

**MARIA FERNANDA CAMARGO BARBOSA DE  
BARROS**

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS,  
Santos, SP, Brasil.*

**GABRIEL DRIGO CAMACHO**

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS,  
Santos, SP, Brasil.*

**THAÍS LUDMILLA MORETTO**

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS,  
Santos, SP, Brasil.*

**MAURÍCIO PEREIRA GOUVINHAS**

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS,  
Santos, SP, Brasil.*

*Recebido em março de 2021.  
Aprovado em maio de 2021.*

## DISFONIAS ORGANOFUNCIONAIS ACOMETIDAS ÀS PREGAS VOCAIS HUMANAS

### RESUMO

As disfonias que prejudicam os processos de produção da voz acometem uma porção significativa da população mundial. Muitas dessas síndromes possuem manifestações que impactam negativamente e de forma notável a qualidade de vida dos indivíduos. O objetivo deste estudo foi investigar e especificar as classificações histológicas das disfonias que acometem as pregas vocais humanas, utilizando literaturas recentes que permitem a diferenciação precisa com base em suas características morfohistológicas. Foi realizada uma revisão bibliográfica com os descritores: Nódulos, Pólipos, Granulomas Vocais, Edema de Reinke, Leucoplasias. Concluiu-se que através de vários métodos de evidênciação histológica e patológica é possível categorizar e diferenciar as principais disfonias das pregas vocais.

**Palavras-Chave:** prega vocal; disfonia organofuncional; histologia.

## ORGANOFUNCTIONAL DYSPHONIAS AFFECTED BY HUMAN VOCAL FOLDS

### ABSTRACT

Dysphonias that impair voice production processes affect a significant portion of the world's population. Many of these syndromes have manifestations that negatively impact the quality of life of individuals. The goal of this study was to investigate and specify the histological classifications of the dysphonias that affect the human vocal folds, using recent literature that allows a precise differentiation based on their morphohistological characteristics. A literature review was performed using the descriptors: Nodules, Polyps, Vocal Granulomas, Reinke's Edema, Leukoplakias. It was concluded that through various methods of histological and pathological evidencing it is possible to categorize and differentiate the main vocal fold dysphonias.

**Keywords:** vocal fold; organofunctional dysphonia; histology.

## INTRODUÇÃO

As pregas vocais são adaptadas para a função de fonação (PARK et al., 2017). A voz e os processos de vocalização são instrumentos essenciais para a manutenção da comunicação entre seres humanos. Afirma-se que a primeira depende abundantemente do bom funcionamento das principais estruturas orgânicas de vocalização, as pregas vocais, assim como as demais associadas a elas (BEHLAU, 2001; LIMA-SILVA et al., 2012; OLIVEIRA; FERNANDEZ; GARGANTINI, 2015).

Os distúrbios da voz são processos patológicos que afetam diretamente a produção vocal, manifestando-se de diferentes formas, incluindo a presença de sintomas sensoriais e auditivos, desvios da qualidade vocal e a presença de alterações funcionais e/ou estruturais da laringe, que pode envolver fatores comportamentais e/ou orgânicos associados à sua gênese e manutenção. Esses distúrbios podem ter impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes, comprometendo aspectos sociais, emocionais e laborais (LOPES et al., 2016).

Disfonias organofuncionais correspondem a alterações vocais que acompanham lesões benignas, decorrentes essencialmente de um comportamento vocal alterado e inadequado. Behlau (2001) afirma que disfonias organofuncionais são disfonias originalmente funcionais com lesões secundárias, representando uma etapa posterior na evolução de uma disfonia funcional. Pode-se dizer também que as disfonias organofuncionais se caracterizam por uma certa negligência com uma disfonia funcional, seja por parte do paciente ou por parte do profissional da voz (BEHLAU, 2001; OLIVEIRA; MARIALVA, 2017).

De acordo com Vale (2012), as propriedades funcionais da lâmina própria são provenientes majoritariamente dos seus componentes extracelulares: uma matriz extracelular constituída por fibras elásticas, fibras de colágeno, água, sais minerais, glicoproteínas e glicosaminoglicanas. Diversos autores citam as proteínas da matriz extracelular dividindo-as em proteínas intersticiais e proteínas fibrosas (FARIA, 2016; PARK et al., 2017; RAMOS et al., 2012; TAKAHASHI-RAMOS, 2014).

Múltiplos autores como Behlau (2001), Lima-Silva et al. (2012), Cielo et al. (2011), Oliveira, Fernandez e Gargantini (2015) já investigaram a correlação existente entre desequilíbrios histológicos nas pregas vocais e a gênese de dismorfias, síndromes e doenças que comprometem a funcionalidade dessa estrutura. Lesões como nódulos, pólipos vocais e edema de Reinke desafiam os pesquisadores quanto ao estabelecimento de seu quadro histopatológico, inclusive alguns autores sugerem que as suas características histológicas se sobrepõem. Assim, normalmente, tais lesões são classificadas de acordo com o aspecto macroscópico e com os dados clínicos (KUNDUK, 2009; CIELO et al., 2011).

## OBJETIVO

Investigar as principais disfonias que acometem as pregas vocais humanas, apontando suas características específicas nos campos de histologia, morfologia e manifestações clínicas, diferenciando-as entre si.

## MATERIAS E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão bibliográfica de pesquisas científicas realizadas sobre as disfonias, em plataformas como a SciELO, BDTD, PubMed, Google Scholar, explorando artigos que apresentassem conhecimentos histológicos, relacionando-os com os achados dos autores e os períodos das publicações que traziam informações contrastantes. Também foi utilizada literatura essencial para compreensão dos processos vocálicos, inclusive obras da Dra. Mara Behlau e Dra. Iara Bittante de Oliveira. Os descritores foram: prega vocal; corda vocal; disfonia; disfonia vocal.

## RESULTADOS

### Descrição histomorfológica das pregas vocais

As pregas vocais compreendem uma estrutura vocálica fixada na porção interna da laringe. Sua arquitetura histológica divide-se em: epitélio, lâmina própria e músculo (NOORDZIJ; OSSOFF, 2006).

O epitélio é encontrado mais superficialmente, na luz da laringe. Nele pode-se observar a morfologia pseudoestratificada cilíndrica ciliada, característica que compartilha com a maioria do trato respiratório. No entanto, na porção apical que realiza os processos de adução e abdução, tem-se majoritariamente células epiteliais simples pavimentosas não-queratinizadas. Não há glândulas mucosas localizadas no epitélio, significando que as secreções mucosas que sobrepõem essa camada são oriundas de glândulas mucosas localizadas na lâmina própria. (VALE, et al. 2012).

A lâmina própria compreende a porção conjuntiva dessa estrutura. Comumente subdivide-se em superficial (ou espaço de Reinke), intermediária e profunda.

O espaço de Reinke apresenta a menor concentração de fibras elásticas e colágenas, desempenhando menor resistência às oscilações vibratórias ocorridas no processo da fala. Entre essa camada e o epitélio, encontra-se a zona de membrana basal, que é um aglomerado de estruturas protéicas e não-protéicas que tem a função de ancorar as células da porção basal do epitélio ao conjunto de proteínas presentes na lâmina própria, garantindo a proximidade e fixação dessas duas divisões.

A camada intermediária da lâmina própria, assim como a superficial, também apresenta fibras elásticas e colágenas, porém, comparativamente em maior quantidade (TAKAHASHI-RAMOS, 2014).

