

## Aspectos clínicos, histológicos e de microscopia eletrônica dos granulomas de intubação das pregas vocais.

Regina Helena Garcia Martins<sup>1</sup>, Norimar  
Hernandes Dias<sup>2</sup>, Daniela Carvalho dos Santos<sup>3</sup>,  
Alexandre Todorovic Fabro<sup>4</sup>, José Reinaldo  
Cerqueira Braz<sup>5</sup>

## Clinical, histological and electron microscopic aspects of vocal fold granulomas

Palavras-chave: granuloma, intubação, laringe, morfologia.  
Keywords: granuloma, intubation, larynx, morphology.

### Resumo / Summary

**G**ranulomas são lesões bilaterais e pediculadas das apófises vocais. Etiologias: intubação, refluxo, traumatismos, fonotraumatismo e idiopática. **Objetivo:** Analisar aspectos clínicos e morfológicos dos granulomas de intubação. **Material e Métodos:** Estudo retrospectivo dos pacientes submetidos à microcirurgia por granulomas de intubação, atendidos na Instituição onde foi realizado, a partir de 2002. Analisaram-se: idade, sexo, indicação e tempo da intubação, sintomas, laudos de videolaringoscopia e número de biópsia. Realizou-se estudo histológico em todos os casos e de microscopia eletrônica em três deles. **Resultados:** 10 pacientes (7 F e 3 M), idade entre 2 anos e 72 anos e tempo de intubação entre 4 horas e 21 dias. Rouquidão foi o principal sintoma. A histologia mostrou hiperplasia epitelial, intenso inflamação importante no corion e proliferação vascular. Na MEV observou-se epitélio escamoso com escassa descamação. À MET, junções intercelulares alargadas e desmossomos alterados. No corion havia lagos sanguíneos, intensa inflamação, e fibroblastos com alterações estruturais como núcleos irregulares e cisternas dilatadas. **Conclusões:** Granulomas pós-intubação aparecem em qualquer idade, mesmo em intubação por curto período, e causam rouquidão precocemente. As principais alterações morfológicas são observadas no corion, como proliferação vascular, inflamação e alterações estruturais em fibroblastos indicando disfunção e dano celular.

**G**ranulomas are bilateral and pediculated lesions of the vocal apophysis. Etiologies: intubation, reflux, trauma, vocal abuse, idiopathic origin. **Aim:** To analyze the clinical and morphological aspects of post intubation granulomas. **Methods:** retrospective study of patients submitted to microsurgery for post intubation laryngeal granulomas seen at our Medical School starting in 2002. We analyzed: age, gender, indication and time of intubation, symptoms, videolaryngoscopic diagnosis and biopsy findings. Light microscopy was performed on all specimens, and electron microscopy on three of them. **Results:** ten patients (7 females and 3 males), between the ages of 2 and 72 years, intubation time between 4h and 21 days. Hoarseness was a frequent symptom, starting in the first week following extubation. Histology shows mild epithelial hyperplasia, severe inflammation and vessel proliferation in the corion. Under SEM, the epithelium presented mild superficial desquamation. Under TEM, intracellular junctions showed widening with structural changes in the desmosomes. In the corion there were vessel proliferations, inflammation and fibroblasts with structural alterations. **Conclusions:** post intubation granulomas appear in any age and hoarseness is a frequent symptom. Morphological alterations occur in the corion as vessel proliferations, inflammation, and intracytoplasmic alterations in fibroblasts suggesting cellular dysfunction and damage.

<sup>1</sup> Professora Livre Docente da Disciplina de Otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina de Botucatu - Unesp. Docente da Disciplina de Otorrinolaringologia.

<sup>2</sup> Médico Otorrinolaringologista da Disciplina de Otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, Unesp. Mestre em Cirurgia. Médico e Pós-Graduando da Disciplina de Otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina de Botucatu-Unesp.

<sup>3</sup> Professora Assistente Doutora do Departamento de Morfologia do Instituto de Biociências - UNESP - Botucatu. Docente do Departamento de Morfologia.

<sup>4</sup> Médico Residente do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP.

<sup>5</sup> Professor Titular da Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu-Unesp, Docente do Departamento de Anestesiologia.

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Faculdade de Medicina de Botucatu-Unesp.

Endereço para correspondência: Regina Helena Garcia Martins - Disciplina de Otorrinolaringologia, Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Faculdade de Medicina de Botucatu, Distrito de Rubião Junior Botucatu SP 18618-970. Fone/Fax: (00xx14) 3811-6256.

