75\%$, conforme descrição em Higgins, 2012²⁸. Neste caso, a variabilidade nas estimativas e efeito podem ser frutos da heterogeneidade ao invés de erro amostral, sendo imprópria a realização da metanálise. Neste caso foi feito teste de sensibilidade retirando-se o estudo responsável pela metanálise e feita a combinação dos estudos restantes.

Foram usados os princípios do sistema GRADE (Grades of Recommendation Assessment, Development and Evaluation) para avaliar a qualidade da evidência e força da recomendação, e construída uma tabela de resumo do desfecho primário usando o software GRADE²⁹.

3.10. Parecer ético

O projeto foi avaliado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Humanos da Faculdade de Medicina de Botucatu (Unesp) e obteve dispensa de parecer ético, por se tratar de revisão sistemática.

3.11. Registro PROSPERO

A revisão sistemática foi registrada no sistema PROSPERO, sob link: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42022362188.

4. RESULTADOS

Um total de 708 estudos foram identificados por meio de pesquisa nos bancos de dados eletrônicos (LILACS: n= 0, Cinhal: n= 126, PUBMED: n= 184, EMBASE: n= 88, SCOPUS: n= 169, Cochrane: n= 19 e WOS: n= 135) e nenhum estudo adicional foi identificado por outras fontes. Desses, 466 estudos eram duplicatas e, portanto, foram removidos. Assim, 242 foram selecionados: 177 estudos foram excluídos por título e resumo, restando 65 estudos, com textos completos, para serem lidos na íntegra e avaliados. Desses, 53 estudos foram excluídos pelas razões apresentadas na Figura 4, sendo incluídos 12 estudos.

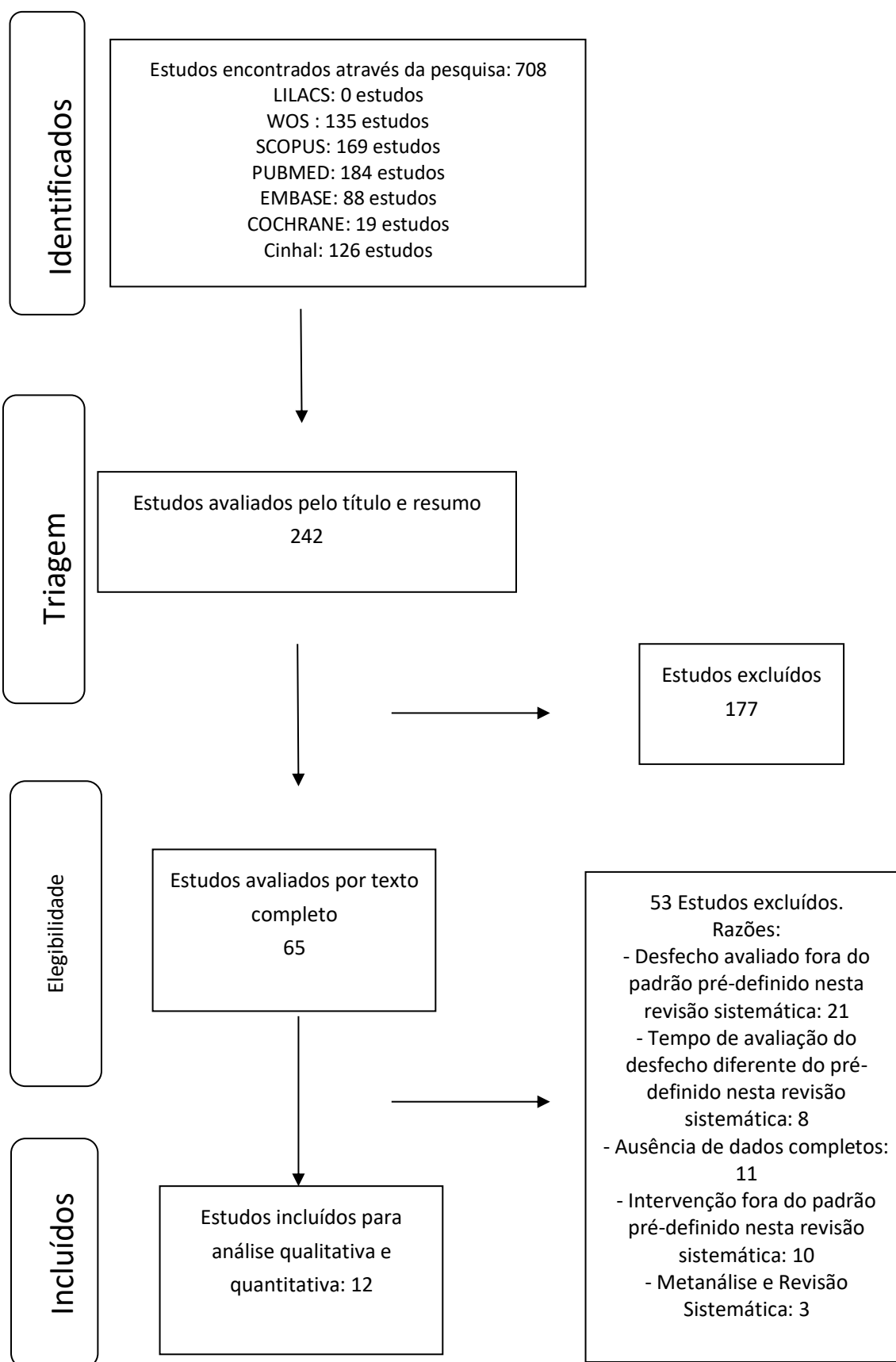


Figura 4: fluxograma da busca dos estudos incluídos nas bases de dados.

4.1. Estudos incluídos

As características dos 12 estudos incluídos com 443 participantes estão apresentadas no quadro 1.

Quadro 2- Características dos estudos incluídos

Autor / Ano /País	N pré/pós	Média da Idade	Substância injetável	Desfechos avaliados	Tempo de avaliação
Gillespie <i>et al.</i> ³⁰ / 2009 / EUA	39 / 35	-	CaHA	- IDV	Seis meses
Shiotani <i>et al.</i> ¹⁷ / 2009 / Japão	56 / 56	-	CaHA	- GRBAS - TMF	Quatro a seis semanas
Kwon <i>et al.</i> ¹⁹ / 2010 / Coreia do Sul	33 / 33	-	CaHA	- GRBAS - IDV - TMF	Seis meses
Rudolf e Sibylle ³¹ / 2012 / Alemanha	19 / 19	55,2	AH	- GRBAS - IDV - TMF	Seis meses
Cantillo – Banos <i>et al.</i> ³² / 2013/ Espanha	21/21	40,84	CaHA	- IDV	Seis meses
Wang <i>et al.</i> ³³ / 2015 / Taiwan	74 / 60	-	AH	- GRBAS - IDV - TMF	Quatro a seis semanas e seis meses
Wong <i>et al.</i> ³⁴ / 2016 / China	11 / 11	-	AH	- GRBAS - IDV	Quatro a seis semanas
Gotxi-erezuma <i>et al.</i> ³⁵ / 2017 / Espanha	28 / 28	60,66	AH	- GRBAS - IDV - TMF	Seis meses
Sielska-badurek <i>et al.</i> ³⁶ / 2017 / Polónia	14 / 14	62,5	CaHA	- GRBAS - TMF	Quatro a seis semanas e seis meses
Kim <i>et al.</i> ³⁷ / 2018 / Coreia do Sul	50 / 50	61,95	AH	- GRBAS -G - TMF	Quatro a seis semanas
Van den Broek <i>et al.</i> ³⁸ / 2019 / Holanda	78 / 68	40	AH	- TMF - IDV	Quatro a seis semanas
Miaśkiewicz <i>et al.</i> ³⁹ / 2021 / Polónia	75 / 75	CaHA: 56.7 HA: 57.4	CaHA AH	- IDV	Seis meses

N: número de pacientes; CaHA: Hidroxiapatita de Cálcio; AH: Ácido Hialurônico; IDV: Índice de Desvantagem Vocal; TMF: Tempo Máximo de Fonação; GRBAS: *Grade, Roughness, Breathiness, Asteny, Strain e Instability* (Escala de avaliação auditiva da voz).

4.2. Estudos excluídos

Foram excluídos 53 estudos pelas seguintes razões:

- Desfecho avaliado fora do padrão pré-definido nesta revisão sistemática: 21
- Tempo de avaliação do desfecho diferente do pré-definido nesta revisão sistemática: 8
- Ausência de dados completos: 11
- Intervenção fora do padrão pré-definido nesta revisão sistemática: 10
- Metanálise e Revisão Sistemática: 3

4.3 Risco de viés nos estudos incluídos

Conforme já referido, consideramos o momento antes da intervenção como controle e após a intervenção como caso, assim, aplicamos o instrumento para avaliação de risco de viés para estudos observacionais retrospectivos de caso-controle.

Dos sete domínios avaliados:

- 1- Confundimento: como todos os pacientes antes da intervenção são os mesmos após a intervenção não existem confundidores, nem associados a doença em estudo e nem ao participante. Portanto, para este domínio, houve baixo risco de viés em todos os estudos.
- 2- Seleção dos participantes: como os pacientes são os mesmos, este domínio também teve baixo risco de viés em todos os estudos.
- 3- Aferição da intervenção: existe total confiança de que a mensuração da intervenção foi correta, pois somente os considerados casos sofreram a intervenção, portanto para este domínio houve baixo risco de viés em todos os estudos.

