

Estudo das genealogias de pacientes com sulco vocal

Nathalia Peçanhuk da Rocha

Botucatu – SP

2015

Universidade Estadual Paulista

“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS DE BOTUCATU

ESTUDO DAS GENEALOGIAS DE PACIENTES COM SULCO VOCAL

Aluna: Nathalia Peçanhuk da Rocha

Orientador: Prof. Dr. Danilo Moretti-Ferreira

Monografia apresentada à Graduação em
Ciências Biomédicas da Universidade
Estadual Paulista.

BOTUCATU

2015

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

Rocha, Nathalia Peçanhuk da.

Estudo das genealogias de pacientes com sulco vocal /
Nathalia Peçanhuk da Rocha. - Botucatu, 2015

Trabalho de conclusão de curso (bacharelado - Ciências
Biomédicas) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de
Mesquita Filho", Instituto de Biociências de Botucatu

Orientador: Danilo Moretti-Ferreira

Capes: 20205007

1. Distúrbios da voz. 2. Pregas vocais. 3. Laringe -
Doenças. 4. Genealogia. 5. Cromossomo X.

Palavras-chave: laringe; pregas vocais; sulco vocal; voz.

Dedicatória

Dedico este trabalho...

A Deus, a quem dedico primeiramente todos os meus dias. C. S. Lewis disse uma vez: “Os homens tornaram-se cientistas porque esperavam encontrar lei na natureza, e esperavam encontrar lei na natureza porque criam em um Legislador.” Eu creio que esse deva ser o motivo principal e mais nobre para se buscar conhecimento. Não para enaltecer os homens, mas para honrar nosso Criador.

Aos meus pais, Marcos e Christiane, e ao meu irmão, Marcos, por todo o amor, apoio, conselhos, educação e dedicação que me mostraram e me deram durante todos os anos de minha vida e por toda a ajuda e incentivo fundamentais durante esses anos de faculdade, a quem dedico este trabalho e toda a minha formação. Amo vocês.

A toda minha família pelo apoio, incentivo e carinho.

Agradecimentos

Gostaria de agradecer à Unesp pelas oportunidades e aos professores e aos demais funcionários que me auxiliaram durante esses quatro anos de minha formação.

Gostaria de agradecer ao meu orientador Prof. Dr. Danilo Moretti-Ferreira por todo o apoio, instrução, correção e atenção durante a elaboração deste trabalho. À Dra. Deise Helena de Souza, por me ensinar e ajudar na extração e quantificação de DNA e se mostrar sempre disposta a esclarecer minhas dúvidas. À Téc. Rosana Ap. Bicudo da Silva, por contatar os pacientes e suas famílias e por toda a sua atenção. À Mara Dell Ospedale Ribeiro, por toda a ajuda e atenção oferecidas ao longo deste trabalho. Ao Ms. Bruno César Rossini, por toda a instrução no laboratório. Também a todos os servidores do Departamento de Genética por sua paciência e cooperação.

Gostaria de agradecer à Prof. Dra. Regina Helena Garcia Martins por toda a atenção, instrução, disponibilidade e apoio que me proporcionou durante este estudo. Também a todos os demais servidores do Ambulatório dos Distúrbios da Voz e Foniatria do HC-FMB/Unesp pela sua boa vontade e cooperação.

Gostaria de agradecer aos pacientes que aceitaram participar deste estudo e às suas famílias pelas informações fornecidas, sua disposição e confiança, sem os quais este trabalho não teria sido possível.

“Onde não falta vontade, existe sempre um caminho.”

J. R. R. Tolkien

Sumário

1. INTRODUÇÃO	1
1.1. EMBRIOLOGIA E CRESCIMENTO DAS PREGAS VOCAIS	1
1.2. HISTOLOGIA DAS PREGAS VOCAIS.....	2
1.3. ANATOMIA DA LARINGE E DAS PREGAS VOCAIS	3
1.3.1. <i>Cartilagens</i>	4
1.3.2. <i>Inervação</i>	4
1.3.3. <i>Musculatura</i>	5
1.3.4. <i>Vascularização</i>	6
1.4. A FONAÇÃO	6
1.5. TEORIAS DA FONAÇÃO	7
1.5.1. <i>Teoria Mioelástica</i>	7
1.5.2. <i>Teoria Neurocronáxica</i>	7
1.5.3. <i>Teorias Mucondulatória e Mioelástica Completada</i>	7
1.5.4. <i>Teoria impulsional</i>	8
1.5.5. <i>Teoria Neuroscilatória</i>	8
1.5.6. <i>Teoria Osciloimpedancial</i>	8
1.6. SULCO VOCAL	8
2. MATERIAL E MÉTODOS	13
2.1. GRUPO AMOSTRAL.....	13
2.2. ANAMNESE GENÉTICO-CLÍNICA	13
2.3. AMOSTRA DE DNA	13
3. RESULTADOS.....	13
3.1. GRUPO AMOSTRAL.....	13
3.2. ANAMNESE GENÉTICO-CLÍNICA	14
3.3. AMOSTRA DE DNA	23
4. DISCUSSÃO E CONCLUSÕES	25
ANEXOS	26
ANEXO 1	26
ANEXO 2.....	27
ANEXO 3.....	28
ANEXO 4.....	29
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	32

Lista de Figuras

Figura 1– Heredograma SAG 7905	15
Figura 2– HeredogramaSAGs 7923 e 7914	16
Figura 3– Heredograma SAG 7926	17
Figura 4– Heredograma SAG 7974	17
Figura 5– Heredograma SAG 8057	18
Figura 6– Heredograma SAG 8058	18
Figura 7– Heredograma SAG 8062	19
Figura 8– Heredograma SAG 8071	19
Figura 9– Heredograma SAG 8073	20
Figura 10– Heredograma SAG 8080	20
Figura 11– Heredograma SAG 8083	21
Figura 12– Heredograma SAG 8102	22
Figura 13– Heredograma SAG 8109	23

Lista de Tabelas

Tabela 1– Dados da quantificação das alíquotas das amostras de DNA.....	23
---	----

1. Introdução

O sulco vocal é uma alteração anatômica da laringe na qual se encontra uma fenda disposta no sentido longitudinal paralelamente à margem livre das pregas vocais. Possui extensão e profundidade variáveis, sendo que quando muito profundo a mucosa adere ao ligamento vocal e aparenta dividir a prega vocal ao meio. Há duas hipóteses discutidas atualmente sobre sua etiologia: etiologia adquirida ou congênita. É possível que ambas co-existam e tenham um papel relacionado. Com o presente trabalho, buscamos estudar as genealogias de pacientes com sulco vocal, partindo-se da premissa que alguns casos são de etiologia congênita, de herança genética autossômica dominante.

1.1. Embriologia e crescimento das pregas vocais

Em humanos, dentro de 4 semanas após a fecundação, surgem os primeiros arcos faríngeos. A superfície externa de cada arco faríngeo é constituída por ectoderma e a camada interna, por endoderma. O seu meio é mesenquimal, com origem mesodérmica e de cristas neurais. Cada arco faríngeo possui um par de arcos cartilagosos, um par de nervos cranianos e um par de artérias. [MOORE, K. L.; PERSAUD, T. V. N. 2008]

As cartilagens dos quarto e sexto arcos se fundem e formam as cartilagens laríngeas, com exceção da epiglote, que é formada a partir do mesênquima da eminência hipobranquial (derivada dos terceiro e quarto arcos). Na 6ª semana, as cartilagens e os músculos da laringe começam a se diferenciar. [LE HUCHE, F.; ALLALI, A. 2005]

Ao longo da infância, a laringe vai ocupando uma posição anatômica mais baixa enquanto ela continua a crescer e aos 6 anos de idade as pregas vocais já têm cerca de 8mm de comprimento. O ligamento vocal aparece quando a criança tem de 1 a 4 anos de idade. [LE HUCHE, F.; ALLALI, A. 2005]

As pregas vocais dos meninos atingem seu tamanho adulto (16 a 23mm) dentro de alguns meses após o início da puberdade. Já as das meninas atingirão seu tamanho adulto (12 a 17mm) quando elas tiverem entre 17 e 18 anos de idade. [LE HUCHE, F.; ALLALI, A. 2005]

Nos meninos, a cartilagem tireóidea se fecha antes dos 90°, também durante a puberdade. Nas meninas, essa cartilagem se fecha em torno de 120°. [LE HUCHE, F.; ALLALI, A. 2005]

Nos dois sexos, a cartilagem cricóide da laringe atinge a altura da vértebra C7 (devido ao crescimento da laringe) entre os 15 e 20 anos. A partir dos 20 anos de idade, tem início o processo de ossificação das cartilagens laríngeas, com exceção da epiglote. [LE HUCHE, F.; ALLALI, A. 2005]

1.2. Histologia das pregas vocais

Histologicamente, as pregas vocais humanas foram divididas em três camadas distintas, sendo elas: epitélio, lamina própria e músculo. O tecido mais superficial (a lamina própria) foi denominado cobertura e o mais profundo (músculo), corpo. Os tecidos mais superficiais e intermediários determinam o grau da liberdade de movimento. [JETTE, M.; THIBEAULT, S. 2011]

O epitélio das pregas vocais é composto por células escamosas estratificadas. Sua hidratação é realizada através de um mecanismo intrínseco envolvendo canais de sódio, bombas de sódio e potássio e canais de água. As secreções que formam uma camada de muco sobre a epiderme, fornecendo maior proteção às mesmas, vêm de glândulas localizadas nas bordas das pregas vocais, sendo que não há glândulas dentro do epitélio das pregas vocais [JETTE, M.; THIBEAULT, S. 2011]