Este artigo foi submetido no SGP (Sistema de Gestão de Publicações) da RBORL em 21 de setembro de 2007. cod. 4810

Artigo aceito em 2 de janeiro de 2008.

## INTRODUÇÃO

Granulomas são lesões arredondadas, de diversas colorações (róseas, esbranquiçadas ou vinhosas), unilaterais ou bilaterais, na maioria das vezes pediculadas, apresentando-se com superfície lisa ou irregular. Seus pedículos de implantação se inserem na região posterior da glote, especialmente ao nível das apófises vocais (Figura 1).



Figura 1. Granulomas em ambas as apófises vocais

Entre os diversos fatores etiológicos responsáveis pelo aparecimento dos granulomas laríngeos, destaca-se a intubação endotraqueal, o refluxo gastroesofágico, os traumatismos laríngeos externos, o fonotraumatismo e a origem idiopática, reservada às situações de difícil identificação do fator causal. Entre esses fatores etiológicos, a intubação endotraqueal, o abuso vocal e a laringite ácida ganham destaque, o que reforça a importância do questionamento desses no momento da anamnese<sup>1,2</sup>. Deve-se considerar ainda os granulomas laríngeos classificados como específicos, secundários às doenças granulomatosas específicas da laringe como a tuberculose, a blastomicose, a hanseníase, a leishmaniose, a sífilis, entre outras<sup>1</sup>. Neste estudo, terão destaque, especificamente, os granulomas de intubação.

Clawson, em 1932 foi o primeiro a descrever o granuloma laríngeo relacionado à intubação endotraqueal, despertando a atenção de outros autores para o estudo dos diversos fatores envolvidos no seu desenvolvimento<sup>3</sup>. Entre estes, têm-se: as intubações prolongadas e traumáticas, a utilização de tubos traqueais de maior diâmetro, as elevadas pressões no interior dos balonetes dos tubos traqueais, principalmente nas anestésias que utilizam óxido nítrico, e a inadequação dos planos de sedação. Nesta

última situação, a movimentação cervical do paciente permite que o tubo traqueal se desloque ao longo da via aérea, facilitando o atrito do mesmo com o epitélio de revestimento da mucosa da laringe e da traquéia. O paciente que está intubado e sem sedação ou com sedação inadequada realiza também movimentos involuntários de deglutição e de fonação, forçando as pregas vocais em direção ao tubo, comprimindo e traumatizando assim o epitélio de revestimento das apófises vocais<sup>4,5</sup>.

Alguns autores têm observado maior prevalência dos granulomas laríngeos no sexo masculino, relação esta que se inverte quando são considerados, especificamente, os granulomas de intubação, sendo estes mais comuns na laringe feminina. Este fato tem sido explicado pelas particularidades anatômicas da configuração da laringe da mulher, apresentando menores dimensões e conseqüentemente, permitindo maior constato da cânula com a mucosa das vias aéreas<sup>1,6</sup>. Além disso, o frágil pericôndrio que recobre as apófises vocais das cartilagens aritenóideas e a pobre vascularização da mucosa local são fatores adicionais que tornam a região mais vulnerável aos traumas de intubação. A prevalência do gênero feminino nos granulomas de intubação pôde ser constatada por Pontes et al.<sup>7</sup> analisando um grupo amostral de 66 pacientes com granulomas laríngeos, dos quais 15 se desenvolveram após intubação, sendo que, destes, seis pertenciam ao sexo masculino e nove ao feminino.

Pelo fato de as lesões se posicionarem na comissura glótica posterior, a voz, em muitos casos, é pouco comprometida, uma vez que podem não impedir a coaptação glótica. Porém há descrições de granulomas muito volumosos que, além de prejudicarem, consideravelmente, as qualidades vocais, causam também dispnéia<sup>8</sup>. Sintomas adicionais incluem sensação de corpo estranho, tosse e pigarro.

Os granulomas de intubação ocorrem, mais comumente, em intubações prolongadas, entretanto, têm-se sido também diagnosticados em pacientes intubados por curto período de tempo. Kaneda et al.<sup>9</sup> relataram o aparecimento de granuloma em prega vocal em uma paciente do sexo feminino submetida a intubação endotraqueal com tubo traqueal de pequeno diâmetro (6,5 mm) durante apenas 4,5 horas. Períodos menores de intubação associados ao desenvolvimento de granulomas laríngeos foram apresentados por Shimokojin et al.<sup>10</sup> em três pacientes intubados por 2hs e 20 min a 5hs e 40 min.