- 4- Não recebimento da intervenção atribuída: todos os indivíduos receberam a intervenção que lhe foi atribuída, portanto para este domínio houve baixo risco de viés em todos os estudos.
- 5- Perdas: foram observadas perdas em três estudos: Gillespie *et al.*³⁰ - 10%, Van den Broek *et al.*³⁸ - 13% e Wang *et al.*³³ - 19%. Para este domínio estes três estudos foram considerados com moderado risco de viés e os outros nove estudos com baixo risco de viés.
- 6- Aferição nos desfechos: existe total confiança na aferição dos desfechos, pois foram avaliados com a mesma ferramenta e com os mesmos profissionais antes e após a intervenção, portanto para este domínio houve baixo risco de viés em todos os estudos.
- 7- Relato seletivo de desfecho: não foram relatados desfechos seletivos que poderiam apoiar ou contraindicar a intervenção, portanto para este domínio foi considerado baixo risco de viés em todos os estudos.

Desde que em nove estudos houve baixo risco de viés para todos os domínios e em três estudos somente em um domínio houve moderado risco, os estudos incluídos foram considerados com baixo risco de viés (Apêndice 4).

4.4. Efeitos da intervenção

4.4.1 Análise do Tempo Máximo de Fonação (TMF)

- **TMF após quatro a seis semanas da intervenção.**

A análise do TMF após quatro a seis semanas da intervenção foi analisada por seis estudos, sendo 283 pacientes submetidos a injeção e 259 analisados, mas houve alta heterogeneidade entre eles (75%). Com a retirada do estudo de Van den Broek *et al.*³⁸,

responsável pela alta heterogeneidade, foi apropriada a combinação dos estudos, restando 205 pacientes submetidos a injeção e 191 deles analisados. A diferença média do TMF foi de 5,48 (IC 95% 4,01 a 6,94, $I^2 = 56\%$). (Figura 5).

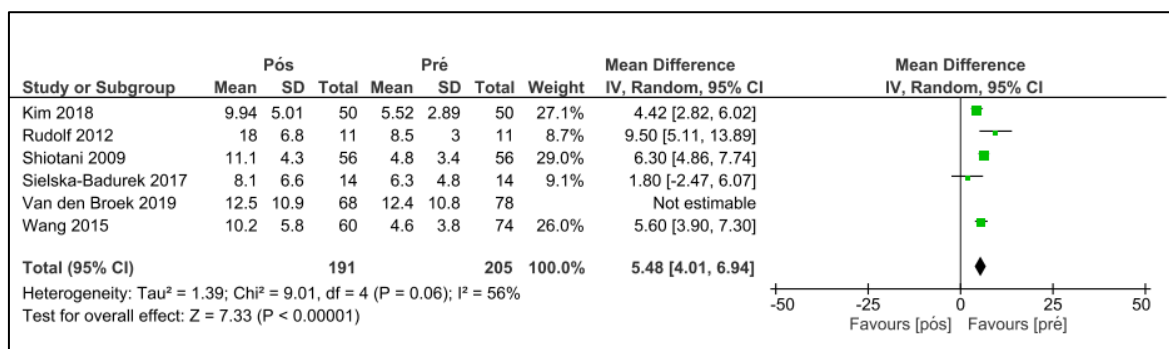


Figura 5 - Gráfico de floresta para análise do tempo máximo de fonação após quatro a seis semanas da intervenção. A diferença média do TMF foi de 5,48 (IC 95% 4,01 a 6,94, $I^2 = 56\%$).

- **TMF após seis meses da intervenção.**

A análise do TMF após seis meses da intervenção foi realizada por cinco estudos, sendo 144 pacientes submetidos a injeção e 127 deles analisados. A diferença média do tempo máximo de fonação foi de 5,97 (IC 95% 4,86 a 7,07, $I^2 = 0\%$) (Figura 6).

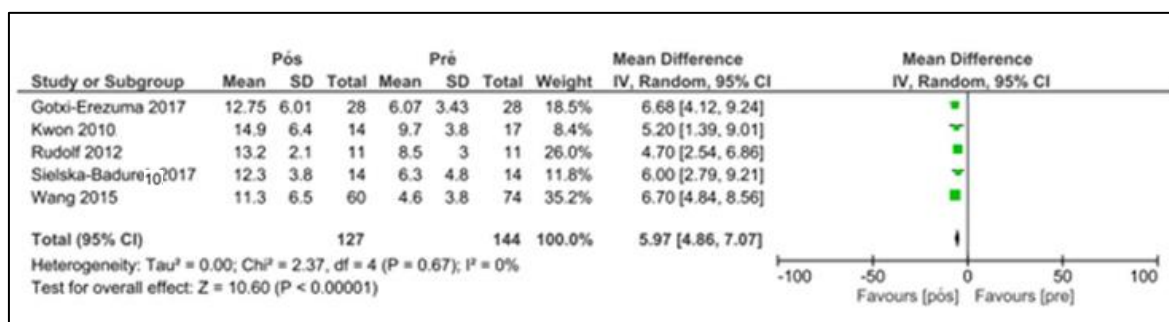


Figura 6- Gráfico de floresta para análise do tempo máximo de fonação após seis meses da intervenção. A diferença média do TMF foi de 5,97 (IC 95% 4,86 a 7,07, $I^2 = 0\%$).

4.4.2 Pontuação no questionário de IDV

- **Pontuação do IDV após quatro a seis semanas da intervenção.**

A pontuação no questionário IDV após quatro a seis semanas da injeção foi analisada por quatro estudos, correspondendo a 160 pacientes submetidos a injeção de pregas vocais e 150 deles analisados após a intervenção. Não foi apropriado combinar esses estudos devido à alta heterogeneidade entre eles (93%), mas todos os estudos, individualmente, mostram redução do IDV. Com a retirada do estudo de Van den Broek *et al.*³⁸, responsável pela alta heterogeneidade, foram combinados os outros três estudos, com 82 pacientes submetidos a injeção e analisados. Houve uma redução média de -39,32 (IC 95% - 48,33 a -30,30, I²= 27%) (Figura 7).

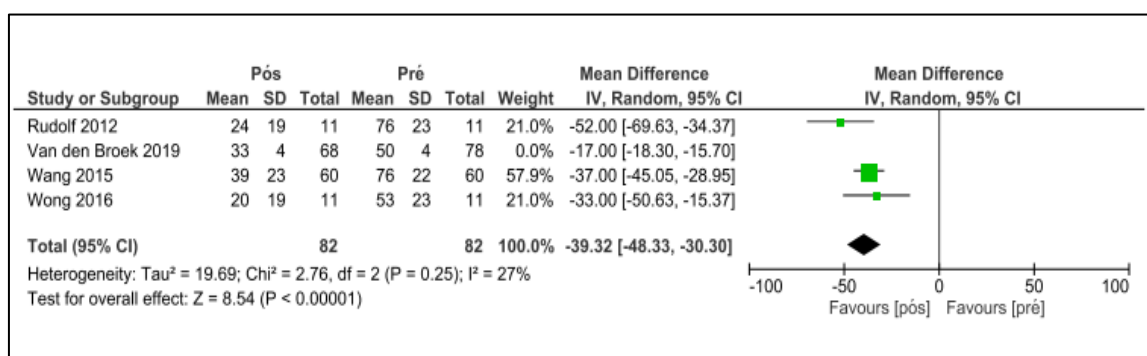


Figura 7 - Gráfico de floresta para pontuação do questionário IDV após quatro a seis semanas da intervenção. Diferença média de -39,32 (IC 95% - 48,33 a -30,30, I²= 27%).

- **Pontuação do IDV seis meses após a intervenção.**

A pontuação no questionário IDV após seis meses da injeção foi analisada por seis estudos, correspondendo a 237 pacientes submetidos a injeção de pregas vocais e 219 deles analisados, sendo que um deles utilizou dois tipos de injeção separados em dois grupos (Miaśkiewicz³⁹). Não foi apropriado combinar esses estudos para realizar a

metanálise devido ao alto valor de heterogeneidade entre os estudos (96%), mas todos os estudos individualmente mostram redução do IDV. Após teste de sensibilidade, com a retirada do estudo de Cantillo-Banos³², foi possível a combinação dos outros cinco estudos, sendo 227 pacientes injetados e 209 analisados. Houve uma redução média de -30,13 no IDV (IC 95% - 35,95 a -24,32, I²= 33%) (Figura 8).

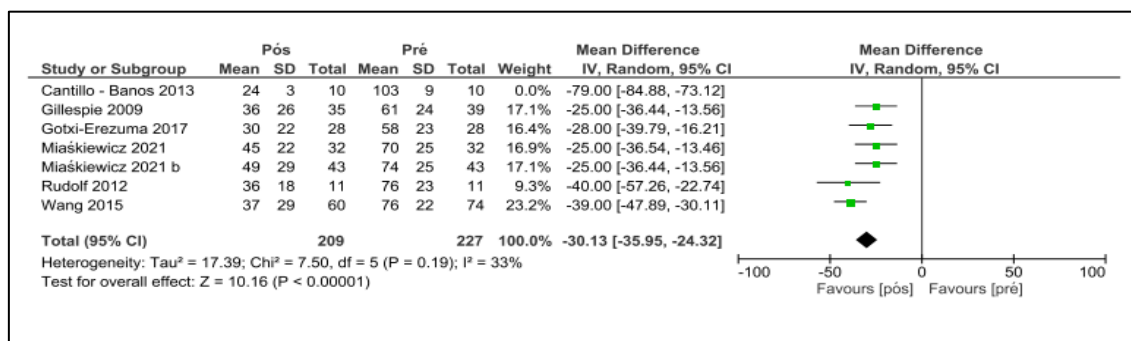


Figura 8 - Gráfico de floresta para pontuação do questionário IDV após seis meses da intervenção. Redução média de -30,13 no IDV (IC 95% - 35,95 a -24,32, I²= 33%).