A lamina própria das pregas vocais é um tecido conjuntivo constituído por matriz extracelular, composta por proteínas fibrilares (divididas em fibrosas e intersticiais), glicosaminoglicanos (unidades repetidas de açúcar, muito hidrofílicas, que fazem com que o tecido aguente forças compressoras maiores, por atraírem mais sódio e água para o mesmo) e proteoglicanos (compostos de glicosaminoglicanos ligados a uma proteína - um exemplo sendo a fibromodulina, que regula a formação de colágeno). As proteínas fibrosas fornecem manutenção estrutural e as intersticiais afetam as propriedades mecânicas das pregas (alterando a viscosidade tecidual, o espessamento por fluidos das camadas da lamina própria e a densidade e tamanho da população de fibras de colágeno). A lamina própria é dividida em três camadas: camada superficial da lamina própria (CSLP), camada intermediária da lamina própria (CILP) e camada profunda da lamina própria (CPLP),

sendo que as duas últimas formam o ligamento vocal. O músculo tireoaritenóideo forma a camada mais interna das pregas vocais. [JETTE, M.; THIBEAULT, S. 2011]

A zona da membrana basal, que é uma matriz extracelular especializada, divide e adere o epitélio à CSLP. Essa zona é dividida em lamina lucida e lamina densa, sendo que filamentos de ancoragem feitos de colágeno tipo IV e fibronectina (glicoproteína secretada pelo fígado, que contém sítios de ligação para colágeno) aderem essas duas camadas uma à outra. [JETTE, M.; THIBEAULT, S. 2011]

A CSLP é maleável e flexível, feita de elementos fibrosos soltos, também chamada de Espaço de Reinke. Os constituintes da matriz extracelular observados na CSLP são diferentes dos encontrados na CILP e CPLP. Há um aumento na presença de proteínas fibrosas e intersticiais na CILP e na CPLP. O ácido hialurônico (um glicosaminoglicano que influencia a biomecânica da produção vocal e da qualidade vocal, por afetar a viscosidade tecidual, espessura e hidratação das pregas vocais) está presente em sua concentração mais alta na CILP. Há mais colágeno na CPLP. [JETTE, M.; THIBEAULT, S. 2011]

Homens possuem mais colágeno e mais ácido hialurônico na lamina própria ao todo do que mulheres. Porém, mulheres têm menos ácido hialurônico na CSLP e mais na CPLP do que homens. [JETTE, M.; THIBEAULT, S. 2011]

1.3. Anatomia da laringe e das pregas vocais

A laringe é a extremidade superior do tubo traqueal e é formada por cartilagens, conectadas entre si por ligamentos e lâminas de aponeurose, e por músculos recobertos por mucosa. As pregas vocais estão localizadas horizontalmente na laringe e são unidas na sua extremidade anterior, podendo se afastar e aproximar na parte posterior. Ao se aproximarem, o sopro de ar vindo dos pulmões faz com que elas vibrem. As pregas vestibulares, conhecidas como “cordas vocais falsas”, localizam-se acima das pregas vocais. A epiglote localiza-se acima das pregas vestibulares. O osso hióideo localiza-se um pouco acima da cartilagem tireóidea. [LE HUCHE, F.; ALLALI, A. 2005]

O espaço localizado entre a epiglote e as pregas vestibulares chama-se vestíbulo da laringe. O espaço entre as pregas vestibulares e as pregas vocais chama-se ventrículo da laringe. A fenda entre as pregas vocais chama-se rima

glótica. O conjunto das pregas vocais e da rima glótica chama-se glote. Inferiormente à glote, há a cavidade infraglótica.

1.3.1. Cartilagens

A laringe é composta por 9 cartilagens, sendo 3 ímpares (tireóidea, cricóide e a epiglote) e 3 pares (aritenóidea, cuneiforme e corniculada). As cartilagens tireóidea, cricóide e aritenóidea são hialinas e podem sofrer calcificação após os 20 anos. As restantes são elásticas. As cartilagens aritenóideas têm um processo muscular e um processo vocal (este, constituído por cartilagem elástica). No processo vocal da aritenóidea, insere-se o ligamento vocal. No muscular, inserem-se os músculos tireoaritenóideo e cricoaritenóideos lateral e posterior. Também há duas articulações sinoviais: a articulação cricotireóidea e a articulação cricoaritenóidea. [JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. 2004]

A cartilagem tireóidea movimenta-se verticalmente devido ao auxílio de três grupos de músculos: os suspensores anteriores (músculos supra-hióideos), os inferiores (músculos infra-hióideos) e os superiores (músculo estilo-hióideo e digástrico). [LE HUCHE, F.; ALLALI, A. 2005]

A cartilagem cricóide se localiza abaixo da cartilagem tireóidea e tem forma de anel. O local onde as duas cartilagens se encontram forma as articulações cricotireóideas. [LE HUCHE, F.; ALLALI, A. 2005]

As cartilagens aritenóideas localizam-se acima da cricóide, movimentando-se pela articulação cricoaritenóidea. Elas têm formas piramidais. [LE HUCHE, F.; ALLALI, A. 2005]

A cartilagem epiglótica tem forma de pétala e sua extremidade inferior se fixa à cartilagem tireóidea através do ligamento tireoepiglótico. Sua face posterior é recoberta pela mucosa da laringe. Durante a deglutição, ela cobre a entrada da laringe e a eleva. [LE HUCHE, F.; ALLALI, A. 2005]

1.3.2. Inervação

A inervação da laringe é feita pelos nervos laríngeos inferior (ou recorrente) e superior, que são ramos do nervo vago. Acredita-se, entretanto, que eles se originam da raiz bulbar do nervo acessório e são apenas distribuídos pelo nervo vago. O nervo laríngeo inferior ou recorrente inerva todos os músculos

intrínsecos da laringe, exceto o músculo cricotireóideo, que é innervado pelo nervo laríngeo superior (ramo laríngeo externo). Da epiglote até as pregas vocais, a mucosa é innervada pelo ramo interno do nervo laríngeo superior. Inferiormente às pregas vocais, a mucosa é innervada pelo nervo laríngeo inferior ou recorrente. A rima glótica é a linha divisória. [DANGELO, J. G.; FATTINI, C. A. 2007]

1.3.3. Musculatura

A musculatura da laringe é dividida em extrínseca e intrínseca. A extrínseca (músculos esternotireóideos, tiro-hióideos, constritor inferior da faringe, supra-hióideos, infra-hióideos) realiza a sustentação e fixação da laringe. A intrínseca (músculos tireoaritenóideo, cricoaritenóideo posterior e lateral, aritenóideos e cricotireóideo) é responsável pela produção vocal. [LE HUCHE, F.; ALLALI, A. 2005]

O músculo cricotireóideo é tensor das pregas vocais. Ao se contrair, ele eleva a frequência vocal, deixando o som mais agudo. [LE HUCHE, F.; ALLALI, A. 2005]

O m. cricoaritenóideo posterior é dilatador da glote. Ele alonga, eleva e afila as pregas vocais. [LE HUCHE, F.; ALLALI, A. 2005]

O m. cricoaritenóideo lateral é antagonista do m. cricoaritenóideo posterior e é constritor da glote. Ele aduz, abaixa e alonga as pregas vocais. [LE HUCHE, F.; ALLALI, A. 2005]

O m. interaritenóideo (ou ariaritenóideo) é o único músculo ímpar e possui um feixe transversal e dois oblíquos. É constritor da glote. [LE HUCHE, F.; ALLALI, A. 2005]

O m. ariepiglótico é formado por algumas das fibras do m. interaritenóideo e é abaixador da epiglote. [LE HUCHE, F.; ALLALI, A. 2005]

O m. tireoaritenóideo superior faz parte da constituição da prega ventricular e é constritor da glote. [LE HUCHE, F.; ALLALI, A. 2005]

O m. tireoaritenóideo inferior tem uma camada externa e uma interna. As fibras de sua camada externa terminam na borda externa da cartilagem aritenóidea, dentro da prega ariepiglótica e sobre a borda lateral da epiglote. Já as fibras de sua

camada interna constituem a prega vocal. É constritor da glote e tem grande e importante participação na produção vocal. Sua contração diminui a frequência do som emitido, deixando o som mais grave. [LE HUCHE, F.; ALLALI, A. 2005]

1.3.4. Vascularização

A laringe possui três artérias: a artéria laríngea superior, que é a principal; a artéria laríngea mediana ou ântero-inferior (ramo da a. tireóidea superior, que é ramo da carótida externa); e a artéria laríngea pósteroinferior (ramo da a. tireóidea inferior, que é ramo da subclávia). Também possui três veias e uma rede linfática supraglótica e uma infraglótica. [LE HUCHE, F.; ALLALI, A. 2005]

1.4. A fonação

As pregas vocais vibram lateralmente durante a emissão vocal. O ar que é expirado dos pulmões aumenta a pressão subglótica, afastando as pregas vocais para que haja fluxo de ar, o que acarreta em uma diminuição da pressão entre as pregas vocais, fazendo com que elas se aproximem novamente até encostarem uma na outra. Quando a glote se fecha, há um aumento na pressão subglótica, fazendo com que as pregas vocais voltem a se afastar e assim sucessivamente. Esse conjunto de ações é conhecido como fenômeno de Bernoulli. As frequências dos sons emitidos dependerão da tensão e da massa das pregas vocais. Os lábios, a língua e o palato mole são responsáveis pela articulação do som, enquanto a boca, o nariz, os seios nasais, a faringe e a cavidade torácica são responsáveis pela ressonância do som produzido. [OKUNO, E.; CALDAS, I. L.; CHOW, C. 1985]

Geralmente, os homens possuem pregas vocais mais longas e mais grossas (com maior massa) do que as mulheres, o que faz com que a frequência fundamental típica deles (125 Hz) seja mais baixa do que a delas (250 Hz). Porém, alterando-se a tensão nas pregas vocais, pode-se alterar a frequência da voz. [OKUNO, E.; CALDAS, I. L.; CHOW, C. 1985]