Poucos autores têm apresentado os aspectos morfológicos dos granulomas laríngeos. As escassas citações restringem-se ao estudo histológico e não-ultraestrutural<sup>1,11</sup>. Luzar et al.<sup>11</sup>, estudaram as particularidades epiteliais da cobertura mucosa dos granulomas laríngeos, realizando análise retrospectiva, clínica e histomorfológica, de 149 lesões. Para a análise histológica das alterações epiteliais os autores utilizaram a classificação de Ljubljana<sup>12</sup>, que

considera o epitélio como normal, anormal com hiperplasia simples, hiperplasia atípica e carcinoma in situ. Complementaram o estudo com a análise da atrofia epitelial. As características benignas do granuloma laríngeo foram enfocadas pelos autores a partir das constatações de hiperplasia simples do epitélio em 65,8% dos casos, atrofia epitelial em 16,1%, epitélio normal em 13,4% e hiperplasia anormal em apenas 4,7% dos casos, sem constatação de carcinoma in situ. Os autores observaram ainda a formação de muitos lagos sanguíneos na lâmina própria, permeados por diversas células inflamatórias.

Descrições morfológicas mais detalhadas dos granulomas de intubação não são identificadas na literatura, o que estimulou a realização do presente estudo o qual tem como objetivos apresentar as características clínicas e morfológicas dos granulomas de intubação, por meio de estudo histológico e de microscopia eletrônica de varredura e de transmissão a fim de desvendar detalhes ultraestruturais que possam facilitar a compreensão da fisiopatologia das lesões, bem como orientar o tratamento.

## CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foi realizado estudo retrospectivo dos pacientes com diagnóstico de granulomas laríngeos por intubação endotraqueal atendidos nos ambulatórios de Otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina de Botucatu (Unesp) onde a pesquisa foi realizada, a partir de 2002 e que haviam sido submetidos à microcirurgia de laringe para remoção das lesões. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Humanos da Instituição onde foi realizado (protocolo de número 472/2007).

Dos prontuários médicos foram extraídas as seguintes informações: idade, sexo, indicação da intubação, tempo de intubação, sintomas vocais ou respiratórios manifestados após a extubação, laudos dos exames de videolaringoscopia e número de biópsia.

As lâminas histológicas foram revisadas por profissional competente do departamento de Patologia da mesma Instituição sendo registradas as alterações epiteliais mais relevantes (hiperplasia, acantose, hiperqueratose) bem como da lâmina própria (aumento do número de vasos, edema, infiltrado de células inflamatórias). Os parâmetros histológicos foram quantificados utilizando-se escore semiquantitativo: 0 (ausência de alteração), 1 (alteração leve), 2 (alteração moderada) e 3 (alteração intensa). Para exame e registro fotográfico, utilizou-se microscópio de luz (marca Zeis - Carl Zeiss do Brasil Ltda.; modelo Axiostar plus), com diferentes aumentos e captura de imagens em câmera digital.

Três fragmentos de granulomas laríngeos, no momento da remoção cirúrgica, haviam sido fixados também em glutaraldeído a 2,5%, e encaminhados para o Departamento de Morfologia da mesma instituição para serem processados para os estudos de microscopia eletrônica (de

varredura e de transmissão), como se segue: para a microscopia eletrônica de varredura as peças cirúrgicas, foram fixadas em glutaraldeído a 2,5% por 12 horas, lavadas em tampão fosfato 0,1 M e em pH 7,3, fixadas em solução de tetróxido de ósmio a 1%, por 1 hora, lavadas em tampão fosfato, desidratadas em série, em soluções crescentes de álcool a 75% a 100%, secadas em aparelho de ponto crítico (Balzers CPD-020), utilizando-se dióxido de carbono líquido. Em seguida, foram montadas em base metálica com cola de prata e cobertas com ouro (15nm de ouro) em aparelho Balzers MED-010, sendo então examinadas e fotografadas em microscópio eletrônico de varredura (SEM 515, Philips -Holanda), sob tensão de 15KV. Para a microscopia eletrônica de transmissão, as peças foram fixadas em glutaraldeído a 2,5%, lavadas em tampão fosfato 0,1 M, pH 7,3. Em seguida foram fragmentadas em cortes de 3 mm por 1 mm, sobre cera odontológica rosa, unedecida com solução fixadora de glutaraldeído a 2,5, fixadas com ácido ósmico a 1% e em tampão fosfato 0,1M, pH 7,3, desidratadas em série crescente de acetona (50%, 70%, 90% e 100%), e mergulhadas em mistura de acetona e resina de araldite (Polysciences, Inc.). Os fragmentos foram então retirados da mistura e incluídos em bloco de resina de araldite pura, em estufa a 37°C, sendo feitos cortes semifinos de 0,5 µm, sobre lâminas e corados com mistura de 1:1 de azul de metileno a 1% e Azur II a 1%. Esses cortes semifinos foram examinados em microscópio de luz e novamente cortados ultrafinos (500), sendo examinados e fotografados em microscópio eletrônico de transmissão (modelo EM 301, Philips AG - Holanda), utilizando-se filme Eastman 5302 (Kodak Co, EUA) e papel fotográfico Kodabromide (Eastman Kodak Co., EUA).