4.4.3 Avaliação perceptivo-auditiva da voz (Escala GRBAS)

- **Parâmetro G da escala GRBAS quatro a seis semanas após a intervenção.**

A avaliação perceptivo-auditiva da voz através do parâmetro G da escala GRBAS após quatro a seis semanas da injeção foi analisada por seis estudos, sendo 216 pacientes submetidos a injeção e 202 deles analisados. Todos os estudos isolados mostraram redução no valor de G, mas como são muito heterogêneos (I²= 87%) não foi apropriado combiná-los para realização da metanálise. Houve uma redução média no valor de G de -1,43 (IC 95% - 1,77 a -1,08, I²= 87%). (Figura 9).

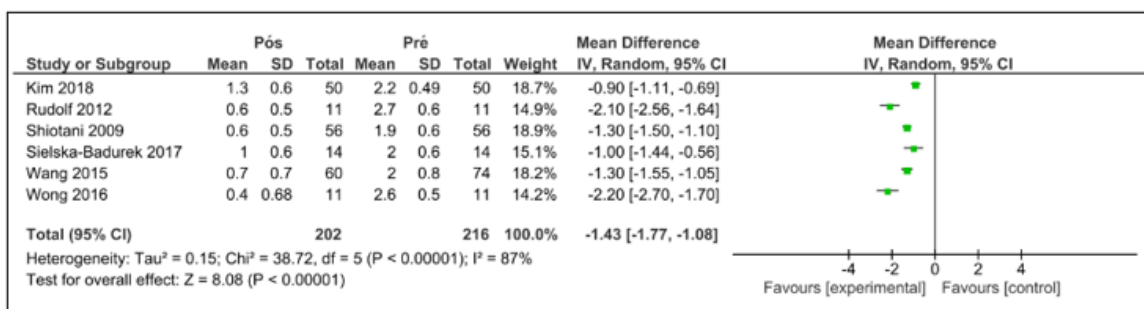


Figura 9 - Gráfico de floresta para avaliação perceptivo-auditiva da voz, segundo parâmetro G da escala GRBAS após quatro a seis semanas da intervenção. Redução média de -1,43 (IC 95% - 1,77 a -1,08, I²= 87%).

- **Parâmetro G da escala GRBAS seis meses após a intervenção.**

A avaliação perceptivo-auditiva da voz através do parâmetro G da escala GRBAS após seis meses da injeção foi analisada por cinco estudos, sendo 152 pacientes submetidos a injeção e 127 deles analisados. Houve uma redução média no valor de G de -1,33 (IC 95% - 1,60 a -1,07, I²= 65%).

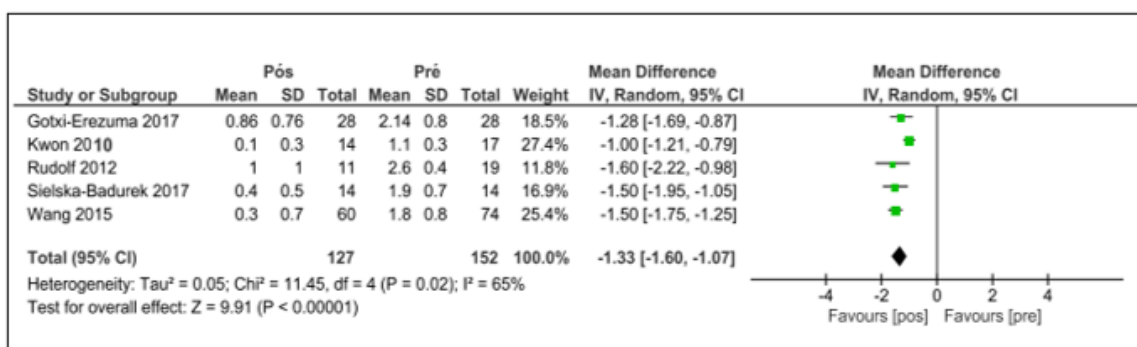


Figura 10- Gráfico de floresta para avaliação perceptivo-auditiva da voz, segundo parâmetro G da escala GRBAS após seis meses da intervenção. Redução média de 1,33 (IC 95% - 1,60 a -1,07, I²= 65%).

- **Parâmetro B da escala GRBAS quatro a seis semanas após a intervenção.**

A avaliação perceptivo-auditiva da voz através do parâmetro B da escala GRBAS após quatro a seis semanas da injeção foi analisada por cinco estudos, sendo 174 pacientes submetidos a injeção e 152 deles analisados. Houve redução desse parâmetro de -1,46 (IC 95% -1,78 a -1,14, I²= 71%).

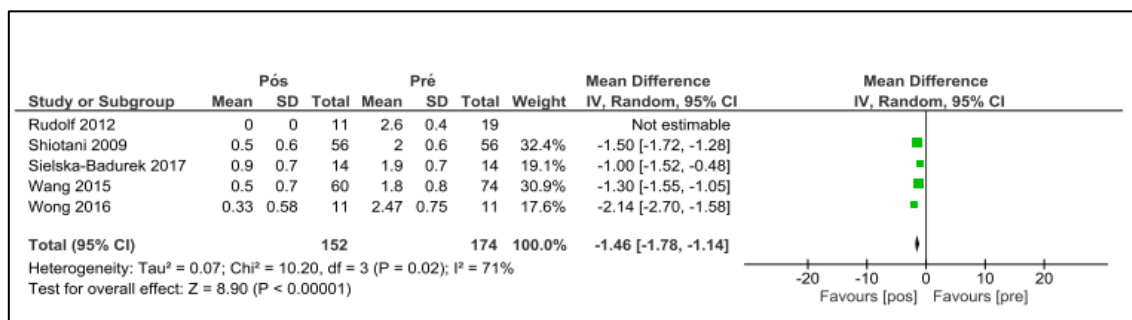


Figura 11 - Gráfico de floresta para avaliação perceptivo-auditiva da voz, segundo parâmetro B da escala GRBAS após quatro a seis semanas da intervenção. Diferença média de -1,46 (IC 95% -1,78 a -1,14, I²= 71%).

- **Parâmetro B da escala GRBAS seis meses após a intervenção.**

A avaliação perceptiva-auditiva da voz através do parâmetro B da escala GRBAS após seis meses da injeção foi analisada por cinco estudos, sendo 152 pacientes submetidos a injeção e 127 deles analisados. Houve redução desse parâmetro em -1,33 (IC 95% -1,60 a -1,07, I²= 65%).

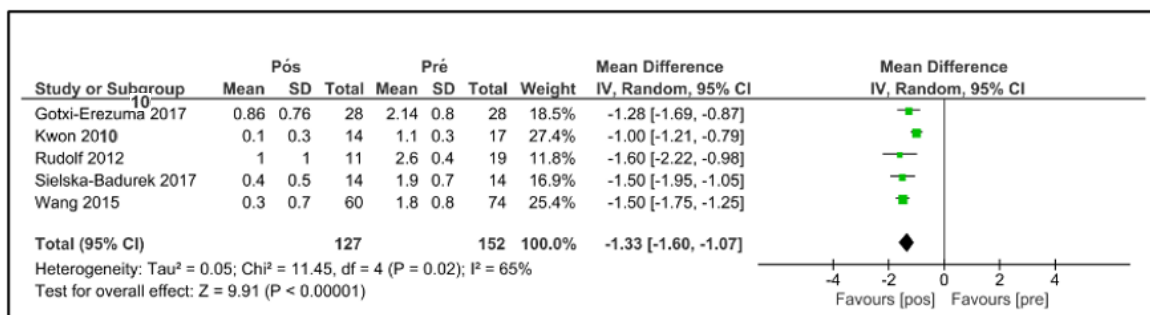


Figura 12 - Gráfico de floresta para avaliação perceptivo-auditiva da voz, segundo parâmetro B da escala GRBAS após seis meses da intervenção. Diferença média de 1,33 (IC 95% -1,60 a - 1,07, $I^2= 65\%$).

4.5 Qualidade da evidência

A qualidade da evidência do desfecho primário (TMF) foi considerada moderada no seguimento de quatro a seis semanas, pois foi rebaixado um nível devido à inconsistência (alta heterogeneidade), mas no seguimento de seis meses foi considerada alta, pois a heterogeneidade foi zero. Os outros fatores (limitação metodológica, evidência indireta, imprecisão e viés de publicação) não foram encontrados, pois o risco de viés foi considerado baixo. Não houve evidência indireta, pois, tanto o paciente como a intervenção foram os mesmos descritos no método. Não houve grande imprecisão, pois o intervalo de confiança não foi amplo. Assim existe alta evidência de que a injeção de AH ou CaHA melhoram o TMF de pacientes com incompetência glótica.

Substâncias injetáveis para incompetência glótica					
Paciente : Pacientes com incompetência glótica					
Local: hospital					
Intervenção: Injeção de ácido hialurônico ou hidroxiapatita					
Comparação: status pré intervenção					
Desfechos	Risco ilustrativo comparativo (95% IC)		Efeito relativo (95% CI)	No de Participantes (estudos)	Qualidade da evidencia (GRADE)
	Risco assumido	Risco correspondente			
	Antes	Após			
Tempo máximo de Fonação (TMF) Seguimento- 1 mes	A média do TMF variou antes da intervenção de 4,6 a 12,4	A média do TMF após 1 mês da intervenção foi de 10,5 (8,7 / 12,3) a 18,3 (16,5 / 20,1)	DM 5,86 (4,06 a 7,67)	155 (4)	⊕⊕⊕⊕ moderado (a)
Tempo máximo de Fonação (TMF) Seguimento- 6 meses	A média do TMF variou antes da intervenção de 4,6 a 9,7	A média do TMF após 6 meses da intervenção foi de 10,57 (9,46 / 11,67) a 18,3 (15,67 / 16,77)	DM 5,97 (4,86 a 7,07)	144 (5)	⊕⊕⊕⊕ alto

IC: intervalo de confiança; DM: diferença media

GRADE Working Group grades of evidence
High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low quality: We are very uncertain about the estimate.
 Notas: a- inconsistência

Figura 13 – Qualidade da evidência do desfecho primário usando o software GRADE²⁹.