A voz sofre alterações conforme ocorrem mudanças no tônus dos músculos tireoaritenóideos, no alongamento ou tensão das pregas vocais e em sua espessura e massa muscular vibrátil, na pressão de acoplamento das pregas vocais (com que intensidade elas são pressionadas uma contra a outra) e na duração dessa fase de acoplamento. [LE HUCHE, F.; ALLALI, A. 2005]

Outros fatores que também afetam a qualidade acústica da voz são: a pressão subglótica, a pressão supraglótica, o escape do ar através da glote, a pressão atmosférica, a densidade dos gases que compõem o ar contido nos pulmões e a posição da laringe (abaixamento e elevação). [LE HUCHE, F.; ALLALI, A. 2005]

Todas as variações da voz se devem às modificações de três qualidades acústicas: intensidade, altura (frequência) e timbre. A intensidade varia com a pressão subglótica. A altura é devida ao número de aberturas glóticas por segundo. Quanto mais longas as pregas vocais, mais a voz será capaz de produzir sons graves. O timbre é dependente do número e da intensidade relativa dos harmônicos contidos no som ou voz. Os harmônicos, por sua vez, são frequências múltiplas do som ou frequência fundamental. [LE HUCHE, F.; ALLALI, A. 2005]

Outra característica observada é o ataque vocal, que pode ser brusco ou suave, o qual está relacionado ao sopro de ar pulmonar e ao momento de fechamento e abertura da glote. [LE HUCHE, F.; ALLALI, A. 2005]

1.5. Teorias da fonação

1.5.1. Teoria Mioelástica

Criada por Ewald em 1898, afirma que as pregas vocais vibrariam de forma passiva e as características da voz dependeriam da pressão subglótica e da tensão das pregas vocais. [LE HUCHE, F.; ALLALI, A. 2005]

1.5.2. Teoria Neurocronáxica

Em sua teoria, Husson sugeriu que as pregas vocais desempenhariam um papel ativo na produção do som. A frequência dos influxos motores do nervo laríngeo recorrente regularia a altura do som e a pressão subglótica regularia a intensidade do som, sendo que esses processos seriam independentes um do outro. [LE HUCHE, F.; ALLALI, A. 2005]

1.5.3. Teorias Mucondulatória e Mioelástica Completada

Perellò estudou alguns fatos que indicavam haver uma participação importante da mucosa laríngea na produção do som como: a capacidade de distensão dessa mucosa, as disfonias causadas por desidratação dessa mucosa, disfonias causadas por inflamação dessa mucosa, entre outros. Perellò demonstrou

que a vibração das pregas vocais se daria devido a uma ondulação da mucosa. [LE HUCHE, F.; ALLALI, A. 2005]

Tanto o autor da teoria mucondulatória, quanto os autores da teoria mioelástica completada (Van den Berg e Vallancien) usam do fenômeno de Bernouilli para explicar a fonação. [LE HUCHE, F.; ALLALI, A. 2005]

1.5.4. Teoria impulsional

Cornut e Lafon afirmaram que o funcionamento da laringe na fonação seria impulsional, e não frequencial. Para eles, os fechamentos e aberturas que ocorrem durante a fala, levando em consideração o fenômeno de Bernouilli, geram impulsos de uma maneira rítmica. [LE HUCHE, F.; ALLALI, A. 2005]

1.5.5. Teoria Neuroscilatória

Mac-Léod e Sylvestre afirmaram com essa teoria, em 1968, que a vibração das pregas vocais dependeria do músculo vocal. Como Husson, eles também rejeitaram o envolvimento da mucosa laríngea na fonação. [LE HUCHE, F.; ALLALI, A. 2005]

1.5.6. Teoria Osciloimpedancial

Com sua teoria, Dejonckère propôs a equação: pressão subglótica – pressão supraglótica = débito transglótico x impedância glótica. Sendo que a impedância glótica dependeria da frequência e amplitude de oscilação dos bordos livres das pregas vocais, do comprimento da parte vibrátil da glote e da duração da fase de encostamento das pregas vocais, o que explicaria o fato de o rendimento vocal diminuir quando as pregas vocais perdem sua flexibilidade por razões patológicas. [LE HUCHE, F.; ALLALI, A. 2005]

1.6. Sulco vocal

Na década de 1980, Bouchayer e Cornut propuseram uma relação entre o sulco vocal e outras lesões das pregas vocais como os cistos epidermóides. Os mesmos autores também descreveram os princípios das técnicas cirúrgicas. Bouchayer e Cornut afirmam haver dois tipos de sulco vocal:

-Sulco verdadeiro: cisto epidermóide aberto com epitélio espessado e sua parte inferior aderida ao ligamento vocal, o qual pode estar atravessado em alguns casos. [MONDAY et al., 1983 e WITZIG et al., 1983]

- Sulco *vergeture*: onde haveria atrofia da mucosa que cobre o ligamento vocal. [MONDAY et al., 1983 e WITZIG et al., 1983]

Já Charles Ford fez a divisão em três tipos de sulco:

- Sulco tipo I ou superficial: é limitado à camada superficial da lamina própria e geralmente não tem impacto funcional, podendo passar despercebido. É considerado não patológico. [FORD et al., 1996]

- Sulco tipo IIa ou tipo profundo (sulco *vergeture*): é caracterizado pelo desaparecimento de uma camada superficial da lamina própria funcional e pode se estender até o ligamento vocal. Resulta em uma valeta linear com mucosa atrofada, conhecida como *vergeture*, e leva a disфонia moderada. Na maior parte dos casos, a parte inferior da *vergeture* está aderida ao ligamento vocal, que se encontra intacto. Em alguns casos, o ligamento vocal pode estar dividido e o sulco pode estar aderido diretamente às fibras musculares. [FORD et al., 1996]

- Sulco tipo IIb ou tipo bolsa (sulco verdadeiro): a parte de baixo da bolsa se estende ao ligamento vocal e pode atingir o músculo tireoaritenóideo. O epitélio se encontra espessado e hiperqueratósico. Causa disфонia severa, especialmente quando associado com infiltração no músculo vocal. O tipo IIb é frequentemente associado a inflamação e edema do restante da prega vocal. [FORD et al., 1996]

O sulco vocal causa disфонia, vazamento glótico e enrijecimento da borda livre da prega vocal. [GIOVANNI, CHANTERET e LAGIER, 2007]. A voz do portador de sulco vocal é rouca, mais aguda, de intensidade baixa e soprosidade aumentada. Pessoas com sulco vocal também apresentam geralmente maior tensão nos músculos laríngeos. [WITZIG et al., 1983] Os tratamentos incluem cirurgia e fonoterapia. Geralmente, o tratamento irá aumentar a intensidade da voz. [GIOVANNI, CHANTERET e LAGIER, 2007]

Histologicamente, o sulco vocal afeta a CSLP (espaço de Reinke) na borda livre da prega vocal. [HIRANO et al., 1989] Há também um aumento na densidade das fibras de colágeno ao redor do sulco. [HIRANO et al., 1990] Pode ocorrer, em alguns casos, uma hipertonia das pregas ventriculares, o que pode ser um indicativo de um esforço compensatório. Os vasos na superfície da prega estão frequentemente dilatados. [GIOVANNI, CHANTERET e LAGIER, 2007]

O sulco vocal fica localizado no epitélio das pregas vocais. As camadas profundas além do sulco mostram afinamento da lamina propria e há espessamento da camada lamina reticularis da membrana basal. Há também formação de colágeno, que resulta em bandas fibrosas densas e grossas. [SATO e HIRANO, 1998] Há muita vascularização e inflamação. Formação anormal de colágeno diminui o número de fibras elásticas no ligamento vocal, o que resulta em fibrilas distorcidas e reduzidas na *maculae flavae*. Por essa razão, o sulco vocal não pode ser considerado uma lesão exclusiva da cobertura, sendo que também afeta o ligamento. [SUNTER et al., 2011]

No sulco vocal, é comum que a camada superficial da lamina propria esteja ausente, fazendo com que o paciente apresente disфонia severa, ou então que o epitélio se invagine pela camada superficial da lamina propria, aderindo-se ao ligamento vocal. Também há um aumento nas fibras de colágeno e diminuição de capilares ao redor do sulco. [SATALOFF et al., 2012]

Há uma associação entre sulco vocal e degeneração de fibroblastos na *maculae flavae*, com uma diminuição na síntese de fibroblastos e um aumento na atividade da colagenase. Esse mecanismo é similar ao que ocorre na degeneração das pregas vocais relacionada ao avanço na idade. [SATO e HIRANO, 1998]

Alguns autores já afirmaram que as hipóteses de origem congênita e adquirida são complementares, com uma ligação entre as duas causada por uma fraqueza nos mecanismos de regulação do tecido fibroso na prega vocal. [GIOVANNI, CHANTERET e LAGIER, 2007]

Bouchayer e Cornut propuseram que a origem do sulco vocal fosse congênita e resultasse de um defeito no desenvolvimento dos 4º e 6º arcos faríngeos. O sulco verdadeiro e o sulco *vergeture* poderiam ser consequência de um rompimento de um cisto epidermóideo. [WITZIG et al., 1983]

Outros autores sugeriram que o sulco vocal fosse adquirido. Um dos argumentos é que dificilmente haveria o rompimento de cistos bilaterais para explicar um sulco bilateral. Outro é que encontraram uma baixa frequência de disфонia na infância nos pacientes e, em dois terços de um estudo, a disфонia começou após 40 anos. Sugeriram a hipótese de que o sulco poderia ser adquirido

devido a trauma local ou infecção. [ITOH et al., 1983 e STEPHEN, LEE e NIIMI, 1990]

Em 1994, um grupo da University of Wisconsin obteve uma alta taxa de sulco vocal (48%) como um achado ao acaso de exames histológicos após ressecção por câncer. Nesse mesmo estudo, os tecidos adjacentes ao sulco mostraram proliferação de tecido fibroso e formação de novos vasos sanguíneos, o que são características de inflamação crônica. [NAKAYAMA et al., 1994]