A camada profunda, por fim, apresenta a maior concentração de feixes de fibra de colágeno e fibras elásticas, sendo densa e fibrosa. Algumas dessas fibras colágenas conectam-se às fibras musculares do músculo vocálico. Essa subdivisão, quando observada em microscopia de luz, é difícil de ser distinguida, visto que a intermediária e a profunda são muito similares (CIELO et al., 2011).

A porção muscular compreende, principalmente, o músculo tireoatirenoideo. Conhecido como músculo vocal, compõe o corpo das pregas vocais e possui atividade na produção da fonação, ao aduzir e encurtar as pregas vocais. Vale ressaltar também os músculos cricoaritenóideos posterior e lateral, que realizam respectivamente os processos de abdução e adução das pregas (TITZE, 2017).

De acordo com Noordzj e Ossoff (2006), em relação aos conteúdos celulares, macrófagos são encontrados em maior quantidade logo abaixo da zona de membrana basal e na camada superficial da lâmina própria, onde podem ser também observados poucos miofibroblastos, que realizam processos de reparo das pregas vocais. Fibroblastos, em condições normais, distribuem-se igualmente pelas camadas.

### Nódulos vocais

São lesões geralmente pequenas que ocorrem principalmente devido ao abuso vocal. Neves, Neto e Pontes (2004) caracterizam nódulos vocais como “lesões arredondadas, sésseis, esbranquiçadas, associadas à fenda triangular médio-posterior, localizadas na transição de terço anterior para médio de pregas vocais, no vértice da fenda triangular, bilaterais, simétricas ou não, e móveis com a conda mucosa durante a fonação.” Podem ser do tipo fibroso ou edematoso, dependendo da duração do trauma. Inicialmente, observa-se edema e vasodilatação nos nódulos, e conforme exposição contínua ao fator desencadeante, o tecido passa por hialinização e fibrose, tornando-se rígido, espesso e fibrótico (CIELO et al., 2011).

Como mencionado, a principal causa que desenvolve os nódulos é a força excessiva de colisão em episódios de grande esforço vocal. Devido a um estímulo

vibratório intenso e prolongado, desencadeia-se uma variação na dinâmica dos fluidos nas diversas camadas das pregas vocais, gerando extravasamento de eritrócitos e conteúdo conjuntivo. A zona de membrana basal, nessa situação, tem a sua arquitetura desorganizada, com maior deposição de colágeno IV, laminina e fibronectina, deixando-a espessada (WALLIS et al., 2004; CIELO et al., 2011).

Observação do epitélio de revestimento em casos de nódulos vocais relatou queratose, disqueratose e hiperqueratose. O conteúdo de ácido hialurônico mostrou-se reduzido. Já em relação ao espaço de Reinke, há acúmulo de fluido na região, podendo evoluir para hialinização, multiplicação de fibroblastos e fibrose do conjuntivo (NEVES; NETO; PONTES, 2004; CIELO et al., 2011).

O estudo realizado por Neves, Neto e Pontes (2004) mostrou ainda que nódulos podem desenvolver vários quadros, como hiperplasia epitelial, paraqueratose, acantose e discariose. Observou também que essas condições não demonstraram ser exclusivas dos nódulos, e se distribuem aproximadamente entre as disfonias organofuncionais.

Manifestações fonatórias dos nódulos incluem voz rouca e soprosa, podendo apresentar aspereza, aumento de ruído e grau leve de disфония. O diagnóstico, assim como na maioria das disfonias organofuncionais, consiste na observação clínica das condições do indivíduo, bem como avaliar condições secundárias. A utilização de espelho laríngeo e procedimentos laringoscópios são empregados para observar o tipo de lesão acometido às pregas vocais (CIELO et al., 2011).

### Pólipos vocais

A formação de pólipos resulta de lesões acometidas à camada superficial da lâmina própria. Habitualmente, se trata de um aumento da massa na mucosa, que se apresenta rígida, de forma unilateral, com uma minoria de casos bilaterais. Podem ser imóveis ou pedunculadas, se movendo durante os processos da fonação (NEVES; NETO; PONTES; 2004; CIELO et al., 2011).

Sua coloração varia de translúcida à avermelhada. Em relação a localização e forma, normalmente se formam no terço anterior da borda livre prega vocal e assumem um formato arredondado ou oval, quando observadas com um espelho laríngeo. Em relação a histologia, pólipos tem número elevado de fibroblastos em sua composição que acompanha o edema, e dilatação capilar e estroma hialino, podendo haver queratose do epitélio de revestimento e diminuição do ácido hialurônico na mucosa (NUNES et al., 2013).

Por acometer o espaço de Reinke, é comum observar um espessamento da zona de membrana basal, em especial pelo impacto causado pelos repetidos traumas na região. Frequentemente, tem-se o pólipo do tipo fibroso, que é formado por tecido conjuntivo vascularizado, porém também se relata o pólipo hemorrágico, que tem número superior de vascularização. Ambos os tipos contribuem para a rigidez das pregas vocais. Entretanto, o pólipo gelatinoso, formado por conjuntivo frouxo, diminui a rigidez (CIELO et al., 2011).

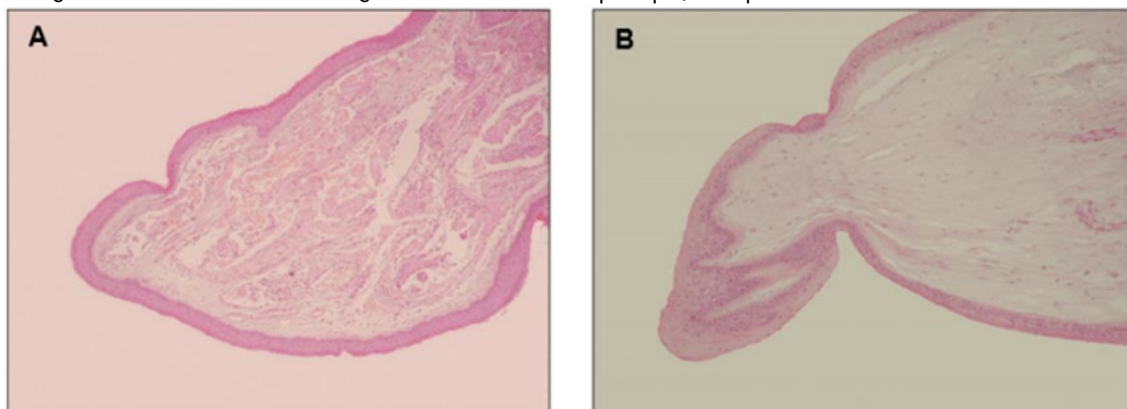
A principal causa que origina um pólipo vocal é o fonotrauma, advindo de um trauma vocal agudo e intenso, por exemplo episódios de demanda vocal alta. Tais episódios podem ocasionar rompimento dos capilares que fazem a irrigação das pregas vocais, levando a hemorragia e edema. Outros fatores associados incluem tabagismo, etilismo, e inalação a longo prazo de agentes químicos irritantes (ROY et al., 2005).

O indivíduo que vem a apresentar pólipos pode desencadear sintomas disfônicos, tais como rouquidão, voz soprosa, aspereza, diminuição do tom da voz, sopros involuntários, incômodo ao deglutir, ruído na fala e afonia aguda (SAKAE et al., 2004).