Os padrões de normalidade da mucosa laríngea, tanto histológicos como de microscopia eletrônica, já haviam sido determinados previamente por nós, em pesquisas anteriores, a partir da análise morfológica da mucosa de cobertura das pregas vocais removida de três laringes de peças de autópsias de cadáveres, sem antecedentes de intubação ou trauma laríngeo.

Para a comparação das proporções foi utilizado o teste do qui-quadrado. Para a comparação dos escores foi utilizado o teste não-paramétrico de Friedman, sendo o nível de significância utilizado de 5%.

## RESULTADOS

No período estudado foram submetidos à remoção cirúrgica dos granulomas de intubação 10 pacientes cujas particularidades clínicas encontram-se apresentadas na Tabela 1. A faixa etária dos pacientes variou de 2 anos e 3 meses a 72 anos, havendo predomínio do sexo feminino (7 casos). O tempo de intubação variou de 4 horas a 21 dias. Rouquidão foi o principal sintoma dos pacientes, iniciada, na maioria dos casos, já na primeira semana da extubação, e, em alguns deles, imediatamente após a re-

**Tabela 1.** Aspectos clínicos dos pacientes portadores de granulomas de intubação.

Caso	Idade	Sexo	Causa da intubação	Tempo de intubação	Sintomas	Tempo entre o início dos sintomas e a extubação	Laringoscopia	Recidivas
1	23	F	Laparoscopia	6 hs	Rouquidão e tosse	12 dias	Granulomas bilaterais	3
2	53	F	Plástica facial	4 hs	Rouquidão	7 dias	Granulomas bilaterais	0
3	2a 3m	F	Pneumonia	21 dias	Rouquidão e dispnéia	2 dias	Granuloma anterior estenose subglótica	0
4	23	M	Traumatismo craniano	12 dias	Rouquidão	3 dias	Granulomas bilaterais	0
5	16	F	Over dose	3 dias	Rouquidão	30 dias	Granulomas bilaterais	0
6	20	F	Complicação pós cesariana	1 dia	Rouquidão	1 h	Granuloma unilateral post	0
7	4 a	F	Mal convulsivo	1 dia	Rouquidão	1 h	Granuloma unilateral	0
8	72	M	Angioplastia	3 dias	Rouquidão	60 min	Granuloma bilateral	0
9	37	M	Traumatismo craniano	2 dias	Rouquidão	5 dias	Granuloma bilateral	0
10	29	F	Traumatismo craniano	7 dias	Rouquidão	15 dias	Granuloma bilateral	0

**Tabela 2.** Análise histológica dos granulomas de intubação.

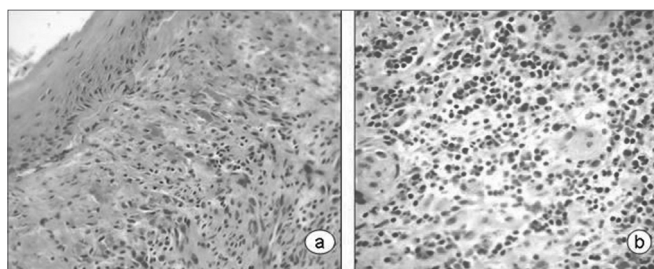
Caso	EPITÉLIO			LÂMINA PRÓPRIA					
	Hiperplásico (*)	Acantótico	Hiperkeratótico	Edema (*)	PMN (*)	Linfócitos (*)	Histiócitos	Proliferação vasos (*)	
1	0	0	0	1	1	2	0	3	
2	0	0	0	2	1	1	1	3	
3	1	1	0	2	1	2	0	3	
4	0	0	0	2	2	1	0	3	
5	1	0	0	3	1	1	0	2	
6	1	1	0	2	1	1	0	1	
7	1	0	0	2	1	3	0	1	
8	1	0	1	3	0	1	0	1	
9	1	0	0	2	2	1	0	2	
10	1	0	0	2	2	1	0	2	

Sistema de escore: 0- ausência de alteração; 1- alteração leve; 2- alteração moderada; 3 - alteração severa.