A maior incidência encontrada de proliferação vascular e fibrose sugere que uma inflamação crônica associada à presença de um tumor seja um fator significativo para a formação de um sulco patológico, em apoio à teoria de etiologia adquirida. [NAKAYAMA et al., 1994]

Em estudos recentes, irritação crônica, inflamação e envelhecimento mostraram ter um papel essencial na formação de sulco vocal. [SATO e HIRANO, 1998 e SATO, HIRANO e NAKASHIMA, 2001] Em um estudo de 2011, foi observada uma fibrose aumentada na área adjacente ao sulco. [SUNTER et al., 2011]

Em 2010, reportaram um caso de gêmeos monozigóticos com sulco vocal, onde a disfonia esteve presente desde a infância, apoiando a teoria de etiologia congênita. [CAKIR et al., 2010]

Já em 2011, documentaram a transformação de um cisto em um sulco vocal. Seria um cisto aparentemente adquirido que se rompera, transformando-se em um sulco vocal. [WATSON e JONES, 2011]

Também em 2011, encontraram evidência de transmissão por herança autossômica dominante para o sulco vocal. Os autores encontraram quatro indivíduos afetados em uma mesma família em três gerações. Todos os afetados nesse estudo afirmaram serem roucos a vida inteira. [MARTINS et al., 2011]

Sobre sua incidência sobre a população: em um estudo de 2011, os autores encontraram uma incidência de 39% de sulco vocal, com incidência de 23% de sua forma patológica. Há uma maior incidência em homens do que em mulheres. [SUNTER et al., 2011]

Quanto ao diagnóstico de sulco vocal, estroboscopia seria o melhor método tanto para sulcos, quanto para cistos submucosos e pseudocistos. [HERNANDO et al., 2008]

A escolha do tratamento depende do grau de insuficiência glótica e do acometimento vocal, nem sempre causando uma melhora na qualidade da voz. No geral, há uma melhora na qualidade vocal após intervenção cirúrgica, porém certas características vocais podem atingir estabilidade em momentos diferentes, ou até mesmo manterem-se instáveis. [WELHAM et al., 2003] O tratamento ideal deve corrigir a incompetência glótica e remover a adesão entre a mucosa da prega vocal e o músculo ou ligamento vocal. [ZHANG et al., 2010]

Há alguns tratamentos para sulco vocal. Entre eles, há a técnica de franjamento da mucosa proposta por Pontes e Behlau [PONTES e BEHLAU, 1993] Também há injeções de colágeno, teflon, ácido hialurônico, enxerto de gordura, fásia e pré-fásia do músculo temporal, tireoplastia e ressecção do sulco. [DAMROSE e BERKE, 2003 e TSUNODA et al., 2005]

Em um estudo de 2010, concluíram que a injeção de gelatina absorvível (Gelfoam®) e gordura autóloga do paciente fora eficiente no tratamento da incompetência glótica e adesão da mucosa, mas que mais estudos seriam necessários para diferenciação entre a taxa de reabsorção da gordura e a da gelatina absorvível. [ZHANG et al., 2010]

Como os tratamentos disponíveis atualmente nem sempre melhoram a qualidade da voz e têm uma melhora limitada na eficiência glótica, alguns autores publicaram em 2013 um artigo defendendo o uso de laser corante pulsado como um tratamento eficiente para sulco vocal. Eles demonstraram que o uso desse laser diminui a rigidez da mucosa. [HWANG et al., 2013]. Um estudo anterior, de 2008, já havia confirmado o laser corante pulsado como um tratamento seguro e eficaz para o sulco vocal. [MORTENSEN et al., 2008]

2. Material e Métodos

O objetivo deste trabalho foi estudar as genealogias de pacientes diagnosticados com sulco vocal, a partir da premissa que alguns casos são de etiologia congênita, de herança genética autossômica dominante.

2.1. Grupo amostral

Após aprovação pelo Comitê de Ética em pesquisa com Humanos da FMB (Unesp), os pacientes portadores de sulco vocal diagnosticados no Ambulatório dos Distúrbios da Voz e Foniatria do HC-FMB/Unesp por meio de exame de videolaringoscopia foram encaminhados para o Serviço de Aconselhamento Genético do IBB/Unesp (SAG). No SAG, ao paciente ou ao seu responsável foi apresentado o presente estudo e convidado a participar. Aqueles que concordaram, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa com Humanos da FMB (Unesp) como subprojeto do projeto de pesquisa “Construção de banco de DNA de pacientes portadores de sulco vocal” (Protocolo 3946-2010).

2.2. Anamnese genético-clínica

Com os pacientes que aceitaram, foi realizada uma avaliação genético-clínica, onde os dados para contato dos pacientes foram anotados e com a qual os heredogramas das famílias dos portadores de sulco vocal foram elaborados a partir de informações fornecidas pelos próprios pacientes.

2.3. Amostra de DNA

Durante a avaliação genético-clínica, os pacientes que concordaram em participar tiveram duas amostras de 3ml de sangue coletadas.

Foi utilizado o protocolo PROMEGA para a extração de DNA das amostras de sangue coletadas. As alíquotas de DNA foram armazenadas no SAG do IBB/Unesp.

3. Resultados

3.1. Grupo amostral

Foram estudados 14 pacientes com sulco vocal, totalizando 13 famílias.

3.2. Anamnese genético-clínica

Todos os 14 pacientes estudados haviam sido diagnosticados com sulco vocal no Ambulatório dos Distúrbios da Voz e Foniatria do HC-FMB/Unesp. Eles tinham a voz rouca e, durante a consulta no SAG, para a elaboração de seus heredogramas, relataram a existência ou não de parentes seus que também fossem roucos.

No total, 5 pacientes relataram não ter nenhum parente rouco, levando a crer que seus casos sejam isolados, e um paciente era adotado. No total, 8 pacientes relataram ter mais pessoas roucas na família, ou seja, com casos possivelmente familiares. Dos 14 pacientes estudados, 10 eram mulheres e 4 eram homens.

Seguem abaixo os heredogramas elaborados. Os pacientes consultados, após confirmação do diagnóstico de sulco vocal, estão devidamente marcados. Os parentes sobre os quais os pacientes não tinham certeza se sua qualidade de voz seria rouca ou não estão marcados com um ponto de interrogação. Os parentes que os pacientes consideravam pouco roucos estão marcados. Outras características que os pacientes forneceram de alguns parentes também foram marcadas (problema na glândula tireóide, autismo e surdo-mudo).

SAG 7905

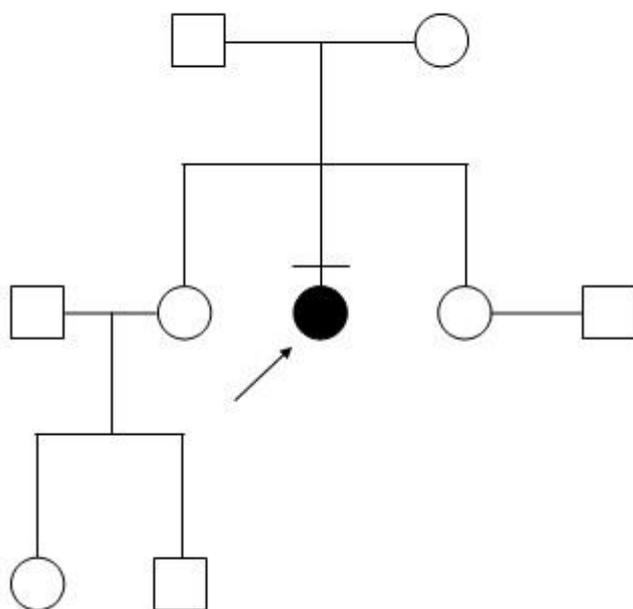
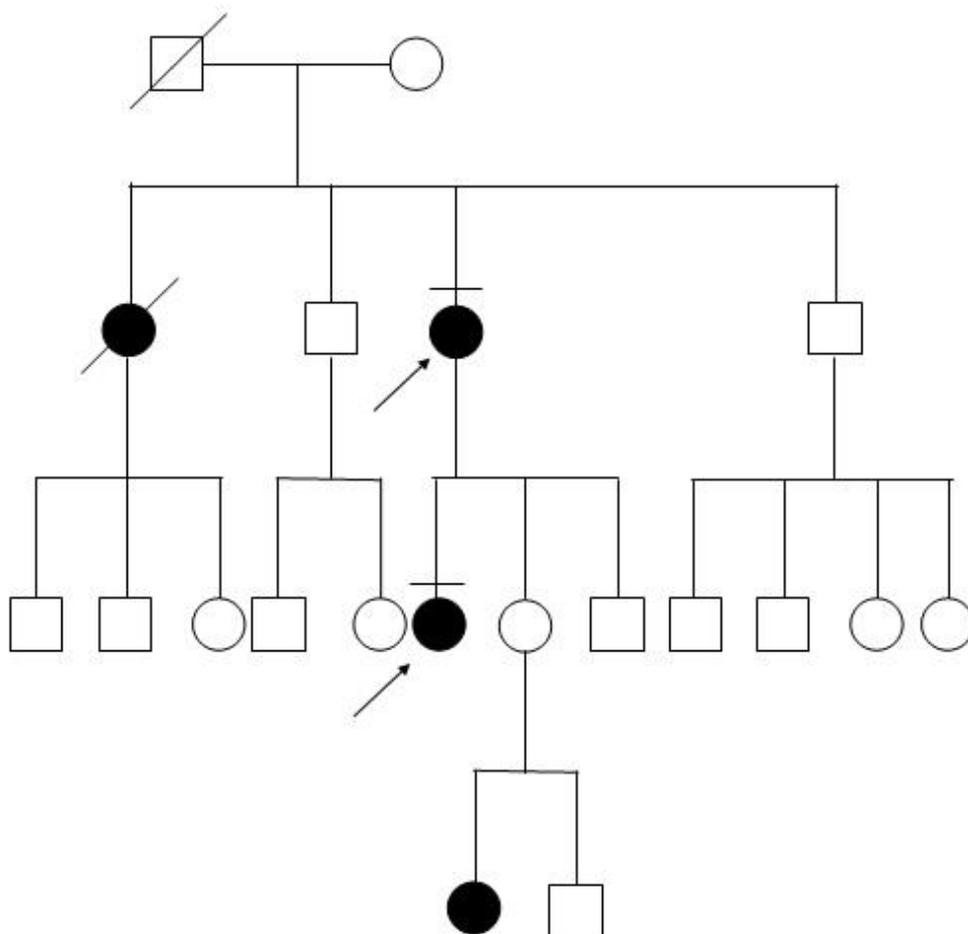