Diagnósticos clínicos e laboratoriais incluem procedimentos como a laringoscopia, através de um espelho laríngeo, ou raramente biópsia, caso seja desejável diferenciar entre as possíveis disfonias (NEVES; NETO; PONTES, 2004). As abordagens terapêuticas consistem em cirurgia para excisão de pólipo, intervenções medicamentosas

e orientações médicas nos casos de pólipos ocasionados por abuso de tabaco e/ou álcool, e acompanhamento fonoaudiológico. A figura 1 apresenta diferenças claras entre nódulos e pólipos vocais ao demonstrar (A) Histologia de pólipo de prega vocal. Visão panorâmica da histologia de pólipo de prega vocal corada com hematoxilina e eosina (HE 20x). Nota-se epitélio sem alterações e membrana basal fina. Na lâmina própria há alterações vasculares, depósito de material amorfo, hemorragia antiga e hemossiderina. (B) Histologia de nódulo de prega vocal. Visão panorâmica da histologia do nódulo de prega vocal corada com hematoxilina e eosina (HE 20x). Presença do epitélio hiperplásico, espessamento de membrana basal e poucas alterações na lâmina própria.

Figura 1 - Cortes histológicos de nódulo e pólipo, comparando suas características



Fonte: NUNES et al., 2013.

## Edema de Reinke

Martins et al. (2009) descreve o Edema de Reinke como uma condição crônica de acúmulo de muco espesso na camada superficial da lâmina própria, denominada espaço de Reinke. Esse acúmulo gera um aspecto gelatinoso e mixomatoso às pregas vocais como um todo. A lesão não neoplásica exsudativa é bem visível em procedimentos de laringoscopia, e sua característica aparente assemelha-se aos pólipos e nódulos vocais, porém com edema mais nítido. Esse acúmulo gera um aspecto gelatinoso e mixomatoso às pregas vocais, podendo ocorrer ou não bilateralmente.

Marcotullio, Magliulo e Pezone (2002) evidenciam as principais causas dessa disфонia, em um estudo clínico envolvendo 125 pacientes. De acordo com seus achados, o principal fator de risco é o consumo de tabaco. As manifestações clínicas dessa doença aparentam estar proporcionais a quantidade de cigarros de tabaco consumidos diariamente, enquanto o tipo e intensidade de lesão epitelial estão conectados com a duração da exposição à fumaça do cigarro, postulando que quanto maior esse tempo, maior será o dano histológico. Levantamentos demográficos apontam que as mulheres fumantes de meia idade são as principais afetadas pela condição. Abuso vocal e refluxo gastroesofágico também foram fatores apontados das causas, entretanto em menor prevalência.

Em um estudo sobre a histopatologia do edema de Reinke Pastuszek et al. (2003) observou grande quantidade de tecido conjuntivo frouxo e vascularizado, que alargou consideravelmente a lâmina própria das pregas. Foram observadas também a formação de pólipos em 13% dos 261 indivíduos analisados, sinais de laringite crônica em 27%, leucoplasia em 8% e displasia do epitélio em 6%. Análise de microscopia eletrônica evidenciou que uma quantidade de fluido exsudativo escapava da lâmina própria e penetrava na camada do epitélio, causando alargamento dos espaços intercelulares.

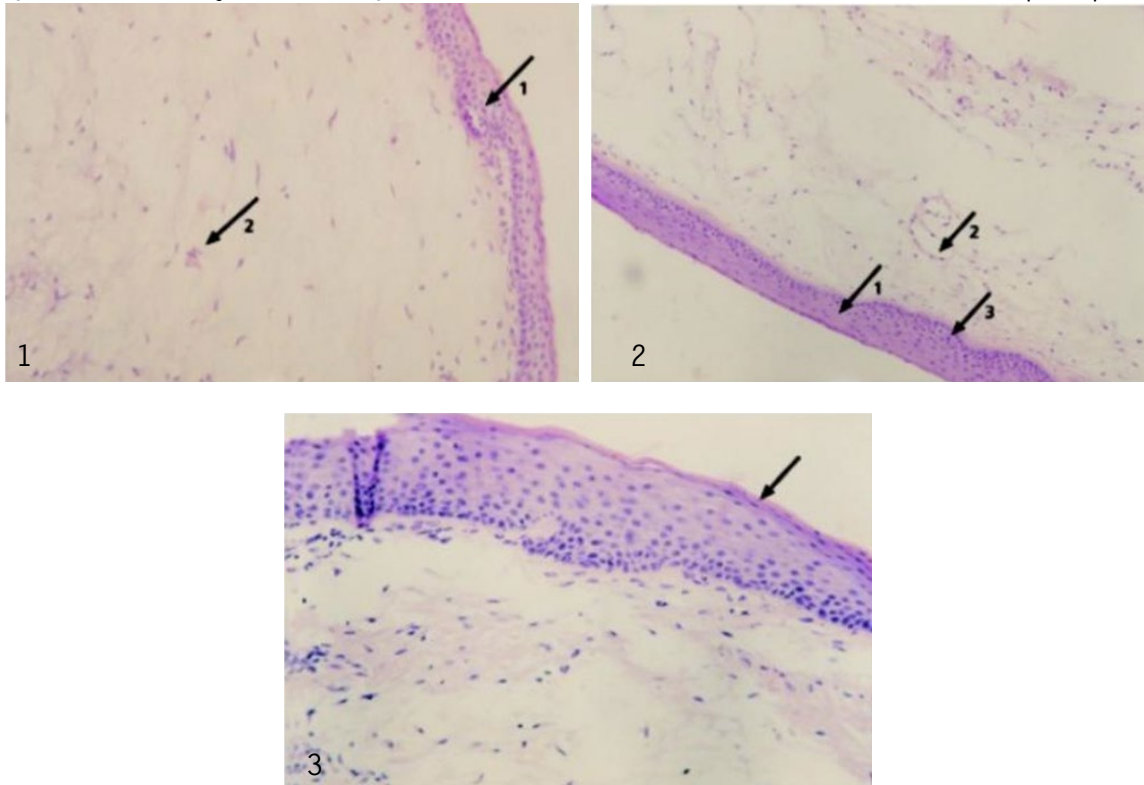
Segundo Cielo et al. (2011), o edema de Reinke causa alterações significativas na zona de membrana basal, induzindo a perda das junções intercelulares e aumento dos

espaços intercelulares, produzindo regiões edematosas e aumento da espessura das paredes dos vasos submucosos. Essas alterações podem ser observadas na figura 2.

Sintomas da disfonia incluem rouquidão persistente e progressiva com soprosidade, por bloqueio parcial da glote e anormalidades na simetria das pregas (CIELO et al., 2011), diminuição no tom e intensidade da voz, resultando em vocalizações graves. Apesar de não ser uma lesão pré-neoplásica, indivíduos podem apresentar sintomas similares às síndromes neoplásicas que acometem o trato respiratório, como por exemplo o carcinoma de traqueia. Isso se dá pela relação dessa disfonia com o uso abusivo do tabaco (MARCOTULLIO; MAGLIULO; PEZONE, 2002).

Assim como em outras disfonias organofuncionais, tratamentos para o edema de Reinke abrangem procedimentos operatórios de excisão, bem como orientação médica sobre o hábito do fumo de tabaco (NEVES; NETO; PONTES, 2004).

Figura 2 - Alterações histológicas observadas no edema de Reinke, sob microscopia óptica.



Na primeira imagem, a seta 1 indica a citoarquitetura normal do epitélio, a seta 2 indica o edema encontrado na lâmina própria. Na segunda imagem, a seta 1 indica o epitélio, a seta 2 indica a formação de um vaso sanguíneo na lâmina própria e a seta 3 indica depósito de fibroelastina logo abaixo da ZMB. Na terceira imagem, a seta indica leucoplasia sem lesões displásicas no epitélio. Fonte: PASTUSZEK et al., 2003.