4.6. Força da recomendação

Todos os parâmetros analisados se mostraram favoráveis à intervenção com uma variação significativa entre as análises antes e após a injeção das substâncias (CaHA e HA).

Os estudos utilizados nesta revisão foram criteriosos e considerados de baixo risco de viés, com um número total de pacientes avaliados de 498, mostrando alta força de recomendação.

5. DISCUSSÃO

5.1. Resumo dos principais resultados

Essa revisão foi baseada em 12 estudos analisados antes e após a intervenção, com o total de 498 participantes submetidos a injeção e 470 analisados após quatro a seis semanas e seis meses da intervenção, sendo dois estudos realizados na Espanha, dois na Coreia do Sul, dois na Polônia, e um estudo em cada um dos países: Alemanha, Estados Unidos da América, Japão, Holanda, Taiwan e China. Destes, cinco estudos avaliaram como intervenção a injeção de AH, seis utilizaram como intervenção a injeção de CaHA e um avaliou a injeção dos dois produtos no mesmo estudo.

Todos os desfechos avaliados mostraram resultados favoráveis. O aumento do TMF, principal desfecho, estava aumentado em quatro a seis semanas e seis meses após a intervenção. Já o IDV e os parâmetros G e B da escala GRBAS, estavam reduzidos nesses momentos.

5.2 Completude e aplicabilidade da evidência

A incompetência glótica é uma condição associada a alta morbidade e diminuição da qualidade de vida, pois interfere diretamente na produção da voz, gerando dificuldade de comunicação e diminuição da autoestima do paciente, sendo a fala o nosso mais importante meio de comunicação e inserção na sociedade. Além disso, quando em quadros mais graves, pode estar relacionada a alterações da deglutição e disfagia, predispondo a problemas nutricionais e infecciosos.

O tempo máximo de fonação é uma medida objetiva e indireta do fechamento das pregas vocais, condição necessária para a produção dos sons e deglutição. Portanto este desfecho foi considerado principal e mais importante para avaliação do benefício das substâncias injetáveis nas pregas vocais.

A laringoplastia de injeção é técnica utilizada há muitos anos. O procedimento é simples, com raras complicações e de baixo custo. A laringoplastia de injeção utilizando AH ou CaHA são rotineiramente utilizadas pelos especialistas no tratamento da incompetência glótica, com resultados satisfatórios, como demonstrados nos estudos incluídos nesta revisão, portanto podemos afirmar que a evidência tem aplicabilidade. O procedimento de injeção das pregas vocais com ambas as substâncias, CaHA e AH, é considerado de baixo risco pois se trata de um procedimento simples, com baixo índice de reações adversas e que pode ser realizado sob anestesia local, em ambiente ambulatorial.

As injeções de AH e CaHA representam uma boa alternativa para o tratamento da incompetência glótica pois, no contexto geral, dispendem menores custos em relação a outros procedimentos cirúrgicos que são mais complexos e necessitam de internação, funcionários disponíveis, administração de medicações e procedimento em centro cirúrgico sob anestesia geral. Ambas as substâncias, quando para fins terapêuticos não estéticos, são fornecidas pelo SUS, sendo de acesso universal.

A injeção das pregas vocais é bastante viável, desde que feita por profissional capacitado, podendo ser realizada à nível ambulatorial em pequenos centros médicos. O material mínimo para sua utilização seria um sistema de vídeo, equipamento de nasolaringoscopia e materiais para a injeção.

O procedimento é bastante tolerado pelo paciente, é rápido e feito sob anestesia local. Para a equipe médica, é considerado um procedimento simples e aplicável, aceito pela maioria dos médicos Otorrinolaringologistas para tratamento da incompetência glótica.

Ambas as substâncias são consideradas reabsorvíveis, porém alguns estudos mostram que os benefícios permaneceram mesmo após 12 meses da intervenção, sendo mais duradoura a injeção de CaHA em comparação a de AH, o que pode ser benéfico para aqueles com incompetência glótica transitória.

Ainda não podemos dizer que esta evidência está completa, pois o número de estudos ainda é pequeno, e precisamos analisar em conjunto duas substâncias diferentes injetadas. O ideal seria que tivéssemos uma comparação entre as duas substâncias para testar qual seria a melhor, e talvez incluir estudos multicêntricos que englobassem um maior número de pacientes injetados.

5.3. Qualidade da evidência e força da recomendação

A qualidade da evidência do desfecho primário (TMF) foi considerada moderada no seguimento de quatro a seis semanas, devido à inconsistência (alta heterogeneidade), mas no seguimento de seis meses foi considerada alta (heterogeneidade zero). Os outros fatores (limitação metodológica, evidência indireta, imprecisão e viés de publicação) não foram encontrados, pois o risco de viés foi considerado baixo. Não houve grande imprecisão, pois o intervalo de confiança não foi amplo. Não houve evidência indireta, pois, as duas substâncias foram consideradas em conjunto. O viés de publicação não pôde ser avaliado devido ao pequeno número de estudos passíveis de análise em cada um dos desfechos. Assim, existe alta evidência de que a injeção de AH ou CaHA melhoram o TMF de pacientes com incompetência glótica.

Quanto à força da recomendação, podemos afirmar que ela é forte, pois a incompetência glótica torna a voz débil, fraca e soprosa, dificultando a comunicação. O paciente apresenta também cansaço ao falar com escape frequente do ar à fonação. A

laringoplastia de injeção pode reverter o quadro, mesmo que temporariamente, porém a permanência da substância no interior da prega vocal pode chegar a um ano. Em alguns casos de incompetência glótica por paralisia de pregas vocais, como em pacientes com complicações de cirurgias cervicais e torácicas, o paciente pode apresentar paralisia imediata e temporária unilateral de prega vocal por neuropraxia e a recuperação natural pode ocorrer após poucos meses. Com a indicação precoce da laringoplastia de injeção, os sintomas vocais são amenizados, a atrofia da prega vocal paralisada é menos intensa e quando a substância que foi injetada estiver sendo reabsorvida, a mobilidade da prega vocal pode ter sido recuperada naturalmente. A laringoplastia de injeção precoce na paralisia unilateral de pregas vocais tem sido recomendada atualmente por diversos autores⁴⁰⁻⁴³. Nos casos de incompetência glótica por atrofias, cicatrizes ou sulco vocal, a laringoplastia de injeção melhora a qualidade vocal e facilita o tratamento de reeducação vocal do fonoaudiólogo⁴⁴.

5.4. Potenciais vieses no processo de revisão

Nesta revisão comparamos os desfechos pré e pós-intervenção (quatro a seis semanas e seis meses) em um mesmo paciente, porém, não foi possível a inclusão de mais estudos pois os tempos de seguimentos divergiam entre si, não podendo combiná-los para análise nesta revisão. Além disso, o número restrito de estudos não nos permitiu comparar a superioridade de uma substância sobre a outra, não sendo incluída essa comparação nos objetivos desta revisão.

Não levamos em consideração a idade dos pacientes envolvidos nos estudos, o que poderia ser considerado um potencial viés já que as características da voz se modificam com o avançar da idade.

5.5. Acordos e desacordos com outros estudos ou revisões

Existem diversas maneiras de se avaliar o grau de incompetência glótica. Siu *et al.* (2015)² as resumem didaticamente em: medidas objetivas e subjetivas. Dentre as objetivas têm-se: análise vocal acústica (*jitter*, *shimmer*, relação harmônico-ruído e cálculo do TMF) e as medidas aerodinâmicas (fluxo aéreo glótico e pressão subglótica). Nas subjetivas têm-se: avaliação vocal perceptivo-auditiva e questionários de qualidade de vida em voz. Além dessas categorias pode-se incluir o exame de videolaringoscopia, por meio do qual identificamos edemas, lesões, grau de fechamento glótico e periodicidade da onda mucosa. Em nossa revisão optamos por utilizar, como medida objetiva, o cálculo do TMF, no desfecho primário, e, como medidas subjetivas, a avaliação dos escores dos parâmetros G e B da escala GRBAS e a pontuação do questionário IDV, nos desfechos secundários. Esses parâmetros foram os mais utilizados nos estudos incluídos nesta revisão, justificando a dos mesmos.

No seguimento de quatro a seis semanas pós-intervenção registramos cinco estudos que indicaram aumento médio no TMF, exceto o estudo de Van den Broek *et al.* (2019)³⁸ que não registrou ganho algum. Os valores estimados do TMF para indivíduos adultos com vozes normais variam entre 14 e 25 segundos, havendo pequenas diferenças entre os sexos³⁴. Sendo assim, constatamos que apenas o estudo de Rudolf & Sibylle (2012)³¹ apresentou valores pós-intervenção próximos aos normais (média de 18 segundos), com um ganho efetivo médio de 9,5 segundos. No entanto, deve-se considerar que os valores de TMF no período pré intervenção eram muito baixos, indicativo de grande escape de ar durante a fonação, portanto o ganho no período pós-intervenção representou aumento considerável, próximo a 100%.