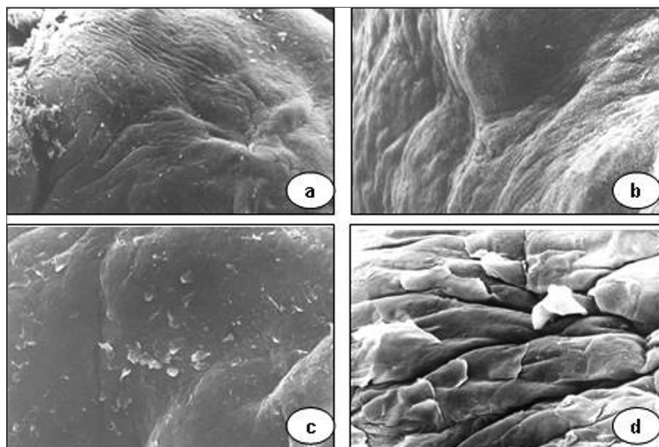
(\*)  $p < 0,05$

moção da cânula. O encontro de granuloma em apófise vocal bilateral foi o achado endoscópico mais constante. As recidivas das lesões foram observadas em apenas um paciente.

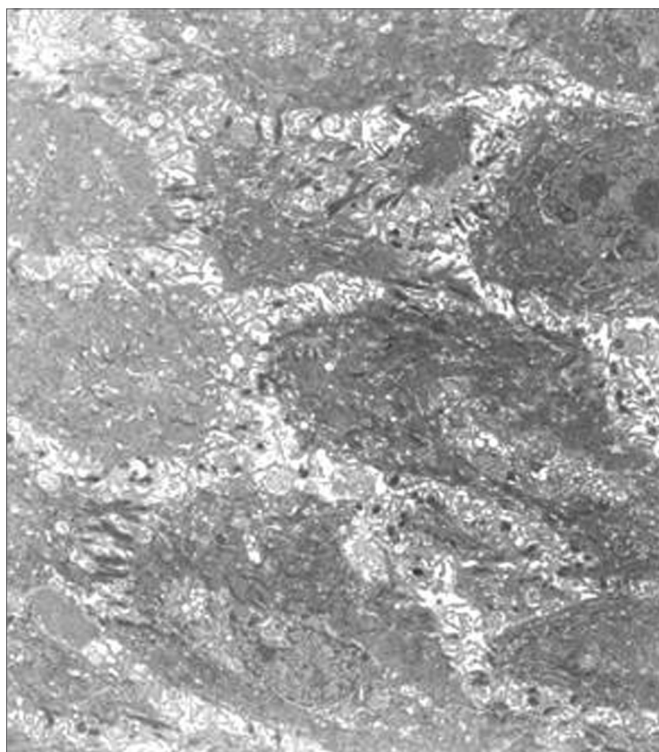
A Tabela 2 resume os resultados histológicos, na qual observa-se que a as alterações epiteliais foram discretas, predominando a hiperplasia de grau leve, registrada em sete lâminas analisadas. As maiores alterações foram constatadas na lâmina própria, como edema, infiltrado inflamatório de polimorfonucleares e linfócitos (Figura 2) e raros histiócitos. Proliferação intensa de vasos foi achado



**Figura 2.** Granuloma laringeo. Em a e em b observa-se intenso infiltrado de células inflamatórias na lâmina própria bem como proliferação de pequenos vasos (Microscopia de luz, HE- a-40X; b-80X).



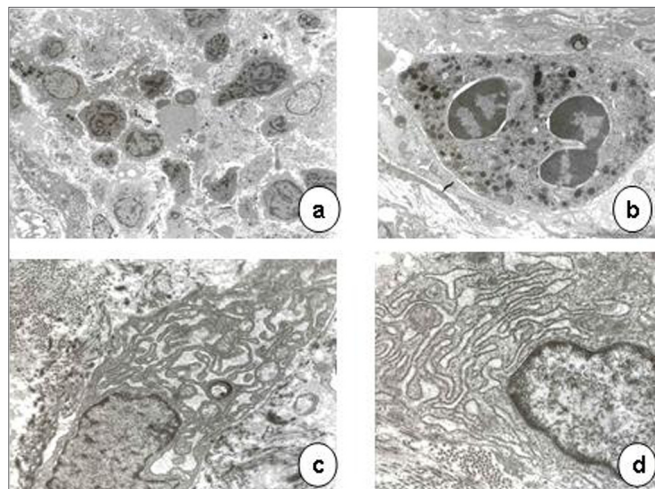
**Figura 3.** Em a, b e c. granuloma vocal. Observar a superfície pouco pregueada da mucosa e com poucas células se descamando da superfície (microscopia eletrônica de varredura: a -55X; b -330X; c -165X). Em d (890X) superfície mucosa da prega vocal normal com padrão hexagonal e com algumas células se destacando da superfície.