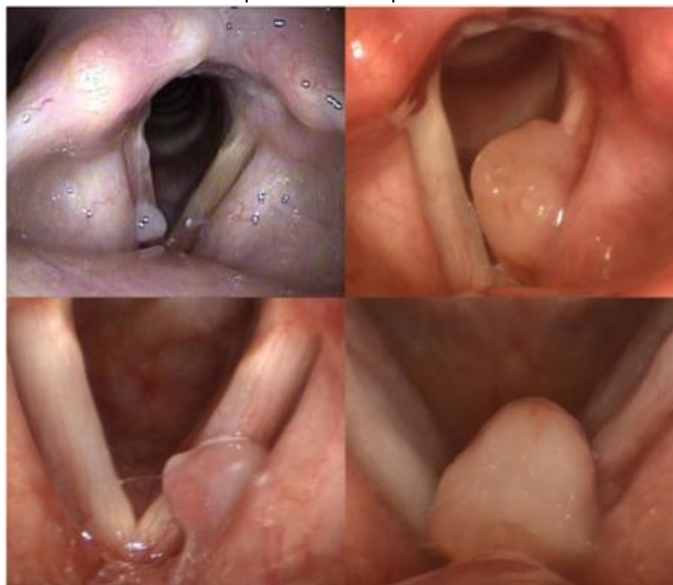
## Granuloma

O granuloma de processo vocal é um processo inflamatório inespecífico formado por tecido de granulação que ocorre primariamente no processo vocal da cartilagem aritenóide e é caracterizado pelo crescimento benigno de tecido de granulação hipertrófico (AHUJA; YENCHA; LASSEN, 1999; COBETA, 2001; MOTA; SEFER; SANTOS, 2003). A etiopatogenia do granuloma continua indeterminada e atribui-se a três fatores predisponentes: abuso vocal, doença do refluxo laringo-faríngeo (RLF) e intubação laríngea (LEMOS et al., 2005).

Inicia-se através de uma lesão na mucosa e progride para o crescimento de uma massa esbranquiçada, avermelhada ou amarelada, devido à coaptação glótica na região

posterior da laringe (BEHLAU, 2001; CIELO et al., 2011). Na Figura 3 é possível observar a coloração e diferentes formatos para os granulomas de prega vocal. Histologicamente, os granulomas consistem em fibroblastos, capilares proliferados, fibras de colágeno e leucócitos, com cobertura de exsudato hemorrágico fibrinoso com ou sem epitélio (HIRANO, 1996).

Figura 3 - Granulomas iatrogênicos pós-instrumentação das vias aéreas presentes como lesões lisas pálidas ou vermelhas na superfície superior das membranas da prega vocal.



Em grandes exemplos, como no canto inferior direito, o lado de fixação pode não ser facilmente aparente. Fonte: SADOUGHI; RICKERT; SULICA, 2018.

Literaturas do século passado (CHERRY; MARGULIES, 1968) traziam uma diferenciação entre granulomas e úlceras de contato que não é mais vista como atual ou correta. Novos estudos elucidaram que úlceras de contato precedem granulomas (CIELO et al., 2011) ou que estão associados, ao passo que granulomas se apresentem de forma uni ou bilateral, e pode apresentar uma imagem de encaixe, entre o granuloma de uma prega vocal e a úlcera de outra, o que é referido como ação martelo-bigorna, ou macho-fêmea (BEHLAU, 2001).

Granuloma laríngeo é uma lesão comum relacionada com o dano ou irritação da mucosa ao longo da cartilagem aritenóidea. Pode resultar de trauma mecânico a partir de intubação endotraqueal ou trauma causado por comportamentos como tosse crônica, o hábito de limpar a garganta, refluxo laringofaríngeo ou uso abusivo e incorreto da voz. Em casos de intubação a lesão fica conhecida como granuloma de intubação e nos últimos como granuloma de contato (SADOUGHI; RICKERT; SULICA, 2018; BEHLAU, 2001). Refluxo laringofaríngeo tem sido reconhecido há muitos anos como um potente influenciador da lesão de granuloma em diversos cenários (CIELO et al., 2011).

A proliferação subsequente de tecido de granulação sobre o processo vocal da aritenóide, que histologicamente ainda não caracteriza granuloma, produz uma lesão tão típica na localização e aparência clínica que permite diagnóstico e tratamento médico sem biópsia em diversos casos (SADOUGHI; RICKERT; SULICA, 2018).

Em relação às características vocais, a emissão é grave, tensa, com ataque vocal brusco e forte intensidade. O fechamento glótico geralmente é completo, pois o granuloma localiza-se na região posterior, na porção cartilaginosa das pregas vocais, e o ataque vocal brusco acomoda os tecidos da laringe favorecendo a coaptação glótica, não ocorrendo disfonias, exceto em lesões de grande volume (BEHLAU, 2001; LEMOS et al., 2005; CIELO et al., 2011).

O sintoma característico é a dor e o curso clínico da lesão é marcado por uma tendência à recorrência se os fatores precipitantes e potencializadores não forem abordados. Normalmente, o impacto na voz, se presente, deriva do efeito da massa da lesão. Há um potencial mínimo para sequelas de longo prazo, uma vez que a lesão e a inflamação local associada sejam controladas (SADOUGHI; RICKERT; SULICA, 2018).

### Leucoplasia

A leucoplasia da prega vocal é uma lesão anormal de mucosa que se manifesta com placas brancas epiteliais planas ou espessas ou manchas e que não podem ser definidas como qualquer outra condição (BEHLAU, 2001; BARTLETT et al., 2012; PANWAR; LINDAU; WIELAND, 2013; PARKER, 2017; CHEN et al., 2019).

Inicia-se como hiperplasia generalizada, com desaparecimento do epitélio ciliado, substituído por epitélio pavimentoso estratificado, sem atipias celulares. Em fases mais avançadas e graves já se observa atipia celular e figuras de mitose esdrúxulas, caracterizando uma lesão displásica. O carcinoma das células escamosas da glote quase sempre vem de lesões pré-neoplásicas da mucosa laríngea. A leucoplasia de prega vocal parece ser o diagnóstico clínico mais comumente encontrado ao investigar condições laríngeas pré-malignas (BEHLAU, 2001; THOMPSON, 2006; BARTLETT et al., 2012; RZEPAKOWSKA et al., 2020).

Os mesmos fatores de risco são encontrados tanto para a leucoplasia laríngea quanto para neoplasias, e envolvem a exposição ao tabaco com ou sem consumo excessivo de álcool. Em indivíduos com predisposição, os agentes mencionados promovem um processo inflamatório na mucosa laríngea, queratinização do epitélio e transformações displásicas ou mesmo malignas das células epiteliais. Quando placas brancas isoladas na mucosa laríngea são submetidas a imagens, suas imagens finais parecem indistinguíveis em um ambiente de consultório clínico, e são, portanto, sem valor diagnóstico real, pois sua aparência semelhante pode ser uma representação de lesões não-displásicas ou um diagnóstico de neoplasia invasiva, provando que este é um verdadeiro desafio (RZEPAKOWSKA et al., 2020).