Figura 1– Heredograma SAG 7905

SAGs 7923 e 7914

**Figura 2– Heredograma SAGs 7923 e 7914**

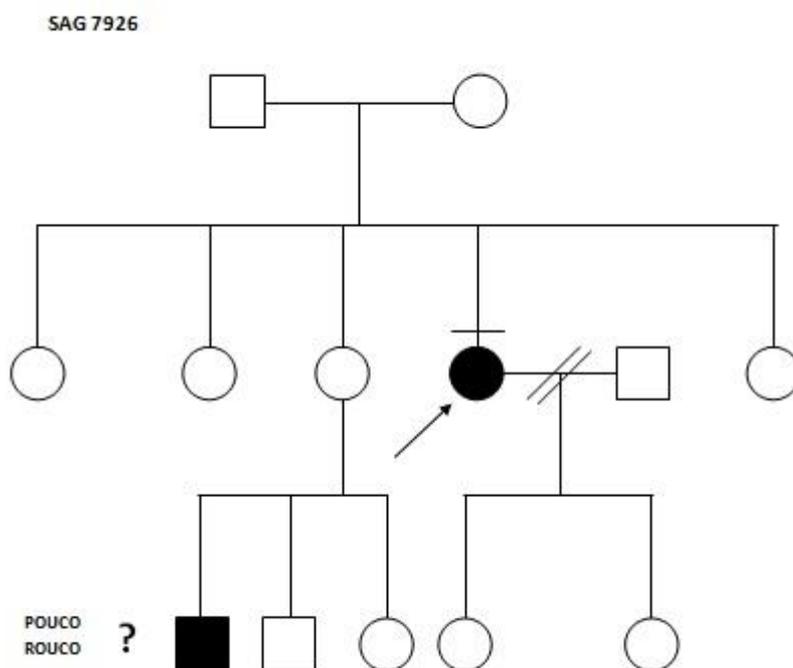


Figura 3– Heredograma SAG 7926

SAG 7974

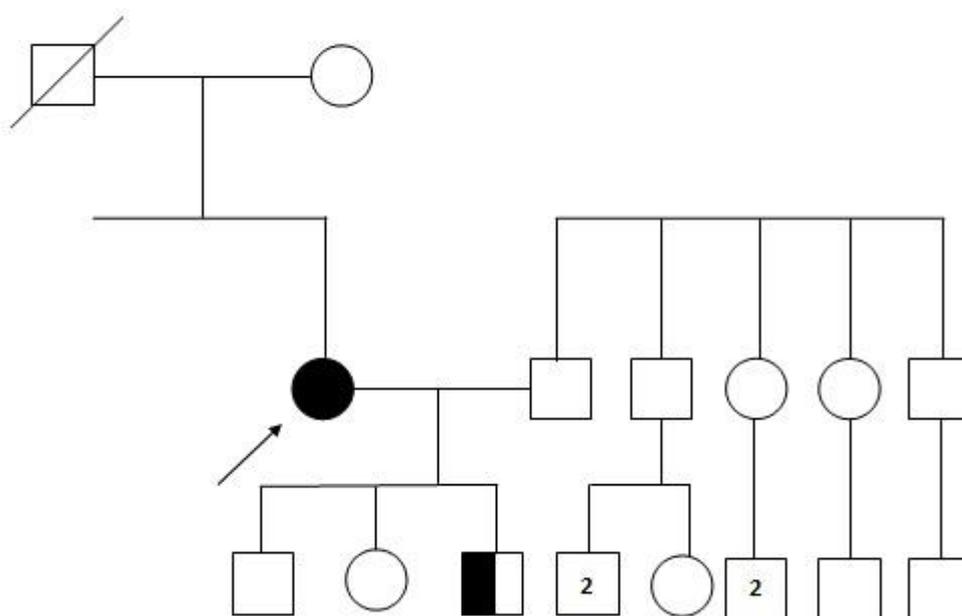


Figura 4– Heredograma SAG 7974

SAG 8057

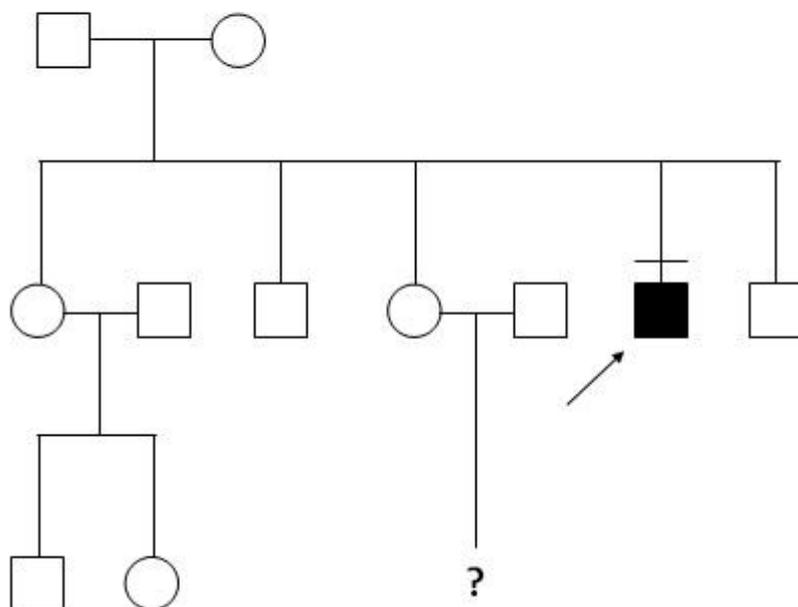


Figura 5– Heredograma SAG 8057

SAG 8058

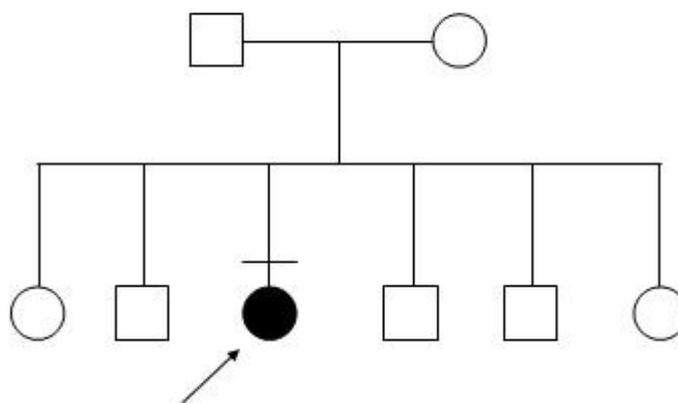


Figura 6– Heredograma SAG 8058

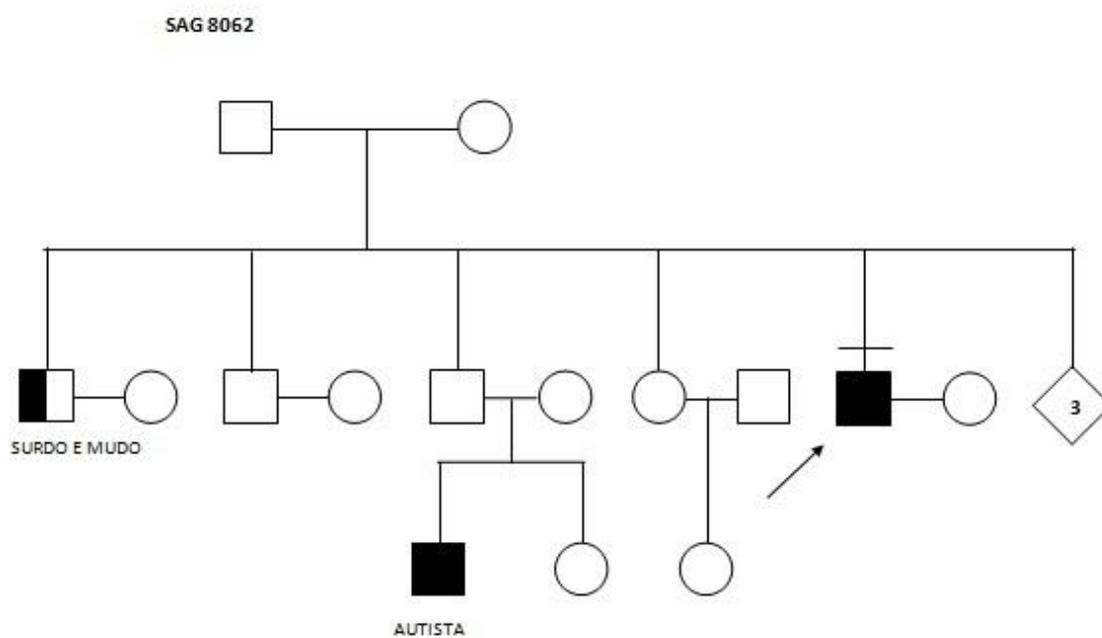


Figura 7– Heredograma SAG 8062

SAG 8071

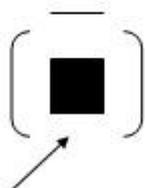


Figura 8– Heredograma SAG 8071