**Figura 4.** Superfície epitelial do granuloma laríngeo com alargamento das junções intercelulares, alterando a estrutura dos desmossomos (Microscopia eletrônica de transmissão, 1.550X).

constante nas lâminas analisadas (Figura 2). Na Tabela 2 estão destacadas com (\*) as alterações histológicas que apresentaram significado estatístico ( $p < 0,05$ ) na comparação entre os escores.

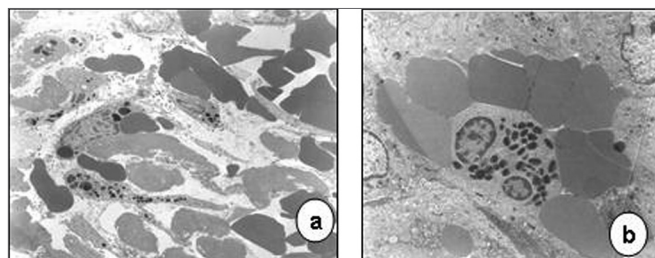
Pela análise de microscopia eletrônica de varredura dos granulomas observou-se epitélio plano com poucas células se descamando de sua superfície ao contrário do



**Figura 5.** Granuloma laríngeo. Em a, intenso infiltrado de células inflamatórias na lâmina própria em meio a material amorfo (3.250X); em b, destaque para polimorfonuclear neutrófilo com citoplasma repleto de grânulos fagocitados (13.250X). Em c e em d, fibroblastos com morfologia alterada, contendo em seu citoplasma retículo endoplasmático rugoso com cisternas extremamente dilatadas, núcleos com contorno irregular (13.250X).

epitélio pregueado e esfoliativo das pregas vocais normais (Figura 3).

Pela microscopia eletrônica de transmissão as junções intercelulares do epitélio mostravam-se distanciadas umas das outras, alterando a estrutura dos desmossomos (Figura 4). Várias células inflamatórias, principalmente neutrófilos, linfócitos, alguns eosinófilos e mastócitos foram encontradas mergulhadas na lâmina própria (Figuras 5 e 6). Os citoplasmas de alguns neutrófilos e mastócitos estavam repletos de grânulos fagocitados. Na lâmina própria observou-se também lagos sanguíneos (Figura 6). Os fibroblastos eram mais numerosos na lâmina própria e apresentavam alterações marcantes no citoplasma como dilatação das cisternas do retículo endoplasmático rugoso e núcleos com contornos irregulares (Figura 5). Mesmo com o maior número de fibroblastos, não se observou redes de fibras colágenas.



**Figura 6.** Granuloma laríngeo. Em a, lâmina própria com lagos sanguíneos formados a partir de proliferação vascular (7.700X). Em b, destaque para eosinófilo com grânulos citoplasmático birrefringentes (7.700X).

---

## DISCUSSÃO

---

Diversos tipos de lesões laríngeas e traqueais, secundárias à intubação endotraqueal, têm sido descritas, como as ulcerações de mucosa, sinéquias, estenoses e granulomas<sup>4,5</sup>. Na fisiopatologia dessas lesões, a isquemia da mucosa é o denominador comum, particularmente pelo uso de tubos traqueais de maior diâmetro e pela elevada pressão intracuff. Nessa linha de pesquisa, Nordin<sup>13</sup> realizou interessante estudo experimental em ratos intubados, variando a pressão no balonete de 20 a 100 mmHg. Constatou que o surgimento de lesões estava diretamente relacionado à elevação da pressão no interior do balonete, especialmente quando essa ultrapassa a pressão de perfusão capilar (25 mmHg), gerando, seqüencialmente, isquemia sobre a mucosa, prejuízo ao suprimento sanguíneo para o pericôndrio, ulceração local, colonização secundária de bactérias e condrite. A região do processo vocal não mantém contato direto com o balonete, mas sim com a cânula e, por apresentar delgada cobertura de mucosa e pericôndrio, é freqüentemente lesada durante intubação, principalmente em intubações traumáticas e em pacientes agitados.