Após seis meses da intervenção, o TMF foi analisado por cinco estudos cujos valores estiveram mais próximos à normalidade, com ganho médio semelhante ao observado após quatro a seis semanas da intervenção. Esses resultados sugerem a eficácia das substâncias injetáveis no tratamento da incompetência glótica, mesmo após seis meses do procedimento. Ressalta-se que nestes cinco estudos, três deles utilizaram AH, o qual, para alguns autores, o risco de reabsorção é mais rápido e, mesmo assim, mostrou-se eficaz após seis meses.

Em relação ao desfecho secundário, resposta do questionário de IDV, observamos que após quatro a seis semanas da intervenção foram incluídos quatro estudos (todos avaliaram os benefícios do AH), havendo uma redução média de 39 pontos no período pós-intervenção, indicativo de melhora importante subjetiva nas qualidades vocais. O período de seis meses após a intervenção foi analisado em seis estudos e a redução média na pontuação foi de 30 pontos, indicando a manutenção favorável das condições vocais. Neste desfecho um estudo analisou a eficácia da CaHA (Gillespie *et al.*, 2009)³⁰, três estudos analisaram os efeitos do AH (Rudolf e Sibylle, 2012; Wang *et al.*, 2015; Gotxi-Erezuma *et al.*, 2017)^{31,33,35} e um estudo analisou ambas as substâncias (Miaskiewicz *et al.*, 2021)³⁹. Estes últimos autores constataram valores muito próximos do questionário IDV no pré e pós-intervenção, tanto com CaHA como com AH.

As análises vocais perceptivo-auditivas do parâmetro G após quatro a seis semanas da intervenção indicaram redução média na pontuação dos escores dos cinco estudos avaliados. Valores semelhantes foram identificados após seis meses com a inclusão de cinco estudos. O parâmetro G da escala GRBAS indica o grau geral de alteração vocal percebida pelo avaliador. Observa-se, portanto, que a redução no escore foi mantida mesmo após seis meses da intervenção.

A análise perceptivo-auditiva do parâmetro B, indicou também redução dos escores registrados em quatro a seis semanas e seis meses. Esse parâmetro é muito importante na investigação do grau de incompetência glótica por profissionais experientes pois espelha a soproidade da voz e escape de ar durante a fonação. Portanto a redução na soproidade indica melhora da coaptação glótica e da incompetência glótica.

Os resultados acima apresentados sugerem a eficácia da laringoplastia injetável com AH e/ou CaHA no tratamento da incompetência glótica, entretanto não avaliam a superioridade de uma sobre a outra, em termos comparativos. Alguns autores analisaram essas substâncias separadamente, como Upton *et al.* (2013)⁴⁴ que demonstraram os benefícios da utilização de AH na incompetência glótica com ou sem fonoterapia no pós-operatório. Os autores acompanharam 14 pacientes por quatro meses após a injeção de AH e constataram que os valores do IDV se mantiveram reduzidos após um e quatro meses no grupo de pacientes que não realizou fonoterapia. Os valores do IDV foram ainda menores no grupo de pacientes que realizaram fonoterapia após a intervenção. Assim eles recomendam o AH no tratamento da incompetência glótica e salientam a importância da fonoterapia como terapia adjuvante.

Nos casos de incompetência glótica por paralisia de pregas vocais (como consequência de cirurgias cervicais e torácicas, por exemplo), alguns autores recomendam a indicação precoce da laringoplastia de injeção, tão logo seja confirmado o diagnóstico a paralisia^{41,42,43}. Fang *et al.* (2015)⁴⁰ recrutaram pacientes que haviam sido submetidos a cirurgia torácica e evoluíram com paralisia de pregas vocais para injeção de AH. Estes pacientes foram avaliados após um mês do procedimento utilizando videolaringoscopia, eletromiografia, questionários de qualidade de vida em voz, análise vocal acústica e análise computadorizada da área glótica. Houve melhora imediata e significativa da voz nos 34 pacientes incluídos no estudo após um mês da intervenção. Para

Friedman *et al.* (2010)⁴¹, a medianização precoce da prega vocal paralisada com substâncias injetáveis (em especial o AH), permite com que ela se posicione medialmente favorecendo a reinervação sincinética, podendo evitar um procedimento cervical posterior de medianização definitiva ou reinervação cirúrgica.

Os benefícios da CaHA também têm sido bastante divulgados na literatura. Um estudo que incluiu 12 pacientes com paralisia de pregas vocais, Singh e Gupta (2019)²⁰, demonstraram diminuição expressiva na pontuação do IDV, aumento nos valores do TMF e diminuição nos valores de *jitter* e de *shimmer* após três meses da injeção de CaHA comparados ao momento pré intervenção. Em uma casuística maior, Rosen *et al.* (2007)⁴⁵ avaliaram 68 pacientes submetidos a laringoplastia de injeção com CaHA acompanhando-os no pré, um, três e seis meses pós-intervenção. Constataram manutenção da *performance* vocal após 180 dias da intervenção, como diminuição do IDV e aumento do TMF quando comparado aos valores pré injeção. Avaliando o comportamento da CaHA por um período mais prolongado, Carrol e Rosen (2010)⁴⁶ apresentaram os resultados do seguimento de 20 pacientes entre oito e 36 meses, e observaram que os benefícios se mantiveram até 18 meses, na maioria dos pacientes.

Embora esta revisão tenha reunido estudos criteriosos que confirmam a eficácia de ambas as substâncias no tratamento da incompetência glótica, alguns autores apresentam resultados não completamente satisfatórios. Song *et al.* (2010)⁴⁷ apresentaram o resultado do *follow up* de um mês de 23 pacientes submetidos a injeção de AH e constataram que 69% dos pacientes perceberam uma melhora importante da voz, avaliados pelo questionário de qualidade de vida em voz, Voice-Related Quality of Life (V-RQOL), e Voice Outcome Survey (VOS), enquanto 24% não relataram melhora alguma e 7% referiram piora da voz. Oguz *et al.* (2013)⁴⁸ salientam que os pacientes que utilizam AH devem ser informados que a substância se reabsorve após seis meses e que os benefícios iniciais não se

mantêm por longos períodos. Os autores analisaram as vozes de 17 pacientes com incompetência glótica após a injeção de AH em um *follow up* entre seis e 42 meses (média de 14 meses) e não observaram diferença estatística nos parâmetros vocais analisados no pré e pós-intervenção (análise vocal acústica e avaliação perceptivo-auditiva da voz).

Embora eficazes, essas substâncias não são livres de complicações, mesmo que raras. São descritos casos de reações de corpo estranho, injeção de quantidade exagerada causando abaulamento superficial nas pregas vocais, desconforto respiratório em casos de injeção na porção inferior das pregas vocais e edema. As complicações são descritas principalmente com a injeção de CaHA (Ting *et al.*, 2019)⁴⁹. Em um interessante estudo experimental em 10 cães, Zeitels *et al.* (2019)⁵⁰ avaliaram histologicamente a laringe dos cães após injeção de AH na prega vocal direita e carboximetilcelulose na prega vocal esquerda. Os sacrifícios dos animais foram realizados em tempos diferentes, sendo dois animais por vez nos dias três, 13, 29, 42 e 55 após o procedimento. Nenhum dos animais apresentou macroscopicamente características inflamatórias nas pregas vocais. Nas análises histológicas o AH mostrou menos reação inflamatória, sendo considerado mais biocompatível. Ao contrário, a carboximetilcelulose mostrou robusta reação inflamatória, com afluxo de macrófagos indicando menor aplicabilidade dessa substância.

Este estudo, apesar de ter se demonstrado, para todos os defechos avaliados, favorável à laringoplastia de injeção, não compara a superioridade de uma substância em relação a outra nem traz em quais situações usá-las.

6. CONCLUSÃO

Há evidência de que as substâncias injetáveis AH e CaHA são eficazes no tratamento da incompetência glótica, mantendo seus benefícios até pelo menos seis meses da intervenção.

Importância para a prática

Esta revisão mostra que as substâncias injetáveis AH e CaHA podem ser utilizadas no tratamento da incompetência glótica.

Importância para a pesquisa

Esta revisão mostrou que os estudos comparando as drogas injetáveis são escassos, além do número de pacientes de cada estudo ser bastante reduzido, mostrando que seria importante que mais estudos fossem realizados comparando-se as duas substâncias, e estudos multicêntricos poderiam ser delineados para que a casuística fosse aumentada.

REFERÊNCIAS

1. Lakhani R, Fishman JM, Bleach N, Costello D, Birchall M. Alternative injectable materials for vocal fold medialisation in unilateral vocal fold paralysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;10:CD009239. doi: 10.1002/14651858.CD009239.pub2.
2. Siu J, Tam S, Fung K. A comparison of outcomes in interventions for unilateral vocal fold paralysis: a systematic review. *Laryngoscope.* 2016;126(7):1616-24. doi: 10.1002/lary.25739.
3. Lynch J, Parameswaran R. Management of unilateral recurrent laryngeal nerve injury after thyroid surgery: a review. *Head Neck.* 2017;39(7):1470-8. doi: 10.1002/hed.24772.
4. Vila PM, Bhatt NK, Paniello RC. Early-injection laryngoplasty may lower risk of thyroplasty: a systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope.* 2018;128(4):935-940. doi: 10.1002/lary.26894.
5. Hirano M. Morphological structure of the vocal cord as a vibrator and its variations. *Folia Phoniatr (Basel).* 1974;26(2):89–94. doi: 10.1159/000263771.
6. Ford CN, Bless DM, Prehn RB. Thyroplasty as primary and adjunctive treatment of glottic insufficiency. *J Voice.* 1992;6(3):277–85.
7. Isshiki N. Progress in laryngeal framework surgery. *Acta Otolaryngol.* 2000;120(2):120-7. doi: 10.1080/000164800750000748.
8. Courey MS. Homologous collagen substances for vocal fold augmentation. *aryngoscope.* 2001;111(5):747-58. doi: 10.1097/00005537-200105000-00001.
9. Duke SG, Salmon J, Blalock PD, Postma GN, Koufman JA. Fascia augmentation of the vocal fold: graft yield in the canine and preliminary clinical experience. *Laryngoscope.* 2001;111(5):759–64.