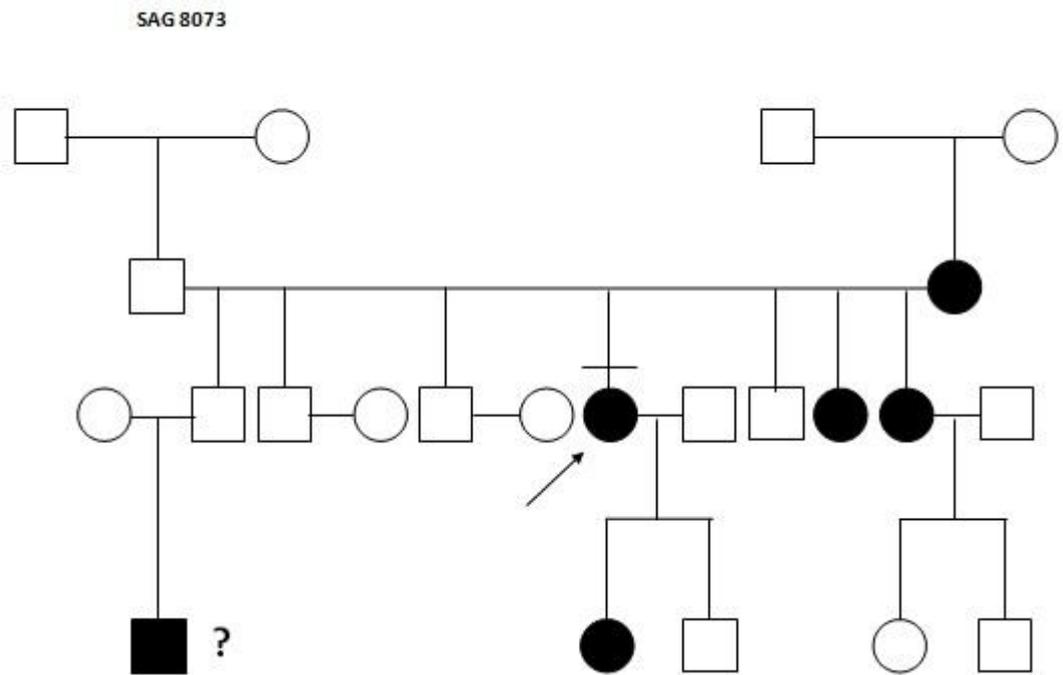


Figura 9– Heredograma SAG 8073

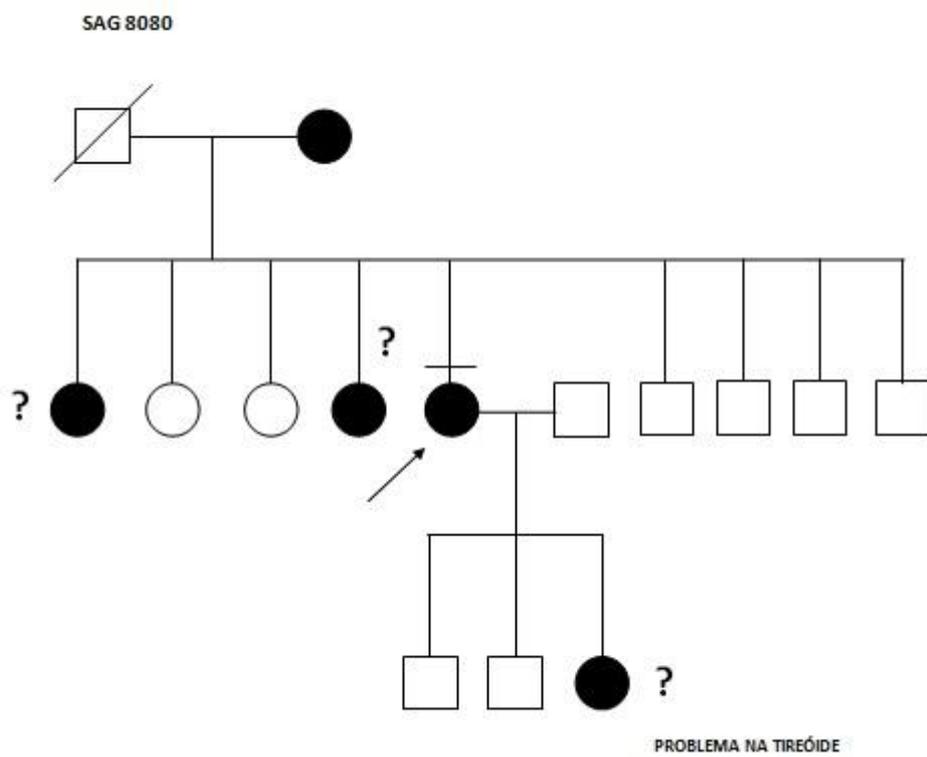


Figura 10– Heredograma SAG 8080

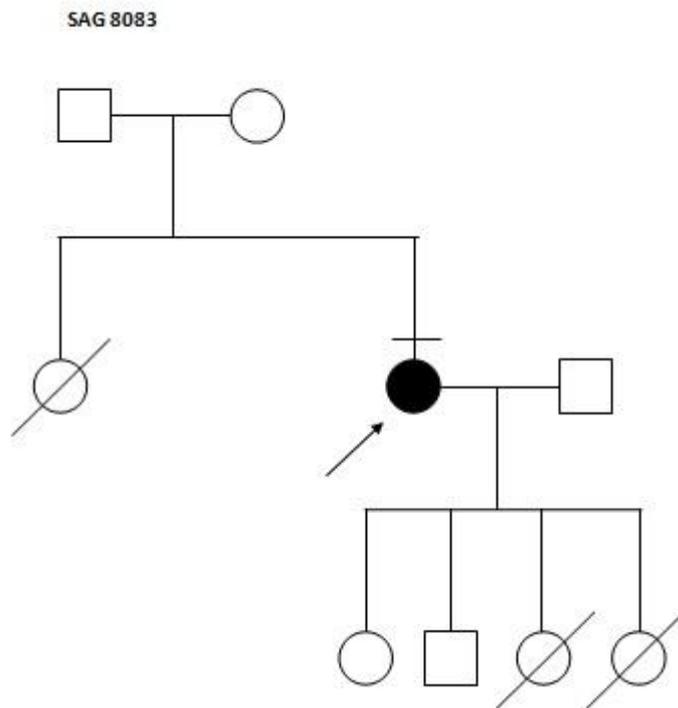
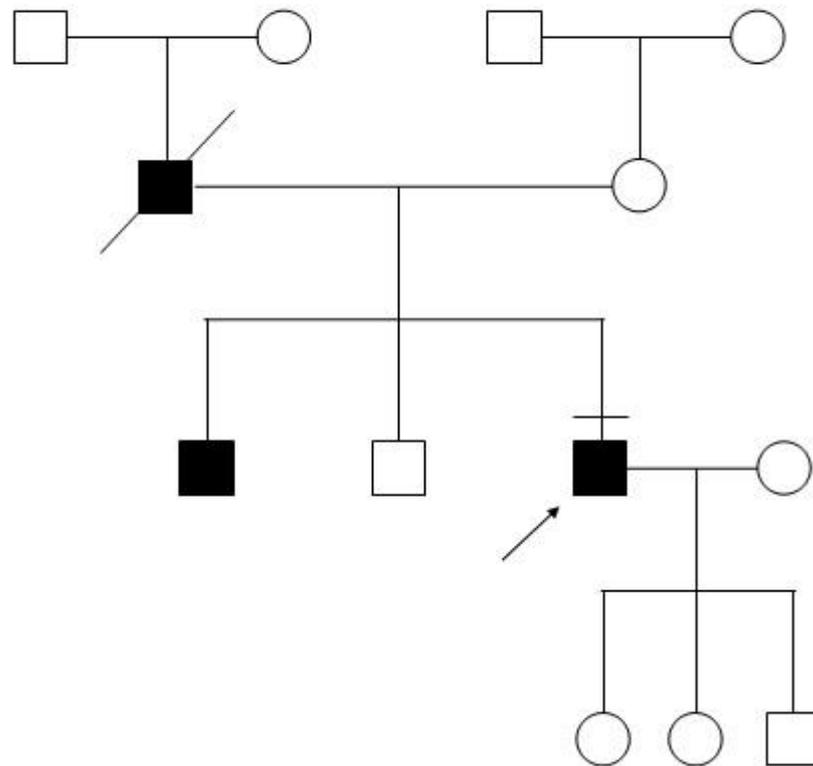


Figura 11– Heredograma SAG 8083

SAG 8102

**Figura 12– Heredograma SAG 8102**

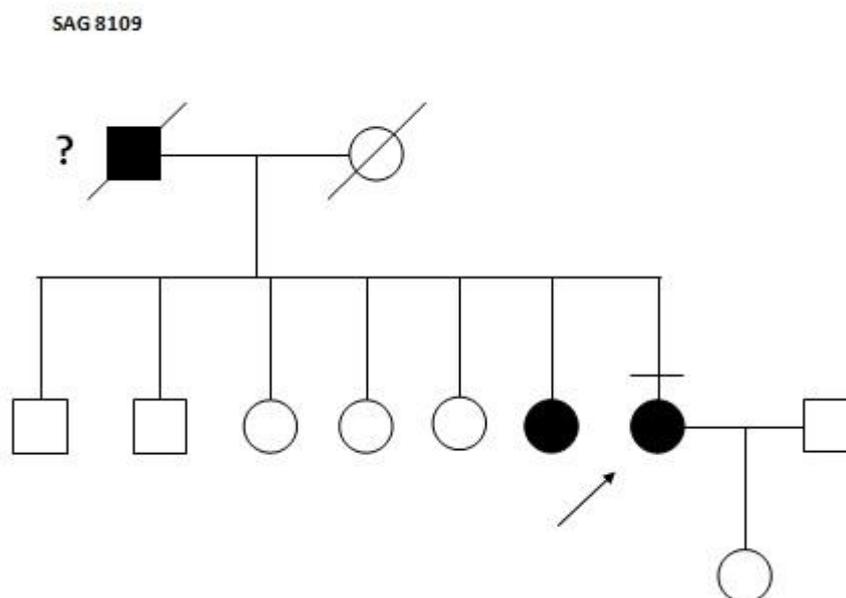


Figura 13– Heredograma SAG 8109

3.3. Amostra de DNA

Abaixo, uma tabela com os resultados da quantificação das amostras de DNA dos pacientes discutidos. O paciente 7906 não tem nenhuma alíquota com DNA viável, resultando em sua exclusão do estudo.