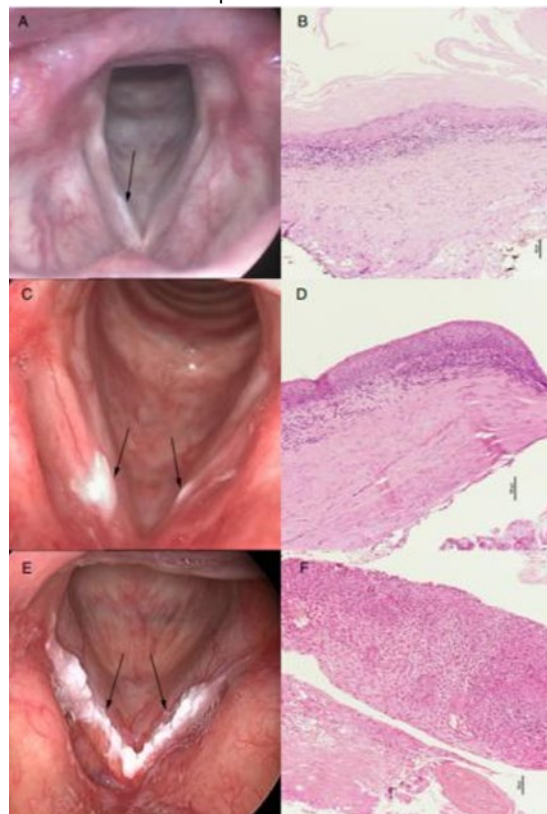
As classificações de leucoplasias variam em grau dependendo do fator principal a ser observado. Podem ser observadas morfológicamente através de laringoscopia rígida pré-operatória e classificadas como: plano e liso, elevado e liso e rugoso (CHEN et al., 2019).

A definição é apresentada da seguinte forma e pode ser observada na Figura 4, acompanhada de comparação histopatológica de cada lesão:

- a) Tipo plano e liso - Superfície: lisa; Margem: lesão sem margens elevadas, contínua com a mucosa circundante; Textura: homogênea, regular; Lesão apresenta coloração uniforme (fig. 4A).
- b) Tipo elevado e liso - Superfície: lisa; Margem: lesão com margens elevadas, nitidamente demarcadas da mucosa circundante; Textura: homogênea, regular; Lesão apresenta coloração uniforme (fig. 4C).
- c) Tipo rugoso - Superfície: rugosa, corrugada; Margem: lesão com margens elevadas, nitidamente demarcadas da mucosa circundante; Textura: não homogênea, irregular; Lesão apresenta coloração irregular e geralmente acompanhada de erosão ou ulceração (fig. 4E).



Figura 4 - Resultados histopatológicos da leucoplasia do tipo plano e liso (A), leucoplasia do tipo elevado e liso (C) e tipo rugoso (E) mostraram hiperplasia escamosa sem displasia (B), hiperplasia escamosa com displasia leve (D) e carcinoma de células escamosas (F), respectivamente.



Fonte: Chen et al., 2019.

A Organização Mundial da Saúde (2005) disponibilizou diretrizes que são amplamente utilizadas até os dias de hoje, nas quais as leucoplasias são avaliadas e divididas histopatologicamente como: hiperplasia de células escamosas sem displasia; displasia leve; displasia moderada; displasia grave; carcinoma in situ e carcinoma de células escamosas. A hiperplasia de células escamosas sem displasia descreve um aumento no número de células, mas a arquitetura mostra uma estratificação regular e não há atipia celular. A displasia leve descreve uma discreta atipia citológica, mais acentuada no terço basal do epitélio. A displasia moderada descreve atipia citológica mais acentuada e alterações que se apresentam nos dois terços inferiores do epitélio. A displasia grave descreve a atipia citológica que envolve mais de dois terços da espessura epitelial. O carcinoma descreve anormalidades arquitetônicas de espessura total nas camadas celulares viáveis acompanhadas de atipias citológicas (THOMPSON, 2006; CHEN et al., 2019).

Artigos extremamente recentes afirmam que ainda não há consenso sobre o tratamento da leucoplasia das pregas vocais, principalmente pelos graus de diferenciação em sua classificação e por ainda não se saber qual parâmetro de determinação para que tal leucoplasia se torne um carcinoma invasivo (CHEN et al., 2019; PANWAR; LINDAU; WIELAND, 2013; LI et al., 2018). Li et al. (2018) citam que atualmente o programa de tratamento mais usado clinicamente é o determinado “watchful waiting” que grosseiramente traduzido resultaria em uma “espera vigilante”, ou seja, seria o acompanhamento do paciente ao longo do tempo, com exames e algumas microcirurgias de rotina para determinar e controlar a evolução da disfonia, já que não é sabido os fatores que levam a lesão a se tornar um carcinoma invasivo. Entre os processos cirúrgicos incluem-se diferentes cirurgias de decapagem de mucosa como técnicas de microcirurgia, ablação, excisões com

laser de CO<sub>2</sub> e até radiação ou cirurgia laríngea para conservação (PARKER, 2017; PINTO et al., 2012).

A tabela a seguir nos traz em suma as características das disfonias abordadas no presente artigo.

Tabela 1 - Características das principais lesões organofuncionais.

DISFONIAS	CARACTERÍSTICAS GERAIS			CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS			
	Localização	Incidência	Fatores causais	Massa	Epitélio de revestimento	Zona de Membrana Basal	Camada superficial da lâmina própria
Nódulos	Metade da porção vibratória; junção do 1/3 anterior e 1/3 médio da prega vocal	Mulheres adultas, entre 25 e 35 anos	Comportamento vocal, predisposição genética	Massa aumentada no local da lesão	Queratose, disqueratose, hiperqueratose	Espessada	Acúmulo de líquido na região, hialinização, fibroblastos e fibrose no tecido conjuntivo
Pólipos	Borda livre da prega vocal	Homens de 35 a 45 anos, mulheres com AEM	Trauma isolado, fonatório ou não	Massa aumentada no local da lesão	Queratose	Espessada	Lesão vascular, extravasamento de líquidos
Edema de Reinke	Ao longo de toda a prega vocal	Adultos, mais em mulheres, dos 45 aos 65 anos	Fonotrauma e tabagismo	Massa aumentada difusa em toda a prega vocal	Normal	Perda das junções celulares, aumento dos espaços intercelulares, edema e espessamento dos vasos submucosos	Aumento da massa de cobertura e redução de sua rigidez
Granuloma	Porção cartilaginosa da prega vocal	Homens por fonotrauma, mulheres por intubação; DRGE em ambos	Abuso vocal, refluxo laringofaríngeo e intubação laríngea	Massa aumentada pontual na superfície da prega vocal	Normal	Espessada	Capilares proliferados, exsudato hemorrágico fibrinoso
Leucoplasia	Na mucosa, concentrada na borda livre	Homens adultos	Genético, álcool e fumo, fonotrauma, DRGE	Massa anormal e irregular na superfície da prega vocal	Perda do epitélio ciliado, espessamento com cornificação; queratinizado	Espessada	Enrijecida, oscilação comprometida

Fonte: AUTORIA PRÓPRIA, 2021.

## DISCUSSÃO

### Diferenciando nódulos, pólipos e edema de Reinke

Ao consultar a literatura das últimas décadas que têm abordado as disfonias, encontrou-se que durante um período que precede aproximadamente o ano de 2005, histologistas e patologistas discordavam nos métodos de categorização das lesões, por vezes citando que múltiplos fatores dificultavam a identificação precisa, como por exemplo o trabalho desenvolvido por Roy et al. (2008). Ao retroceder ainda mais, na década de de 1980, foram encontrados trabalhos que postulavam a inexistência de diferenciação entre as lesões, ou seja, para os pesquisadores da época, não existiam graus de diferença suficientes para afirmar com acurácia qual lesão acometia o tecido em questão (KOTBY et al., 1988; YANO et al., 1982).