10. Rosen CA, Gartner-Schmidt J, Casiano R, Anderson TD, Johnson F, Remacle M, et al. Vocal fold augmentation with calcium hydroxylapatite: twelve-month report. *Laryngoscope*. 2009;119(5):1033–41.
11. Szkiełkowska A, Miałkiewicz B, Remacle M, Krasnodebska P, Skarzyński H. Quality of the voice after injection of hyaluronic acid into the vocal fold. *Med Sci Monit*. 2013;19:276-82. doi: 10.12659/MSM.883888.
12. Wang CC, Wu SH, Tu YK, Lin WJ, Liu SA. Hyaluronic acid injection laryngoplasty for unilateral vocal fold paralysis-a systematic review and meta-analysis. *Cells*. 2020 Nov 5;9(11):2417. doi: 10.3390/cells9112417.
13. Mallur PS, Rosen CA. Vocal fold injection: review of indications, techniques, and materials for augmentation. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2010;3(4):177-82. doi: 10.3342/ceo.2010.3.4.177.
14. Misono S, Merati AL. Evidence-based practice: evaluation and management of unilateral vocal fold paralysis. *Otolaryngol Clin North Am*. 2012;45(5):1083-108. doi: 10.1016/j.otc.2012.06.011.
15. Nakayama M, Ford CN, Bless DM. Teflon vocal fold augmentation: failures and management in 28 cases. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1993;109(3 Pt 1):493-8. doi: 10.1177/019459989310900318.
16. Chhetri DK, Jahan-Parwar B, Hart SD, Bhuta SM, Berke GS. Injection laryngoplasty with calcium hydroxylapatite gel implant in an in vivo canine model. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2004;113(4):259-64. doi: 10.1177/000348940411300402.

17. Shiotani A, Okubo K, Saito K, Fujimine T, Tomifuji M, Ikeda A, et al. Injection laryngoplasty with calcium phosphate cement. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;140(6):816-21. doi: 10.1016/j.otohns.2009.01.040.
18. Shen T, Damrose EJ, Morzaria S. A meta-analysis of voice outcome comparing calcium hydroxylapatite injection laryngoplasty to silicone thyroplasty. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;148(2):197-208. doi: 10.1177/0194599812464193.
19. Kwon TK, An SY, Ahn JC, Kim KH, Sung MW. Calcium hydroxylapatite injection laryngoplasty for the treatment of presbylaryngis: long-term results. *Laryngoscope.* 2010;120(2):326–9.
20. Singh SK, Gupta SK. Vocal fold insufficiency: how effective is injection laryngoplasty? Short term clinical outcomes. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg [Internet].* 2019 [citado 20 Set 2022];71(1):960–6. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12070-019-01642-w>
21. Lisi C, Hawkshaw MJ, Sataloff RT. Viscosity of materials for laryngeal injection: a review of current knowledge and clinical implications. *J Voice.* 2013;27(1):119–23.
22. Hiss SG, Treole K, Stuart A. Effects of age, gender, bolus volume, and trial on swallowing apnea duration and swallow/respiratory phase relationships of normal adults. *Dysphagia [Internet].* 2001 [citado 20 Set 2022];16(2):128–35. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s004550011001>
23. Lau DP, Lee GA, Wong SM, Lim VP, Chan YH, Tan NG, et al. Injection laryngoplasty with hyaluronic acid for unilateral vocal cord paralysis. Randomized controlled trial comparing two different particle sizes. *J Voice.* 2010;24(1):113–8.

24. Hertegård S, Hallén L, Laurent C, Lindström E, Olofsson K, Dahlqvist Å. Cross-linked hyaluronan used as augmentation substance for treatment of glottal insufficiency: safety aspects and vocal fold function. *Laryngoscope*. 2002;112(12):2211-9. doi: 10.1097/00005537-200212000-00016.
25. Lemperle G, Morhenn V, Charrier U. Human histology and persistence of various injectable filler substances for soft tissue augmentation. *Aesthetic Plast Surg*. 2003;27(5):354–66.
26. Behlau M. *A voz do especialista*. São Paulo: Revinter; 2005. Vol. II.
27. Speyer R, Bogaardt HCA, Passos VL, Roodenburg NPHD, Zumach A, Heijnen MAM, et al. Maximum phonation time: variability and reliability. *J Voice*. 2010;24(3):281–4.
28. Higgins J, Green S, editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* [Internet]. Version 5.1.0. Oxford: Cochrane Collaboration; c2011 [citado 8 Ago 2014]. Disponível em: <https://handbook-5-1.cochrane.org/>
29. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Education and debate: grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004;328(7454):1490. doi: 10.1136/bmj.328.7454.1490
30. Gillespie MB, Dozier TS, Day TA, Martin-Harris B, Nguyen SA. Effectiveness of calcium hydroxylapatite paste in vocal rehabilitation. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2009;118(8):546-51. doi: 10.1177/000348940911800802.
31. Rudolf R, Sibylle B. Laryngoplasty with hyaluronic acid in patients with unilateral vocal fold paralysis. *J Voice*. 2012;26(6):785–91.
32. Cantillo-Baños E, Jurado-Ramos A, Gutiérrez-Jódas J, Ariza-Vargas L. Vocal fold insufficiency: medialization laryngoplasty vs calcium hydroxylapatite microspheres (Radiesse Voice®). *Acta Otolaryngol*. 2013;133(3):270–5.

33. Wang CC, Chang MH, Jiang RS, Lai HC, de Virgilio A, Wang CP, et al. Laryngeal electromyography-guided hyaluronic acid vocal fold injection for unilateral vocal fold paralysis a prospective long-term follow-up outcome report. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;141(3):264–71.
34. Wong BYH, Yu SY, Ho WK, Wei WI, Ng ML. Injection laryngoplasty using hyaluronic acid for Chinese patients with unilateral vocal fold paralysis. *Speech Lang Hear.* 2016;19(3):153–60.
35. Gotxi-Erezuma I, Ortega-Galán M, Laso-Elguezabal A, Prieto Puga G, Bullido-Alonso C, García-Gutiérrez S, et al. Electromyography-guided hyaluronic acid injection laryngoplasty in early stage of unilateral vocal fold paralysis. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2017;68(5):274–83.
36. Sielska-Badurek EM, Sobol M, Jedra K, Rzepakowska A, Osuch-Wójcikiewicz E, Niemczyk K. Injection laryngoplasty as miniinvasive office-based surgery in patients with unilateral vocal fold paralysis-voice quality outcomes. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne.* 2017;12(3):277-84. doi: 10.5114/wiitm.2017.68868.
37. Kim GH, Lee JS, Lee CY, Lee YW, Bae IH, Park HJ, et al. Effects of injection laryngoplasty with hyaluronic acid in patients with vocal fold paralysis. *Osong Public Health Res Perspect.* 2018;9(6):354–61.
38. Van den Broek EMJM, Heijnen BJ, Hendriksma M, Langeveld APM, van Benthem PPG, Sjögren EV. Bilateral trial vocal fold injection with hyaluronic acid in patients with vocal fold atrophy with or without sulcus. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2019;276(5):1413-22. doi: 10.1007/s00405-019-05347-2.
39. Miałkiewicz B, Panasiewicz A, Nikiel K, Włodarczyk E, Gos E, Szkiełkowska A. Comparison of 24-month voice outcomes after injection laryngoplasty with calcium

- hydroxylapatite or hyaluronic acid in patients with unilateral vocal fold paralysis. *Am J Otolaryngol*. 2022;43(1):103207. doi: 10.1016/j.amjoto.2021.103207.
40. Fang TJ, Hsin LJ, Chung HF, Chiang HC, Li HY, Wong AMK, et al. Office-based intracordal hyaluronate injections improve quality of life in thoracic-surgery-related unilateral vocal fold paralysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(40):e1787. doi: 10.1097/MD.0000000000001787.
 41. Friedman AD, Burns JA, Heaton JT, Zeitels SM. Early versus late injection medialization for unilateral vocal cord paralysis. *Laryngoscope*. 2010;120(10):2042–6.
 42. Arviso LC, Johns MM 3rd, Mathison CC, Klein AM. Long-term outcomes of injection laryngoplasty in patients with potentially recoverable vocal fold paralysis. *Laryngoscope*. 2010;120(11):2237-40. doi: 10.1002/lary.21143.
 43. Choi N, Jin H, Kim HJ, Son YI. Early injection laryngoplasty with a long-lasting material in patients with potentially recoverable unilateral vocal fold paralysis. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2019;12(4):427-32. doi: 10.21053/ceo.2019.00444.
 44. Upton DC, Johnson M, Zelazny SK, Dailey SH. Prospective evaluation of office-based injection laryngoplasty with hyaluronic acid gel. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2013;122(9):541-6. doi: 10.1177/000348941312200901.
 45. Rosen CA, Gartner-Schmidt J, Casiano R, Anderson TD, Johnson F, Reussner L, et al. Vocal fold augmentation with calcium hydroxylapatite (CaHA). *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;136(2):198.e1-198.e12.
 46. Carroll TL, Rosen CA. Long-term results of calcium hydroxylapatite for vocal fold augmentation. *Laryngoscope*. 2011;121(2):313–9.