Os granulomas são descritos, principalmente, em intubações prolongadas e em pacientes adultos. Contrariamente, neste estudo observou-se que essas lesões podem também se desenvolver na laringe infantil, observadas por nós em uma criança de apenas 2 anos e 3 meses. O tempo de intubação não parece ser o único fator determinante para o aparecimento da lesão, como observado na Tabela 1, em que alguns pacientes desenvolvem granulomas mesmo após poucas horas de intubação, fato este também destacado por outros autores<sup>9,10</sup>.

Os granulomas apresentam implantação na porção posterior da glote e, desta forma, não deveriam causar sintomas vocais logo após a extubação, uma vez que seu desenvolvimento não é imediato; entretanto, queixas de rouquidão são freqüentes e muitas vezes aparecem imediatamente após a extubação ou nos dias subseqüentes. O motivo pelo qual alguns pacientes desenvolvem granulomas e sintomas vocais mais precocemente que outros ainda é incerto. Parece haver influência de outros fatores como, a presença do refluxo gastroesofágico e o abuso vocal, os quais parecem se destacar entre as principais causas de granulomas laríngeos. Em estudo retrospectivo de 66 pacientes, Pontes et al.<sup>7</sup> observaram, como principais etiologias dos granulomas da laringe: refluxo gastroesofágico (30,3%), abuso vocal (33,3%), intubação endotraqueal (22,7%) e origem idiopática (9%). A participação do refluxo gastroesofágico na origem dos granulomas laríngeos de contato foi também destacada por Wani & Woodson<sup>3</sup>, diagnosticado em 19 dos 21 pacientes avaliados, sendo a intubação endotraqueal menos freqüente, diagnosticada em apenas quatro deles. A falta de informações adicionais nos prontuários médicos não nos

permitiu analisar a influência desse fator predisponente. O hábito de tossir e de pigarrear no período pós-operatório também é traumático para a mucosa laríngea. Sendo assim, esses quadros devem ser controlados após a extubação a fim de evitar o desenvolvimento de lesões. Lemos et al.<sup>2</sup> demonstraram a importância do controle do refluxo gastroesofágico, do processo inflamatório e do abuso vocal no tratamento do granuloma laríngeo, independente de sua origem, obtendo remissão importante dessa lesão após tratamento clínico por 2 a 4 meses, o qual incluiu o uso de inibidores de bomba de prótons, corticosteroide inalatório e fonoterapia. A falta de controle desses fatores pode justificar as recidivas descritas por diversos autores e observadas também em um caso desta casuística. As recidivas são comumente precoces, tendo sido controladas por meio do tratamento cirúrgico do granuloma associado à injeção de toxina botulínica tipo A no músculo tireoaritenóideo, diminuindo assim o impacto entre as pregas vocais durante a fonação<sup>7,14</sup>.

As alterações morfológicas observadas neste estudo demonstraram que o epitélio no granuloma de intubação é do tipo escamoso, apresentando discreta hiperplasia epitelial e edema, detectado à microscopia eletrônica de transmissão pelo afastamento das junções intercelulares. O alargamento das junções epiteliais e a hiperplasia epitelial são constantemente destacados nos estudos ultraestruturais de outras lesões benignas das pregas vocais, como nos nódulos, pólipos e edema de Reinke, nas quais o epitélio é exposto constantemente a agentes traumáticos como fonotraumatismo, tabagismo, processos inflamatórios, entre outros<sup>15,16</sup>.

Em nenhuma amostra estudada, tanto na análise histológica como na ultraestrutural, foi observada erosão do epitélio ou características neoplásicas. O caráter benigno dos granulomas já havia sido salientado anteriormente por Galé et al.<sup>12</sup> em estudo histológico retrospectivo de 149 biópsias de granulomas laríngeos, constatando predomínio da hiperplasia simples do epitélio, atrofia e padrão de normalidade.

A lâmina própria das pregas vocais normais é composta basicamente por matriz extracelular, formada por fibras colágenas, fibras elásticas, glicoproteínas, glicosaminoglicanos, alguns fibroblastos, raros macrófagos e esparsos capilares<sup>17,18</sup>. Nos exames ultraestruturais e histológicos dos granulomas observou-se intenso infiltrado de células inflamatórias na lâmina própria com predomínio de polimorfonucleares neutrófilos, linfócitos, raros histiócitos e eosinófilos, além da marcante proliferação de vasos. Essas alterações caracterizam o granuloma como uma lesão angiomatosa inflamatória, também denominada de granuloma piogênico. O citoplasma de muitas dessas células encontrava-se repleto de grânulos fagocitados indicando intensa atividade na missão de reparação da inflamação.