Tabela 1– Dados da quantificação das alíquotas das amostras de DNA

SAG	ng/ul	260/280	260/230
7905 I	15,47	1,97	1,72
7905 II	25,02	1,82	1,64
7906 I	0,96	2,75	0,56
7906 II	0,86	4,48	0,33
7906 III	-0,02	0,01	-0,05
7914 I	2,14	3,47	0,99
7914 II	1,52	2,01	0,6
7914 III	4,07	1,51	1,56
7914 IV	20,46	1,16	0,16
7923 I	407,84	1,8	2,04
7923 II	495,54	1,83	2,01

7926 I	50,42	1,78	1,48
7926 II	51,53	1,83	1,34
7974 I	151,57	1,88	2,18
7974 II	10,86	1,66	0,43
7974 III	43,67	1,98	1,53
8057 I	299,95	1,76	2,4
8057 II	3,11	2,12	1,33
8058 I	258,11	1,69	2,53
8058 II	249,68	1,78	2,28
8062 I	331,03	1,8	2,37
8062 II	283,17	1,8	2,4
8071 I	422,3	1,85	2,26
8071 II	356,99	1,85	2,19
8073 I	580,29	1,82	2,19
8073 II	658,26	1,87	2,1
8080 I	225,87	1,81	2,35
8080 II	249,24	1,75	2,02
8083 I	360,59	1,8	2,34
8083 II	430,81	1,79	2,13
8102 I	168,43	1,84	1,94
8102 II	167,38	1,81	1,86
8102 III	200,16	1,82	1,97
8102 IV	164,41	1,83	2,15
8102 V	191,21	1,84	2

4. Discussão e conclusões

A anomalia sulco vocal tem sido objeto de controvérsia sobre sua etiologia, tendo as hipóteses congênita (genética) e adquirida vários seguidores.

Martins et al., 2007 e 2011, publicaram duas famílias com evidência de recorrência, sendo que em uma delas o padrão autossômico dominante foi evidenciado. Desta forma, o presente estudo procurou avaliar a anomalia sulco vocal em outros indivíduos de famílias onde um paciente tenha procurado o Ambulatório dos Distúrbios da Voz e Foniatria do HC-FMB/Unesp com queixa de rouquidão e exame de laringostroboscopia como complementar ao diagnóstico de sulco vocal.

Assim, este estudo coorte que avaliou todos os pacientes no período de Fevereiro de 2014 a Novembro de 2014, descreve 13 famílias. Destas famílias, 7 possuem recorrência da anomalia (53,8%).

Dessas famílias com recorrência de sulco vocal, 3 possuem evidências de herança autossômica dominante, 1 família com evidência de herança autossômica dominante com penetrância incompleta ou herança autossômica recessiva, 2 famílias com evidência de herança autossômica dominante ou ligada ao cromossomo X dominante, 1 família com evidência de herança autossômica dominante ou ligada ao cromossomo X recessiva.

Desta forma, com mais da metade dos pacientes apresentando recorrência da anomalia sulco vocal, fica evidente que em várias famílias a etiologia é genética (congênita).

Para todos os indivíduos e seus familiares foram coletadas amostras de DNA, que foram processadas e apresentaram resultados de quantificação excelentes para serem estocadas em banco de DNA para futuros estudos de localização do gene responsável pela anomalia sulco vocal.

Anexos

Anexo 1

Aprovação do Comitê de Ética.



Universidade Estadual Paulista
Faculdade de Medicina de Botucatu

Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu - S.P.
CEP: 18.618-970
Fone/Fax: (0xx14) 3811-6143
e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br
e-mail coordenadoria: tsarden@fmb.unesp.br



Registrado no Ministério da Saúde
em 30 de abril de 1997

Botucatu, 01 de agosto de 2011.

Of. 321-A/11-CEP

Ilustríssimo Senhor
Prof. Dr. Danilo Moretti-Ferreira
Departamento de Genética do
Instituto de Biociências de Botucatu

Prezado Prof. Danilo,

De ordem do Senhor Coordenador deste CEP, informo que o Projeto de Pesquisa - (Protocolo CEP 3946-2011) "**Construção de banco de DNA de pacientes portadores de sulco vocal**", a ser conduzido por Vossa Senhoria, com a colaboração da Profª Drª Regina Helena Garcia Martins, recebeu do relator, **parecer favorável**, aprovado em reunião do CEP de **01 de Agosto de 2.011**.

Situação do Projeto: **APROVADO**. Ao final da execução do Projeto, apresentar ao CEP "**Relatório Final de Atividades**".

Atenciosamente,

Alberto Santos Capelluppi
Secretário do CEP

Anexo 2

Aprovação do Comitê de Ética.



Universidade Estadual Paulista
Faculdade de Medicina de Botucatu

Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu - S.P.
CEP: 18.618-970
Fone: (14) 3880-1608 / 3880-1609
e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br
kleber@fmb.unesp.br
e-mail coordenadoria: tsarden@fmb.unesp.br



Registrado no Ministério da Saúde
em 30 de abril de 1997

Botucatu, 21 de Fevereiro de 2014

Of. 20/2014-CEP

Ilustríssimo Senhor
Prof. Adjunto Danilo Moretti Ferreira
Departamento de Genética do
Instituto de Biociências de Botucatu- São Paulo.

Caro Prof. Danilo,

Em relação ao Projeto de Pesquisa (Protocolo 3946-2010) "Construção de banco de DNA de pacientes portadores de sulco vocal" (aprovado por este CEP em 01/08/2011), informo que foi **AUTORIZADA** a inclusão do sub-projeto a seguir:

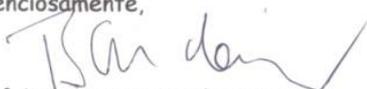
Sub-Projeto I: "Estudo das genealogias de pacientes com sulco vocal"

Autor: Nathalia P. da Rocha (Iniciação científica)

Orientador: Prof. Dr. Danilo Moretti Ferreira

Ao Final da execução dos estudos apresentar ao CEP "**Relatório Final de Atividades**"

Atenciosamente,


Prof. Dr. Trajano Sardenberg
Coordenador do CEP

Anexo 3

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Depto. de Genética - Inst. de Biociências - UNESP
Tel. (14) 3811-6016 Fone/Fax (14) 3815-3131
Cx.P. 529 13618-000 Botucatu/SP
E-Mail: sag@fmb.unesp.br

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Projeto de pesquisa:

CONSTRUÇÃO DE BANCO DE DNA DE PACIENTES PORTADORES DE SULCO VOCAL

Você é portador, ou responsável por um paciente portador, de Sulco Vocal, que foi diagnosticado no Ambulatório de Distúrbios da Voz e Foniatria do HC-FMB/UNESP. Esta é uma alteração benigna e rara das cordas vocais, porém que necessita de tratamento. Até o presente momento não se tem certezas sobre as etiologias, ou seja, as causas do aparecimento desta anomalia em algumas pessoas.

Nós estamos convidando você a participar do projeto de pesquisa intitulado "Construção de banco de DNA de pacientes portadores de sulco vocal" do Serviço de Aconselhamento Genético (SAG) – UNESP - Botucatu cujo Pesquisador Responsável é o Prof. Dr. Danilo Moretti-Ferreira e Pesquisadora Colaboradora Profa. Dra. Regina Helena Garcia Martins do Ambulatório do HC-FMB. Gostaríamos que você soubesse que:

- Participar deste projeto é uma opção sua, podendo decidir participar ou não;
- A qualquer momento você terá a liberdade de buscar junto aos Pesquisadores do projeto, esclarecimentos de qualquer natureza, inclusive os relativos à metodologia de trabalho.
- Sua participação nesta pesquisa é total e completamente isenta de qualquer ônus financeiro. Caso você venha a ter qualquer despesa decorrente de sua participação nesta pesquisa, será imediatamente ressarcido, mediante a devolução dos valores despendidos.
- A sua participação neste projeto é totalmente independente do tratamento que você está tendo no Ambulatório de Foniatria, e a opção de não participação neste projeto não altera a sequência de seu tratamento.
- Você receberá uma cópia deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.
- O presente trabalho tem por **objetivo** a Construção de um banco (estoque) de material Biológico (DNA) para futuras pesquisas de genética molecular. As normas que regulamentam este banco foram aprovadas pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FMB/Unesp.
- Toda e qualquer pesquisa futura com este material armazenado será antes precedido de aprovação pelo CEP FMB e com aprovação e autorização expressas suas, através de um novo TCLE.

A partir de um indivíduo diagnosticado como portador de sulco vocal será realizada anamnese genético-clínica e coletado material biológico.

- a) Coleta de uma amostra de 3 ml de sangue (1 colher de sopa) do portador de sulco vocal.
- b) A coleta de sangue pode causar algum desconforto físico e existe um risco de ocorrer uma mancha roxa (hematoma) na região da coleta.
- c) Os resultados deste estudo talvez não sejam de benefício imediato para você ou sua família.
- d) Vocês estarão colaborando para aumentar os nossos conhecimentos sobre a etiologia (causa) do sulco vocal.
- e) Somente pesquisadores envolvidos com o projeto terão acesso aos materiais biológicos estocados, não sendo permitido o acesso aos dados por terceiros.
- f) Os pesquisadores se responsabilizam por reparar danos eventuais associados e/ou decorrentes da pesquisa, sejam eles imediatos ou tardios, inclusive no que diz respeito às indenizações.