47. Song PC, Sung CK, Franco RA. Voice outcomes after endoscopic injection laryngoplasty with hyaluronic acid stabilized gel. *Laryngoscope*. 2010;120 Suppl 4: S199. doi: 10.1002/lary.21666.
48. Oguz H, Demirci M, Arslan N, Arslan E. Long-term voice results of injection with hyaluronic acid-dextranomer in unilateral vocal fold paralysis. *Acta Otolaryngol*. 2013;133(5):513-7. doi: 10.3109/00016489.2012.750034.
49. Ting JY, Patel R, Halum SL. Managing voice impairment after injection laryngoplasty. *J Voice*. 2012;26(6):797–800.
50. Zeitels SM, Lombardo PJ, Chaves JL, Faquin WC, Hillman RE, Heaton JT, et al. Vocal fold injection of absorbable materials: a histologic analysis with clinical ramifications. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2019;128(3 Suppl):71S-81S. doi: 10.1177/0003489418805503.

ANEXO 1 - Versão Brasileira adaptada para o Questionário VHI

Marque a resposta que indica o quanto você compartilha da mesma experiência:
Chave de resposta: 0: nunca; 1: quase nunca; 2: às vezes; 3: quase sempre; 4: sempre

O impacto do problema de voz nas atividades profissionais

Disability – Incapacidade

1	Sinto minha voz cansada desde o começo de uma apresentação.	0	1	2	3	4
2	Minha voz fica cansada ou alterada durante a apresentação.	0	1	2	3	4
3	Tenho que ajustar a minha técnica vocal, porque o problema de voz prejudica a minha emissão.	0	1	2	3	4
4	Meu problema vocal me obriga a modificar as músicas, limitar meu repertório ou mesmo mudar o tom.	0	1	2	3	4
5	Por causa do meu problema de voz sou forçado a limitar meu tempo de estudo/ensaio.	0	1	2	3	4
6	Sinto dificuldade nas apresentações por causa das alterações no meu rendimento vocal.	0	1	2	3	4
7	Não consigo fazer duas ou mais apresentações consecutivas.	0	1	2	3	4
8	Preciso da ajuda do operador de som para mascarar meu problema de voz.	0	1	2	3	4
9	Preciso tomar remédios continuamente para mascarar meu problema de voz.	0	1	2	3	4
10	Meu problema vocal me obriga a limitar o uso social da voz.	0	1	2	3	4

O impacto psicológico do problema de voz

Handicap – Desvantagem

1	Minha ansiedade antes das apresentações está maior que a habitual.	0	1	2	3	4
2	As pessoas com as quais convivo não compreendem minha queixa de voz.	0	1	2	3	4
3	As pessoas com as quais convivo têm criticado a minha voz.	0	1	2	3	4
4	Meu problema de voz me deixa nervoso e/ou menos sociável.	0	1	2	3	4
5	Fico preocupado quando me pedem para repetir um vocalize ou uma frase musical.	0	1	2	3	4
6	Sinto que minha carreira está em risco por causa do meu problema de voz.	0	1	2	3	4
7	Colegas, empresários e críticos já perceberam minhas dificuldades vocais.	0	1	2	3	4
8	Sou obrigado a cancelar alguns compromissos profissionais por causa da voz.	0	1	2	3	4
9	Evito agendar futuros compromissos profissionais.	0	1	2	3	4
10	Evito conversar com as pessoas.	0	1	2	3	4

Auto-percepção das características de minha voz

Impairment – Defeito

1	Tenho problemas com o controle da respiração para o canto.	0	1	2	3	4
2	Meu rendimento vocal varia durante o dia.	0	1	2	3	4
3	Sinto que minha voz está fraca ou tem ar na voz.	0	1	2	3	4
4	Sinto minha voz rouca.	0	1	2	3	4
5	Sinto que tenho que forçar minha voz para produzir os sons.	0	1	2	3	4
6	Meu rendimento vocal varia de modo imprevisível durante as apresentações.	0	1	2	3	4
7	Tento modificar minha voz para melhorar a qualidade.	0	1	2	3	4
8	Cantar está sendo uma tarefa difícil ou cansativa.	0	1	2	3	4
9	Minha voz fica pior à noite.	0	1	2	3	4
10	Minha voz fica facilmente cansada durante as apresentações.	0	1	2	3	4

APÊNDICE 1 - Estratégia de busca nas bases de dados

DECS:

(Paralisia das Pregas Vocais OR Vocal Cord Paralysis OR Parálisis de los Pliegues Vocales OR Paralisia Laríngea OR Paralisia das Cordas Vocais OR Paralisia do Nervo Laríngeo Recidivante OR Presbifonia OR presbyphonia OR sulco vocal OR Sulcus Vocalis OR cicatriz Cordas Vocais OR cicatriz Ligamentos Vocais OR cicatriz Pregas Vocais OR atrofia Cordas Vocais OR atrofia Ligamentos Vocais OR atrofia Pregas Vocais OR Incompetência Glótica OR glottic incompetence OR Insuficiência glótica OR glottic insufficiency) AND (Durapatita OR Durapatite OR Hidroxiapatita OR Hidroxiapatita de Cálcio OR Hidroxilapatita OR Ácido Hialurônico OR Hyaluronic Acid OR Hialuronan).

MESH:

(“vocal fold atrophy” OR “vocal fold scar” OR “glottic incompetence” OR “vocal cord paralysis” OR “vocal fold paralysis” OR “voice disorders” OR dysphonia OR aphonia OR hoarseness OR “vocal cord dysfunction” OR “vocal fold dysfunction” OR “laryngeal nerve injuries” OR “recurrent laryngeal nerve injuries” OR “Vocal Cord Paralysis” OR “Paralyses, Vocal Cord” OR “Paralysis, Vocal Cord” OR “Vocal Cord Paralyses” OR “Vocal Cord Palsy” OR “Palsies, Vocal Cord” OR “Palsy, Vocal Cord” OR “Vocal Cord Palsies” OR “Vocal Fold Palsy” OR “Palsies, Vocal Fold” OR “Palsy, Vocal Fold” OR “Vocal Fold Palsies” OR “Total Vocal Cord Paralysis” OR “Bilateral Vocal Cord Paresis” OR “Congenital Vocal Cord Palsy” OR “Vocal Cord Palsy, Congenital” OR “Unilateral Vocal Cord Paresis” OR “Laryngeal Paralysis” OR “Laryngeal Paralyses” OR “Paralyses, Laryngeal” OR “Paralysis, Laryngeal” OR “Paralysis, Unilateral, Vocal Cord” OR “Vocal Cord Paralysis, Unilateral” OR “Unilateral Vocal Cord Paralysis” OR “Paralysis, Vocal Cord, Unilateral” OR “Unilateral Paralysis, Vocal Cord” OR “Partial Paralysis (Paresis)

Vocal Cords” OR “Vocal Cord Paresis” OR “Pareses, Vocal Cord” OR “Paresis, Vocal Cord” OR “Vocal Cord Pareses” OR “Acquired Vocal Cord Palsy” OR “Laryngeal Nerve Palsy, Recurrent” OR “Recurrent Laryngeal Nerve Palsy” OR presbyphonia OR “Sulcus Vocalis” OR “glothic incompetence” OR “glottic insufficiency”) AND (Durapatite OR Hydroxylapatite OR “Calcium Hydroxyapatite” OR “Hydroxyapatite, Calcium” OR Hydroxyapatite OR Calcitite OR “Interpore-200” OR “Interpore 200” OR “Interpore200” OR “Interpore-500” OR “Interpore 500” OR “Interpore500” OR Periograf OR Alveograf OR “Ossein- Hydroxyapatite Compound” OR “Ossein Hydroxyapatite Compound” OR Ossopan OR Osteogen OR Osprovit OR “Hyaluronic Acid” OR “Acid, Hyaluronic” OR “Amo Vitrax” OR “Vitrax, Amo” OR Biolon OR Etamucine OR Hyaluronan OR Hyvisc OR Luronit OR “Sodium Hyaluronate” OR “Hyaluronate, Sodium” OR “Hyaluronate Sodium” OR Amvisc OR Healon)

EMBASE:

((vocal fold atrophy) OR (vocal fold scar) OR (glottic incompetence) OR (vocal cord paralysis) OR (vocal fold paralysis) OR (voice disorders) OR dysphonia OR aphonia OR hoarseness OR (vocal cord dysfunction) OR (vocal fold dysfunction) OR (laryngeal nerve injuries) OR (recurrent laryngeal nerve injuries) OR (Vocal Cord Paralysis) OR (Paralyses, Vocal Cord) OR (Paralysis, Vocal Cord) OR (Vocal Cord Paralyses) OR (Vocal Cord Palsy) OR (Palsies, Vocal Cord) OR (Palsy, Vocal Cord) OR (Vocal Cord Palsies) OR (Vocal Fold Palsy) OR (Palsies, Vocal Fold) OR (Palsy, Vocal Fold) OR (Vocal Fold Palsies) OR (Total Vocal Cord Paralysis) OR (Bilateral Vocal Cord Paresis) OR (Congenital Vocal Cord Palsy) OR (Vocal Cord Palsy, Congenital) OR (Unilateral Vocal Cord Paresis) OR (Laryngeal Paralysis) OR (Laryngeal Paralyses) OR (Paralyses, Laryngeal) OR (Paralysis, Laryngeal) OR (Paralysis, Unilateral, Vocal Cord) OR (Vocal Cord Paralysis, Unilateral) OR (Unilateral Vocal Cord Paralysis) OR (Paralysis, Vocal Cord, Unilateral) OR (Unilateral

Paralysis, Vocal Cord) OR (Partial Paralysis (Paresis) Vocal Cords) OR (Vocal Cord Paresis) OR (Pareses, Vocal Cord) OR (Paresis, Vocal Cord) OR (Vocal Cord Pareses) OR (Acquired Vocal Cord Palsy) OR (Laryngeal Nerve Palsy, Recurrent) OR (Recurrent Laryngeal Nerve Palsy) OR presbyphonia OR (Sulcus Vocalis) OR (glottic incompetence) OR (glottic insufficiency)) AND (Durapatite OR Hydroxylapatite OR Calcium Hydroxyapatite OR (Hydroxyapatite, Calcium) OR Hydroxyapatite OR Calcitite OR (Interpore-200) OR (Interpore 200) OR (Interpore200) OR (Interpore-500) OR (Interpore 500) OR (Interpore500) OR Periograf OR Alveograf OR (Ossein-Hydroxyapatite Compound) OR (Ossein Hydroxyapatite Compound) OR Ossopan OR Osteogen OR Osprovit OR (Hyaluronic Acid) OR (Acid, Hyaluronic) OR (Amo Vitrax) OR (Vitrax, Amo) OR Biolon OR Etamucine OR Hyaluronan OR Hyvisc OR Luronit OR (Sodium Hyaluronate) OR (Hyaluronate, Sodium) OR (Hyaluronate Sodium) OR Amvisc OR Healon).