No entanto, artigos mais recentes mostram que é possível diferenciar entre as disfonias organofuncionais com sucesso, ao considerar elementos como a disposição de estruturas na histologia das pregas, o nível de danos às camadas celulares e a quantidade de compostos proteicos depositados nas respectivas camadas, tais como os que serão abordados neste capítulo.

Vários autores, como Cielo et al. (2011), Roy et al. (2008), Neves et al. (2004) e Johns (2003), apontam que o diagnóstico histológico possui complicações em ser realizado, pois tanto os nódulos vocais, pólipos vocais e, por vezes, o edema de Reinke possuem características microscópicas similares, dependendo do grau de desenvolvimento

das condições. Por essa razão, os autores apontam que seria necessário conciliar os aspectos macroscópicos, microscópicos e dados clínicos para realizar com maior acurácia o diagnóstico.

Para fins comparativos, será abordada a discussão levantada nos estudos realizados por Wallis et al. (2004) e Nunes et al. (2013). No primeiro, os autores afirmam que o grau de diferenciação histológica entre as lesões não é suficiente para realizar, com precisão, sua categoria. Os dados obtidos no estudo pelos métodos disponíveis até então não evidenciaram diferença clara, e a conclusão alcançada foi que se deveria utilizar outros critérios na diferenciação, como o tamanho da área afetada e a localização do tecido retirado para biópsia (WALLIS et al., 2004).

No segundo, os autores evidenciaram, através de métodos de coloração hematoxilina e eosina (HE), ácido periódico de Schiff (PAS) e tricromo de Gomori, que é possível diferenciar nódulos e pólipos pelas alterações observadas. De acordo com os autores, os nódulos apresentaram alterações histopatológicas predominantemente epiteliais, com hiperplasia e ceratinização paraceratose, lâmina própria com fibrose, espessamento da membrana basal e angiectasia leve. Já os pólipos apresentaram alterações predominantemente da lâmina própria, como edema e aspectos vasculares, como depósito de material amorfo, angiectasia acentuada, hemorragia recente e hemossiderina. Também citam a análise da membrana basal como ponto chave na diferenciação, postulando que lesões do tipo nódulos geram espessamento da membrana, enquanto pólipos ou a deixam fina ou não causam alterações (NUNES et al., 2013).

Isso mostra a grande importância em revisitar conhecimentos levantados nos anos anteriores e avaliar se ainda são válidos na atualidade, utilizando novos métodos ou abordagens que surgem com o progresso científico e tecnológico.

Sobre o edema de Reinke, a literatura geralmente entra em concordância na sua diferenciação das demais lesões, pois este se trata de uma lesão edematosa e difusa e apresenta um aumento de massa significativo em relação às demais lesões (CIELO et al., 2011).

Acerca das leucoplasias, é visto em concordância no meio clínico a dificuldade de tratamento devido a condições não determinadas sobre o potencial neoplásico de cada lesão, já sua classificação ficou bem determinada devido aos estudos da Organização Mundial da Saúde e de diversos autores (BARTLETT et al. 2012; LI et al., 2018; CHEN et al., 2019; PINTO et al., 2012; THOMPSON, 2006).

Ao longo dos anos granulomas e úlceras de contato foram colocadas na mesma categoria por conta das similaridades e da sequência de acometimento, suas lesões são extremamente características e diferentes das outras disfonias por ser um processo inflamatório inespecífico formado por tecido de granulação que ocorre primariamente no processo vocal da cartilagem aritenóide (LEMOS et al., 2005; MARTINS et al., 2009; CIELO et al., 2011).

## CONCLUSÃO

Concluiu-se que, de fato, é possível identificar e diferenciar as disfonias que acometem as pregas vocais, bem como relatar suas manifestações na vocalização e alterações histopatológicas. Munido-se de técnicas de análise histológica precisas, as pesquisas realizadas na última década destacaram com sucesso as principais diferenças entre as disfonias organofuncionais.

## REFERÊNCIAS

AHUJA, Vanita; YENCHA, Myron W.; LASSEN, Lorenz F.. Head and neck manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Am Fam Physician*. 1999; 60(3):873-86. Disponível em: <<https://europepmc.org/article/med/10498113>>. Acesso em: 27 set. 2020.

- BARTLETT, Rebecca S.; HECKMAN, W. Wesley; ISENBERG, Jason; THIBEAULT, Susan L.; DAILEY, Seth H.. Genetic characterization of vocal fold lesions: leukoplakia and carcinoma. *The Laryngoscope*, [S.L.], v. 122, n. 2, p. 336-342, 17 jan. 2012. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/lary.22417>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/lary.22417>>. Acesso em: 31 ago. 2020.
- BEHLAU, Mara, et al. *Voz: O Livro do Especialista*. 3. ed. São Paulo: Revinter, 2001.
- CHEN, Min; LI, Changjiang; YANG, Yue; CHENG, Lei; WU, Haitao. Classificação morfológica das leucoplasias de prega vocal. *Braz. j. otorrinolaryngol.*, São Paulo, v. 85, n. 5, p. 588-596, Oct. 2019. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2018.04.014>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1808869418303100?via%3Dihub>>. Acesso em: 02 set. 2020.
- CHERRY J, MARGULIES S. Contact ulcers of the larynx. *The Laryngoscope* 73:1937-45, 1968. <https://doi.org/10.1288/00005537-196811000-00007>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5722896/>>. Acesso em: 12 ago. 2020.
- CIELO, Carla Aparecida; FINGER, Leila Susana; ROSA, Juliana de Caldas; BRANCALIONI, Ana Rita. Lesões organofuncionais do tipo nódulos, pólipos e edema de Reinke. *Rev. CEFAC*, São Paulo, v. 13, n. 4, p. 735-748, Aug. 2011. <https://doi.org/10.1590/S1516-18462011005000018>. Disponível em: [https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-18462011000400018&lng=pt&tlng=pt](https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-18462011000400018&lng=pt&tlng=pt)>. Acesso em: 13 out. 2020.
- COBETA, I, PÉREZ C. Manifestações laríngeas do refluxo gastroesofágico. In: Behlau M. *O melhor que vi e ouvi III: atualização em laringe e voz*. Rio de Janeiro: Revinter; 2001. p. 22-30.
- FARIA, André Encantado. Cicatrização das cordas vocais: uma visão histológica do problema. Uma visão histológica do problema. 2016. 13 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina, Clínica Universitária de Otorrinolaringologia, Universidade de Lisboa, Lisboa, 2015. Disponível em: <https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/26072/1/Andr%C3%A9Faria.pdf>>. Acesso em: 4 set. 2020.
- HIRANO, M. Laryngeal histopathology. In COLTON RH, CASPER JK: *Understanding voice problems - A physiological perspective for diagnosis and treatment*. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996, pag 58-77.
- JOHNS, Michael M.. Update on the etiology, diagnosis, and treatment of vocal fold nodules, polyps, and cysts. *Current Opinion In Otolaryngology & Head And Neck Surgery*, [S.L.], v. 11, n. 6, p. 456-461, dez. 2003. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/00020840-200312000-00009>. Disponível em: [https://journals.lww.com/otolaryngology/Abstract/2003/12000/Update\\_on\\_the\\_etiology,\\_diagnosis,\\_and\\_treatment.9.aspx](https://journals.lww.com/otolaryngology/Abstract/2003/12000/Update_on_the_etiology,_diagnosis,_and_treatment.9.aspx)>. Acesso em: 08 nov. 2020.
- KOTBY, M. N.; NASSAR, A. M.; SEIF, E. I.; HELAL, E. H.; SALEH, M. M.. Ultrastructural Features of Vocal Fold Nodules and Polyps. *Acta Oto-Laryngologica*, [S.L.], v. 105, n. 5-6, p. 477-482, jan. 1988. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.3109/00016488809119505>. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/00016488809119505>>. Acesso em: 20 ago. 2020.