Fibroblastos estão, comumente, em maior número em tecidos danificados, colaborando na reparação tecidual a partir da produção de fibras colágenas. Nos granulomas, ao contrário, mesmo com o aumento do número dos fibroblastos não se observam feixes de fibras colágenas na lâmina própria. A análise ultraestrutural dessas células identificou alterações importantes intracitoplasmáticas como dilatação das cisternas do retículo endoplasmático rugoso e perda dos ribossomos, as quais, aliadas aos contornos irregulares de seus núcleos, são interpretadas como disfunção e dano celular.

O predomínio do componente inflamatório no granuloma explica os benefícios observados do tratamento adjuvante da lesão com corticosteróides.

---

### CONCLUSÕES

---

Os granulomas vocais pós-intubação endotraqueal podem surgir em qualquer faixa etária, bem como em pacientes submetidos à intubação por curto período de tempo. Os sintomas vocais são precoces. Pelas análises morfológicas apresentam-se como lesões com proliferação marcante de vasos na lâmina própria e intenso infiltrado inflamatório. Estudos ultraestruturais adicionais demonstram alterações intracitoplasmáticas em fibroblastos sugerindo ocorrência disfunção e dano celular.

---

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

1. Pinto JA, Simon SP, Silva SNS. Granulomas inespecíficos da laringe. *Rev Bras Otorrinolaringol* 1993;59:253-6.
2. Lemos EM, Sennes LU, Imamura R, Tsuji DT. Granuloma de processo vocal: caracterização clínica, tratamento e evolução. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2005; 71:494-8.
3. Wani M, Woodson GE. Laryngeal contact granuloma. *Laryngoscope* 1999; 105:1589-93.
4. Martins RHG, Dias NH, Braz JRC, Castilho EC. Complicações das vias aéreas relacionadas a intubação endotraqueal. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2004;70:671-7.
5. Martins RHG et al. Rouquidão pós intubação. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2006;56:189-99.
6. Pontes P, de Biase N, Kyrillos L, Pontes A. importance of glottic configuration in the development of posterior laryngeal granuloma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001;110:765-9.
7. Pontes PAL, De Biase NG, Gadelha MEC. Clinical evolution of laryngeal granulomas: treatment and prognosis. *Laryngoscope* 1999;109:289-94.
8. Yilmazer C, Sener M, Yilmaz I. Bilateral giant posterior laryngeal granulomas with dyspnea: a rare complication of endotracheal intubation. *Anesth Analg* 2005;101:1881-2.
9. Kaneda N, Goto R, Ishijima S, Kawakami S, Park K, Shima Y. Laryngeal granuloma caused by short-term endotracheal intubation. *Anesthesiology* 1999;90:1482-3.
10. Shimokojin T, Takenoshita M, Sakai T, Yoshikawa K. Vocal cord bowing as a cause of long-lasting hoarseness after a few hours of tracheal intubation. *Anesthesiology* 1998; 89: 785-7.
11. Luzar B, Gale N, Klopčič U, Fischinger J. Laryngeal granuloma: characteristics of the covering epithelium. *J Laryngol Otol* 2000;114:264-7.
12. Gale N, Kambic V, Michaels L, Cardesa A, Hellquist H, Zidar N, et al. The Ljubljana classification: a practical. Strategy for the diagnosis of laryngeal precancerous lesions. *Adv Anat Pathol* 2000;7:240-51.
13. Nordin U. The trachea and cuff-induced tracheal injury. *Acta Otolaryngol* 1977; 345(suppl):1-71.
14. Tsuji DH, Sennes LU, Bohadana SC, Imamura R, Cahali R. Exérese cirúrgica associada à injeção de toxina botulínica como novo tratamento do granuloma em processo vocal. *Arquivos da Fundação Otorrinolaringol* 2002;6:298-301.
15. Dikkers FG, Hulstaert CE, Oosterbaan JA, Cervera-Paz FJ. Ultrastructural changes of the basement membrane zone in benign lesions of the vocal folds. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1993;113:98-101.
16. Pastuszek P, Krecicki T, Zalesska-Krecicka M, Jelen M, Rak J, Krajewska B. Histological and electron microscopic investigation of Reinke's edema. *Pol J Pathol* 2003;54:61-4.
17. Hirano, H. Morphological structure of the vocal cord as a vibrator and its variations. *Folia Phoniatr* 1974;26:84-94.
18. Gray SD. Cellular physiology of the vocal fold. *Otolaryngol Clin North Am* 2000;33:679-97.