APÊNDICE 2 - Formulário de inclusão e exclusão

Título: _____

Autor(es): _____

Ano: _____ Tipo de estudo: _____

Substância injetável utilizada: () CaHA () HA () outras

Avaliação pré e pós intervenção: () sim () não

Tempo de seguimento: () 4 a 6 semanas () 6 meses () outro

Desfechos avaliados: () TMF () IDV () G R B A S

Estudo: () incluído () excluído

APÊNDICE 3 - Folha de extração de dados

4 a 6 semanas de seguimento

Autor / Ano / País	N pré	N pós	Substância injetável utilizada	Idade (média)	GRBASI (desvio padrão)	TMF (desvio padrão)	IDV (desvio padrão)
Shiotani <i>et al.</i> ¹⁷ / 2009 / Japão			CaHA	X	Pré: G 1,9 (0,6) R 1,3 (0,5) B 2 (0,6) A 0,1 (0,3) S 0,3 (0,4) Pós: G 0,6 (0,5) R 0,4 (0,5) B 0,5 (0,6) A 0 (0) S 0,1 (0,3)	Pré: 4,8 (3,4) Pós: 11,1 (4,3)	X
Rudolf e Sibylle ³¹ / 2012 / Alemanha	19	19	AH	(55,2)	11 pacientes: -Pré: G 2,7 (0,6) R 1,7 (0,3) B 2,6 (0,4) -Pós: G 0,6 (0,5) R 0,5 (0,5) B 0 (1) 8 pacientes: - Pré: G 2,8 (0,5) R 2,3 (0,75) B 2,8 (0,5) - Pós: G 2,5 (0,8) R 1,9 (0,8) B 2,4 (1,1)	11 pacientes: - Pré: 8,5 (3) - Pós: 18,0 ± 6,8 8 pacientes: - Pré: 6,5 (5,3) - Pós: 11,6 ± 3,9	11 pacientes: Pré: 76,2 (23,4) Pós: 24,1 (15,1) 8 pacientes: Pré: 75,8 (12,7) Pós: 54,4 (22)
Wang <i>et al.</i> ³³ / 2015 / Taiwan	74	60	AH	20 a 84	Pré: G 2 (0,8) R 1,3 (0,8) B 1,8 (0,8) A 1,9 (0,9) S 1,1 (0,7) Pós: G 0,7 (0,7) R 0,5 (0,6) B 0,5 (0,7) A 0,4 (0,7) S 0,5 (0,6)	Pré: 4,6 (3,8) Pós: 10,2 (5,8)	Pré: 76 (22) Pós: 39 (23)

Wong <i>et al.</i> ³⁴ / 2016 / China	11	11	AH	40 a 70	Pré: G 2,6 (0,5) R 2,3 (0,9) B 2,5 (0,75) A 2,5 (0,87) S 2 (0,77) Pós: G 0,4 (0,68) R 0,47 (0,68) B 0,33 (0,58) A 0,14 (0,48) S 0,8 (0,8)		Pré: 53 (23,02) Pós: 19,73 (19,23)
Sielska- badurek <i>et al.</i> ³⁶ / 2017 / Polônia	14	14	CaHA	x	Pré: G 2 (0,6) R 1 (0,7) B 1,9 (0,7) A 1,8 (0,6) S 1,2 (0,6) Pós: G 1 (0,6) R 0,9 (0,5) B 0,9 (0,7) A 0,8 (0,5) S 0,5 (0,5)	Pré: 6,3 (4,8) Pós: 8,1 (±6,6)	X
Kim <i>et al.</i> ³⁷ / 2018 / Coreia do Sul	50	50	AH	(61,95)	G Pré: 2,22 (0,49) Pós: 1,3 (±0,65)	Pré: 5.52 (2.89) Pós: 9.94 (5.01)	X
Van den Broek <i>et al.</i> ³⁸ / 2019 / Holanda	78	68	AH	(40)	X	Pré: 12,4 (1,6) Pós: 12,5 (1,6)	Pré: 49,9 (4,3) Pós: 33,1 (4,3)

N: número de pacientes; CaHA: Hidroxiapatita de Cálcio; AH: Ácido Hialurônico; IDV: Índice de Desvantagem Vocal; TMF: Tempo Máximo de Fonação; GRBAS: *Grade, Roughness, Breathiness, Asteny, Strain e Instability* (Escala de avaliação auditiva da voz).

6 meses de seguimento

Autor / Ano / País	N pré	N pós	Substância injetável utilizada	Idade (média)	GRBASI (desvio padrão)	TMF (desvio padrão)	IDV (Desvio padrão)
Gillespie <i>et al</i> ³⁰ . / 2009 / EUA	39	39	CaHA	40 a 82	X	X	Pré: 61,2 (24) Pós: 35,9 (26,3)
Kwon <i>et al.</i> ¹⁹ / 2010 / Coréia do Sul	17	17	CaHA	x	- Pré: G 1,2 (0,4) B 1,1 (0,3) R 0,4 (0,5) - Pós: G 0,1 (0,3) B 0,1 (0,3) R 0 (0)	Pré: 9,7 (3,8) Pós: 14,9(6,4)	X
Rudolf e Sibylle ³¹ / 2012 / Alemanha	19	19	AH	(55,2)	11 pacientes: -Pré: G 2,7 (0,6) R 1,7 (0,3) B 2,6 (0,4) -Pós: G 1,4 (0,6) R 1 (0) B 1 (1) 8 pacientes: - Pré: G 2,8 (0,5) R 2,3 (0,75) B 2,8 (0,5) - Pós: G 2,7 (0,5) R 2,1 (0,6) B 2,8 (0,5)	11 pacientes: - Pré: 8.5 (3) - Pós: 13.2 (2.1) 8 pacientes: - Pré: 6.5 (5.3) - Pós: 6.8 (2.6)	11 pacientes: Pré: 76,2 (23,4) Pós: 36,1 (18,1) 8 pacientes: Pré: 75,8 (12,7) Pós: 68,4 (15)
Cantillo – Banos <i>et al</i> ³² . / 2013/ Espanha	10	10	CaHA	30 a 65 (40,84)	X	X	Pré: 102,7 (9,07) Pós: 23,6 (3,44)
Wang <i>et al.</i> ³³ / 2015 / Taiwan	74	60	AH	20 a 84	Pré: G 2 (0,8) R 1,3 (0,8) B 1,8 (0,8) A 1,9 (0,9) S 1,1 (0,7) Pós: G 0,5 (0,7) R 0,4 (0,6) B 0,3 (0,7) A 0,5 (0,6) S 0,4 (0,6)	Pré: 4,6 (3,8) Pós: 11,3 (6,5)	Pré: 76 (22) Pós: 37 (29)

Gotxi-erezuma <i>et al.</i> ³⁵ / 2017 / Espanha	28	28	AH	35 a 81 (60,66)	- Pré: G 2,18 (0,82) R 0,46 (0,52) B 2,14 (0,8) A 2,29 (0,53) S 0,39 (0,5) - Pós: G 0,89 (0,79) R 0,32 (0,61) B 0,86 (0,76) A 0,79 (0,83) S 0,21 (0,42)	Pré: 6,07 (3,43) Pós: 12,75 (6,01)	Pré: 58,29 (23,4) Pós: 29,64 (22,36)
Sielska- badurek <i>et al.</i> ³⁶ / 2017 / Polônia	14	14	CaHA	32 a 83 (62,5)	Pré: G 2 (0,6) R 1 (0,7) B 1,9 (0,7) A 1,8 (0,6) S 1,2 (0,6) Pós: G 0,6 (0,5) R (0,4 (0,5) B 0,4 (0,5) A (0,2 (0,4) S 1,2 (0,6)	Pré: 6,3 (4,8) Pós: 12,3 (3,8)	X
Miaśkiewicz <i>et al.</i> ³⁹ / 2021 / Polônia	32 CaHA 43 AH	32 CaHA 43 AH	CaHA AH	CaHA 29 a 76 (56,7)	x	X	CaHA Pré: 70,19 (25,03) Pós: 45,09 (22,46) HA Pré: 74,43 (25,29) Pós: 48,86 (29,49)

N: número de pacientes; CaHA: Hidroxiapatita de Cálcio; AH: Ácido Hialurônico; IDV: Índice de Desvantagem Vocal; TMF: Tempo Máximo de Fonação; GRBAS: *Grade, Roughness, Breathiness, Asteny, Strain e Instability* (Escala de avaliação auditiva da voz).