KUNDUK, M., & McWhorter, A. J. (2009). True vocal fold nodules: the role of differential diagnosis. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*, 17(6), 449-452. doi:10.1097/moo.0b013e3283328b6d. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19779347/>>. Acesso em: 19 ago. 2020.

LEMOS, Elza Maria, UBIRAJARA SENNES, Luiz, IMAMURA, Rui, TSUJI, Domingos H. Granuloma de processo vocal: caracterização clínica, tratamento e evolução. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology [en linea]*. 2005, 71(4), 494-498. ISSN: 1808-8694. Disponível em: <<https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=392437752016>>. Acesso em: 20 ago. 2020.

LI, Changjiang; ZHANG, Na; WANG, Shuyi; CHENG, Lei; WU, Haitao; CHEN, Jian; CHEN, Min; SHI, Fang (2018): A new classification of vocal fold leukoplakia by morphological appearance guiding the treatment, *Acta Oto-Laryngologica*, DOI: 10.1080/00016489.2018.1425000. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00016489.2018.1425000?journalCode=ioto20>>. Acesso em: 21 out. 2020.

LIMA-SILVA, Maria Fabiana Bonfim de; FERREIRA, Léslie Piccolotto; OLIVEIRA, Iára Bittante de; SILVA, Marta Assumpção de Andrada e; GHIRARDI, Ana Carolina Assis Moura. Distúrbio de voz em professores: autorreferência, avaliação perceptiva da voz e das pregas vocais. *Revista da Sociedade Brasileira de Fonoaudiologia*, [s.l.], v. 17, n. 4, p. 391-397, dez. 2012. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1516-80342012000400005>. Disponível em: <[https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-80342012000400005](https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-80342012000400005)>. Acesso em: 23 out. 2020.

LOPES, Leonardo Wanderley; SILVA, Hêmmylly Farias da; EVANGELISTA, Deyverson da Silva; SILVA, Jocélio Delfino da; SIMÕES, Layssa Batista; COSTA E SILVA, Priscila Oliveira; LIMA-SILVA, Maria Fabiana Bonfim de; ALMEIDA, Anna Alice Figueiredo de. Relação entre os sintomas vocais, intensidade do desvio vocal e diagnóstico laríngeo em pacientes com distúrbios da voz. *CoDAS*, São Paulo, v. 28, n. 4, p. 439-445, Aug. 2016. Epub June 23, 2016. <https://doi.org/10.1590/2317-1782/20162015062>. Disponível em: <[https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2317-17822016000400439](https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2317-17822016000400439)>. Acesso em: 1 set. 2020.

MARCOTULLIO, Dario; MAGLIULO, Giuseppe; PEZONE, Tiziana. Reinke's edema and risk factors: clinical and histopathologic aspects. *American Journal Of Otolaryngology*, [S.L.], v. 23, n. 2, p. 81-84, mar. 2002. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1053/ajot.2002.30961>. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0196070902911051?via%3Dihub>>. Acesso em: 20 ago. 2020.

MARTINS, Regina Helena Garcia; DOMINGUES, Maria Aparecida; FABRO, Alexandre Todorovic; DIAS, Norimar Hernandez; SANTANA, Marcela Ferreira. Edema de Reinke: estudo da imunoexpressão da fibronectina, da laminina e do colágeno iv em 60 casos por meio de técnicas imunoistoquímicas. *Brazilian Journal Of Otorhinolaryngology*, [S.L.], v. 75, n. 6, p. 821-825, dez. 2009. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1808-86942009000600008>. Disponível em: <[https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1808-86942009000600008&lng=pt&nrm=iso&tlng=en](https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1808-86942009000600008&lng=pt&nrm=iso&tlng=en)>. Acesso em: 18 out. 2020.

MOTA, Luiz Alberto Alves, SEFER, Mauro Pedro Chaves, SANTOS, Ytamara Maria Costa dos. Granuloma laríngeo: tratamento fonoterápico. *Odontol Clin Científ*. 2003; 2(3):229-32. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/porta1/resource/pt/lil-415701>>. Acesso em: 20 ago. 2020.

NEVES, Beatrice M. J.; G. NETO, João; PONTES, Paulo. Diferenciação histopatológica e imunoistoquímica das alterações epiteliais no nódulo vocal em relação aos pólipos e ao edema de laringe. Revista Brasileira de Otorrinolaringologia, [S.L.], v. 70, n. 4, p. 439-448, ago. 2004. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0034-72992004000400002>. Disponível em:

<[https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-72992004000400002&lng=pt&tlng=pt](https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-72992004000400002&lng=pt&tlng=pt)>. Acesso em: 14 set. 2020.

NOORDZIJ, J. Pieter; OSSOFF, Robert H.. Anatomy and Physiology of the Larynx. Otolaryngologic Clinics Of North America, [S.L.], v. 39, n. 1, p. 1-10, fev. 2006. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.otc.2005.10.004>. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16469651/>>. Acesso em: 21 ago. 2020.

NUNES, Raquel Buzelin; BEHLAU, Mara; NUNES, Mauricio Buzelin; PAULINO, Juliana Gomes. Clinical diagnosis and histological analysis of vocal nodules and polyps. Brazilian Journal Of Otorhinolaryngology, [S.L.], v. 79, n. 4, p. 434-440, maio 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.5935/1808-8694.20130078>. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1808869415301932?via%3Dihub>>. Acesso em: 20 ago. 2020.

OLIVEIRA, Iára Bittante de; FERNANDEZ, Eliane dos Santos; GARGANTINI, Elaine Pavan. Disfonias orgânicas por neoplasias: análise de diagramas de desvio fonatório. Revista Cefac, [s.l.], v. 17, n. 2, p. 364-373, abr. 2015. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1982-021620152714>. Disponível em: <[https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-18462015000200364](https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-18462015000200364)>. Acesso em: 20 ago. 2020.

OLIVEIRA, Iára Bittante de; MARIALVA, Daniela Regina Soares de. Desvantagem vocal e estratégias de enfrentamento nas disfonias após laringectomias. Audiology - Communication Research, [s.l.], v. 22, n. 1, p. 310-319, jul. 2017. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/2317-6431-2016-1743>. Disponível em: <[https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S2317-64312017000100321&script=sci\\_abstract&tlng=pt](https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S2317-64312017000100321&script=sci_abstract&tlng=pt)>. Acesso em: 14 out. 2020.

PANWAR, Aru; LINDAU, Robert; WIELAND, Aaron. Management of premalignant lesions of the larynx. Expert Review Of Anticancer Therapy, [S.L.], v. 13, n. 9, p. 1045-1051, set. 2013. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1586/14737140.2013.829643>. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/14737140.2013.829643>>. Acesso em: 20 ago. 2020.

PARK SW, KORN GP, KOBAYASHI EY, MARTINS JR, DE BIASE NG. Sulfated glycosaminoglycans in human vocal fold lamina propria. Brazilian Journal Of Otorhinolaryngology.2017;83:426--31. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2016.05.003>. Disponível em: < <https://www.scielo.br/pdf/bjorl/v83n4/1808-8694-bjorl-83-04-0426.pdf>>. Acesso em: 20 ago. 2020.