- Qualquer dúvida adicional, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa, através do fone: (14) 3811-6143.

Eu, _____
portador do R.G. nº _____ (participante ou responsável pelo participante) concordo em participar do projeto de pesquisa "Construção de banco de DNA de pacientes portadores de sulco vocal". Declaro haver recebido as devidas explicações sobre o referido projeto, estar ciente sobre os itens acima mencionados e minha participação é voluntária por opção própria.

Local e Data: _____

Assinatura

Responsável pela pesquisa: Prof. Dr. Danilo Moretti-Ferreira

Fone: (14) 3815-3131

Endereço: Rubião Junior S/N – UNESP – Campus de Botucatu - Depto. de Genética – Serviço de Aconselhamento Genético Botucatu/SP – CEP:18.618-000

sag@fmb.unesp.br

Anexo 4

Ficha de anamnese preenchida durante a consulta.



FICHA DE ANAMNESE
e Fonoaudiologia – SULCUS VOCALIS

1. Identificação:

Nome: _____

Nasc.: ___/___/___ Idade: _____ Local de nasc. : _____

Data de hoje: ___/___/___ RG-HC: _____ SAG: _____

Mãe: _____

Idade: _____ Profissão: _____ Escolaridade: _____

Pai: _____

Idade: _____ Profissão: _____ Escolaridade: _____

Endereço: _____

Cidade: _____ Telefone: _____

Encaminhado por: _____

1. Antecedentes Familiares

Deficiência mental _____

Recorrência familiar da doença semelhante: _____

Caso de malformação na família: _____

Recorrência familiar de alguma outra doença: _____

Consangüinidade entre os pais? () Tipo _____

2. Heredograma

Resumo dos Achados:

2

Exames Solicitados e Resultados de Exames:

Atendido por: _____ em: ____ / ____ / ____

Referências Bibliográficas

- LE HUCHE, F.; ALLALI, A. **A Voz**. 3 ed. Porto Alegre: Artmed, 2005.
- OKUNO, E.; CALDAS, I. L.; CHOW, C. **Física para Ciências Biológicas e Biomédicas**. São Paulo: Harper & Row, 1985.
- DANGELO, J. G.; FATTINI, C. A. **Anatomia Humana Sistêmica e Segmentar**. 3 ed. São Paulo, Rio de Janeiro, Belo Horizonte: Atheneu, 2007.
- NETTER, F. H. **Atlas de Anatomia Humana**. 4 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.
- MOORE, K. L.; PERSAUD, T. V. N. **Embriologia Básica**. 7 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.
- JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. **Histologia Básica**. 10 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A., 2004.
- HSIUNG, M. -W.; WOO, P.; WANG, H. -W.; SU, W. -Y. A clinical classification and histopathological study of sulcus vocalis. **Eur. Arch. Otorhinolaryngol.**, v. 257, p. 466-468, 2000.
- GIOVANNI, A.; CHANTERET, C.; LAGIER, A. Sulcus vocalis: a review. **Eur. Arch. Otorhinolaryngol.**, v. 264, p.337-344, 2007.
- HERNANDO, M.; COBETA, I.; LARA, A.; GARCÍA, F.; GAMBOA, F. J. Vocal pathologies of difficult diagnosis. **J. Voice**, v. 22, n. 5, p. 607-610, 2008.
- SUNTER, A. V.; YIGIT, O.; HUQ, G. E.; ALKAN, Z.; KOCAK, I.; BUYUK, Y. Histopathological characteristics of sulcus vocalis. **Otolaryngol. Head Neck Surg.**, v. 145, p. 264-269, 2011.
- KOCAK, I.; ASLAN, G.; DOGAN, M.; COMUNOGLU, N. Vocal fold bridge: a complication of a sulcus cyst surgery. **J. Voice**, v. 24, n. 2, p. 240-241, 2010.
- PONTES, P.; BEHLAU, M. Treatment of sulcus vocalis: auditory perceptual and acoustical analysis of the slicing mucosa surgical technique. **J. Voice**, v. 7, n. 4, p. 365-376, 1993.
- MARTINS, R. H. G.; GONÇALVES, T. M.; NEVES, D. S.; FRACALOSSO, T. A.; TAVARES, E. L. M.; MORETTI-FERREIRA, D. Sulcus vocalis: evidence for autosomal dominant inheritance. **Genet. Mol. Res.**, v. 10, p. 3163-3168, 2011.
- SATALOFF, J. B.; DEFATTA, R. A.; HAWKSHAW, M. J.; SATALOFF, R. T. Sulcus vocalis. **ENT-Ear, Nose & Throat Journal**, 2012.
- CAKIR, Z. A.; YIGIT, O.; KOCAK, I.; SUNTER, A. V.; DOGAN, M. Sulcus vocalis in monozygotic twins. **Auris Nasus Larynx**, v. 37, p. 255-257, 2010.
- WATSON, G. J.; JONES, P. H. Videographic documentation of an open cyst converting into a sulcus vocalis. **J. Voice**, v. 25, n. 5, p. 221-222, 2011.

WELHAM, N. V.; ROUSSEAU, B. ; FORD, C. N.; BLESS, D. M. Tracking outcomes after phonosurgery for sulcus vocalis: a case report. **J. Voice**, v. 17, n. 4, p. 571-578, 2003.

ZHANG, F.; SPRECHER, A. J.; WEI, C.; JIANG, J. J. Implantation of gelatin sponge combined with injection of autologous fat for sulcus vocalis. **Otolaryngol. Head Neck Surg.**, v. 143, p. 198-203, 2010.

HWANG, C. S.; LEE, H. J.; HA, J. G.; CHO, C. I.; KIM, N. H.; HONG, H. J.; CHOI, H.-S. Use of pulsed dye laser in the treatment of sulcus vocalis. **Otolaryngol. Head Neck Surg.**, v. 148, p. 804-809, 2013.

PONTES, P.; BEHLAU, M. Treatment of sulcus vocalis: auditory perceptual and acoustical analysis of the slicing mucosa surgical technique. **J. Voice**, v. 7, p. 365-376, 1993.

JETTE, M.; THIBEAULT, S. Morphology of vocal fold mucosa: histology to genomics. In: COLTON, R. H.; CASPER, J. K.; LEONARD, R. **Understanding Voice Problems: A Physiological Perspective for Diagnosis and Treatment**. 4 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011. p. 64-75.

MARTINS, R. H. G.; XIMENES, J. A. F.; WEBER, S. A. T. Disfonias da infância: diagnóstico e tratamento. In: ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE OTORRINOLARINGOLOGIA E CIRURGIA CÉRVICO-FACIAL. **Tratado de Otorrinolaringologia**, v. 4. São Paulo: Roca, 2011. p. 469-487.

DAMROSE, E. J.; BERKE, G. S. Advances in the management of glottic insufficiency. **Otolaryngol. Head Neck Surg.**, v. 11, p. 480-484, 2003.

TSUNODA, K.; KONDOU, K.; KAGA, K.; NIIMI, S.; BAER, T.; NISHIYAMA, K.; HIROSE, H. Autologous transplantation of fascia into the vocal fold: Long-Term result of Type-1 transplantation and the future. **Laryngoscope**, v. 115, p. 1-10, 2005.

MARTINS, R. H. G.; SILVALL, R.; MORETTI-FERREIRA, D.; DIAS, N. H. Sulcus vocalis: probable genetic etiology. Report of four cases in close relatives. **Rev. Bras. Otorrinolaringol.**, v.73, 2007.

MONDAY, L. A.; BOUCHAYER, M.; CORNUT, G.; ROCH, J. B. Epidermoid cysts of the vocal cords. **Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.**, v.92, p. 124-127, 1983

FORD, C. N.; INAGI, K.; KHIDR, A.; BLESS, D. M.; GILCHRIST, K. W. Sulcus vocalis: a rational approach to diagnosis and management. **Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.**, v. 105, p. 189-200, 1996.

WITZIG, E.; CORNUT, G.; BOUCHAYER, M.; ROCH, J. B.; LOIRE, R. Etude anatomo-clinique et traitement du kyste épidermoïde et du sulcus de la corde vocale: à propos de 157 cas. **Les Cahiers d'ORL**, t. XVIII, n. 9, p. 765-778, 1983.

NAKAYAMA, M.; FORD, C.N.; BRANDENBURG, J.H.; BLESS, D.M. Sulcus vocalis in laryngeal cancer: a histopathologic study. **Laryngoscope.**, v. 104, p. 16-24, 1994.

SATO, K.; HIRANO, M. Electron microscopic investigation of sulcus vocalis. **Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.**, v. 107, p. 56-60, 1998.

ITOH, T.; KAWAZAKI, H.; MORIKAWA, I.; HIRANO, M. Vocal fold furrows. A 10-year review of 240 patients. **Auris Nasus Larynx**, v.10, p17–26, 1983.

STEPHEN, T. S.; LEE, F. R. C. S.; NIIMI, D. M. Vocal fold sulcus. **J. Laryngol. Otol.**, v.104, p. 876–878, 1990.

MORTENSEN, M. M.; WOO, P.; IVEY, C.; THOMPSON, C.; CARROLL, L.; ALTMAN, K. The use of the pulse dye laser in the treatment of vocal fold scar: a preliminary study. **Laryngoscope**. v. 118, p. 1884-1888, 2008.

HIRANO, M.; TANAKA S.; YOSHIDA, T.; HIBI, S. Sulcus vocalis: functional aspects. **Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.** v. 99, p. 679-683, 1990.

HIRANO, M.; HIRADE, Y.; YOSHIDA T.; SANADA, T. Improved surgical technique for epidermoid cysts of the vocal fold. **Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.** v. 98, p. 791-795, 1989.

SATO, K.; HIRANO, M.; NAKASHIMA, T. Stellate cells in the human vocal fold. **Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.** v. 110, p. 319-325, 2001.