PARKER, Noah P.. Vocal fold leukoplakia. Current Opinion In Otolaryngology & Head And Neck Surgery, [S.L.], v. 25, n. 6, p. 464-468, dez. 2017. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/moo.0000000000000406>. Disponível em: <[https://journals.lww.com/co-otolaryngology/Abstract/2017/12000/Vocal\\_fold\\_leukoplakia\\_\\_incidence,\\_management,\\_and.6.aspx](https://journals.lww.com/co-otolaryngology/Abstract/2017/12000/Vocal_fold_leukoplakia__incidence,_management,_and.6.aspx)>. Acesso em: 02 set. 2020.

PASTUSZEK, Piotr; KRECICKI, T; ZALESSKA-KRECICKA, Maria; JELEN, Michal; RAK, Jerzy; KRAJEWSKA, B. Histological and electron microscopic investigation of Reinke's edema. Pol J Pathol, 54(1), pp.61-64, fevereiro 2003. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12817882/>>. Acesso em: 28 set. 2020.

PINTO, Jose Antônio; WAMBIER, Henrique; SONEGO, Thiago Branco; BATISTA, Fabio Caracho; KOHLER, Rodrigo; REIS, Rodrigo Prestes dos. Lesões pré-malignas da laringe: revisão de literatura. Rev. Bras. Cir. Cabeça Pescoço. 2012;41(01):42-47. Disponível em:

<<http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=639249&indexSearch=ID>>. Acesso em: 19 out. 2020.

RAMOS, Hugo Valter Lisboa; NEVES, Luciano Rodrigues; MARTINS, João Roberto M.; NADER, Helena B.; PONTES, Paulo. Influence of aging on hyaluronic acid concentration in the vocal folds of female rats. Brazilian Journal Of Otorhinolaryngology, [s.l.], v. 78, n. 3, p.14-18, jun. 2012. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1808-86942012000300003>. Disponível em

<[https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1808-86942012000300003&lng=pt&nrm=iso&tlng=en](https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1808-86942012000300003&lng=pt&nrm=iso&tlng=en)>. Acesso em: 20 ago. 2020.

ROY, Nelson; MERRILL, Ray M.; GRAY, Steven D.; SMITH, Elaine M.. Voice Disorders in the General Population: prevalence, risk factors, and occupational impact. The Laryngoscope, [S.L.], v. 115, n. 11, p. 1988-1995, nov. 2005. Wiley.

<http://dx.doi.org/10.1097/01.mlg.0000179174.32345.41>. Disponível em:

<<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1097/01.mlg.0000179174.32345.41>>. Acesso em: 20 out. 2020.

RZEPAKOWSKA, Anna; SOBOL, Maria; SIELSKA-BADUREK, Ewelina; NIEMCZYK, Kazimierz; OSUCH-WÓJCIKIEWICZ, Ewa. Morphology, Vibratory Function, and Vascular Pattern for Predicting Malignancy in Vocal Fold Leukoplakia. Journal Of Voice, [S.L.], v. 34, n. 5, p. 9-15, set. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvoice.2019.04.001>. Disponível em: <[https://www.jvoice.org/article/S0892-1997\(19\)30001-3/fulltext](https://www.jvoice.org/article/S0892-1997(19)30001-3/fulltext)>. Acesso em: 20 out. 2020.

SADOUGHI, Babak; RICKERT, Scott M.; SULICA, Lucian. Granulomas of the membranous vocal fold after intubation and other airway instrumentation. The Laryngoscope, [S.L.], v. 129, n. 2, p. 441-447, 12 set. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/lary.27492>.

Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/lary.27492>>. Acesso em: 15 ago. 2020.

SAKAE, Flavio Akira; SASAKI, Fernando; SENNES, Luiz Ubirajara; TSUJI, Domingos Hiroshi; IMAMURA, Rui. Pólipos de pregas vocais e alterações estruturais mínimas: lesões associadas. Revista Brasileira de Otorrinolaringologia, [S.L.], v. 70, n. 6, p. 739-741, dez. 2004. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0034-72992004000600004>. Disponível em:

<[https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-72992004000600004&lng=pt&tlng=pt](https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-72992004000600004&lng=pt&tlng=pt)>. Acesso em: 2 set. 2020.

TAKAHASHI-RAMOS, Marystella Tomoe. Estudo histomorfométrico do efeito da injeção de dexametasona na fase tardia de cicatrização de prega vocal de coelho. 2014. Tese (Doutorado em Otorrinolaringologia) - Faculdade de Medicina, University of São Paulo, São Paulo, 2014. doi:10.11606/T.5.2014.tde-04082014-102151. Disponível em:

<<https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5143/tde-04082014-102151/pt-br.php>>. Acesso em: 4 set. 2020.

THOMPSON, L. D. R. (2006). World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours. Ear, Nose & Throat Journal, 85(2), 74-74. doi:10.1177/014556130608500201. Disponível em:

<[https://www.researchgate.net/publication/7200778\\_World\\_Health\\_Organization\\_Classification\\_of\\_Tumours\\_Pathology\\_and\\_Genetics\\_of\\_Head\\_and\\_Neck\\_Tumours](https://www.researchgate.net/publication/7200778_World_Health_Organization_Classification_of_Tumours_Pathology_and_Genetics_of_Head_and_Neck_Tumours)>. Acesso em: 20 out. 2020.

TITZE, Ingo R.. Human Speech: a restricted use of the mammalian larynx. *Journal Of Voice*, [S.L.], v. 31, n. 2, p. 135-141, mar. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvoice.2016.06.003>. Disponível em: <[https://www.jvoice.org/article/S0892-1997\(16\)30005-4/fulltext](https://www.jvoice.org/article/S0892-1997(16)30005-4/fulltext)>. Acesso em: 30 out. 2020.

VALE, Susana Margarida Marques do. Emissão vocal. Uma visão física, fisiológica e psicológica das pregas vocais. 2012. 10 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Canto, Universidade Católica Portuguesa, Porto, 2011. Disponível em: <<http://www.meloteca.com/wp-content/uploads/2018/11/emissao-vocal.pdf>>. Acesso em: 20 ago. 2020.

WALLIS, Lesly; JACKSON-MENALDI, Cristina; HOLLAND, Wayne; GIRALDO, Alvaro. Vocal fold nodule vs. vocal fold polyp: answer from surgical pathologist and voice pathologist point of view. *Journal Of Voice*, [S.L.], v. 18, n. 1, p. 125-129, mar. 2004. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvoice.2003.07.003>. Disponível em: <[https://www.jvoice.org/article/S0892-1997\(03\)00127-9/fulltext](https://www.jvoice.org/article/S0892-1997(03)00127-9/fulltext)>. Acesso em: 21 fev. 2021.

YANO, Jun; ICHIMURA, Keiichi; HOSHINO, Tomoyuki; NOZUE, Michihiko. Personality Factors in Pathogenesis of Polyps And Nodules of Vocal Cords. *Auris Nasus Larynx*, [S.L.], v. 9, n. 2, p. 105-110, jan. 1982. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0385-8146\(82\)80007-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0385-8146(82)80007-2). Disponível em: <[https://www.aurisnasuslarynx.com/article/S0385-8146\(82\)80007-2/pdf](https://www.aurisnasuslarynx.com/article/S0385-8146(82)80007-2/pdf)>. Acesso em: 20 ago. 2020.