



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

ÉRICA CRISTINA CAMPOS E SANTOS

AVALIAÇÃO DA RECUPERAÇÃO DO REFLEXO DE BLINK EM PACIENTES COM
DISFONIA ESPASMÓDICA

*EVALUATION OF BLINK REFLEX RECOVERY IN PATIENTS WITH SPASMODIC
DYSPHONIA*

CAMPINAS

2023

ÉRICA CRISTINA CAMPOS E SANTOS

AVALIAÇÃO DA RECUPERAÇÃO DO REFLEXO DE BLINK EM PACIENTES COM
DISFONIA ESPASMÓDICA

*EVALUATION OF BLINK REFLEX RECOVERY IN PATIENTS WITH SPASMODIC
DYSPHONIA*

Tese apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos
exigidos para a obtenção do título de Mestra em Ciências, área
de concentração Otorrinolaringologia

*Thesis presented to the Faculty of Medical Sciences of the State
University of Campinas in partial of the requirements for Master
degree in Medical Sciences focusing on Otolaryngology*

ORIENTADOR: PROF. DR. AGRÍCIO NUBIATO CRESPO

Este trabalho corresponde à versão final da tese defendida pela aluna Érica Cristina Campos e Santos e orientada pelo prof. Dr. Agrício Nubiato Crespo.

CAMPINAS

2023

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

Santos, Erica Cristina Campos e, 1990-
Sa59a Avaliação da recuperação do reflexo de blink em pacientes com disфонia
espasmódica / Erica Cristina Campos e Santos. – Campinas, SP : [s.n.], 2023.

Orientador: Agrício Nubiato Crespo.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade
de Ciências Médicas.

1. Disфонia. 2. Distonia. 3. Piscadela. 4. Diagnóstico. I. Crespo, Agrício
Nubiato, 1958-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências
Médicas. III. Título.

Informações Complementares

Título em outro idioma: Evaluation of blink recovery in patients with spasmodic dysphonia

Palavras-chave em inglês:

Dysphonia

Dystonia

Blinking

Diagnosis

Área de concentração: Otorrinolaringologia

Titulação: Mestra em Ciências

Banca examinadora:

Agrício Nubiato Crespo [Orientador]

Alberto Rolim Muro Martinez

Paulo Sérgio Lins Perazzo

Data de defesa: 14-06-2023

Programa de Pós-Graduação: Ciências Médicas

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0002-4711-0165>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/5999808451419354>

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

ÉRICA CRISTINA CAMPOS E SANTOS

ORIENTADOR: PROF.DR. AGRÍCIO NUBIATO CRESPO

MEMBROS:

1. PROF.DR. AGRÍCIO NUBIATO CRESPO

2. PROF.DR. ALBERTO ROLIM MURO MARTINEZ

3. PROF.DR. PAULO SÉRGIO LINS PERAZZO

Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da FCM.

Data: 14/06/2023

DEDICATÓRIA

Ao meu avô, Prof. Roberto Campos (*in memoriam*), por ser um enorme entusiasta de tudo que me propusesse a fazer. Tenho certeza que você se dedicaria a ler cada linha do que eu escrevi, me daria contribuições inestimáveis e estaria na plateia na primeira fila. De algum lugar, espero que esteja orgulhoso do caminho que trilhei. Você habita minhas melhores memórias.

Aos meus pais e irmão, Cristina, Anabal e Beto, por representarem a construção de tudo que eu sou.

A Lucas por todo carinho e incentivo durante a conclusão deste ciclo.

Aos meus mestres, em especial Dr. Agrício, por serem fonte incessante de inspiração.

AGRADECIMENTOS

Meus agradecimentos são para além da conclusão desta tese. Agradeço a conclusão de um ciclo que se iniciou com a escolha da residência médica, *fellowship* e agora tese de mestrado. Agradeço primeiramente a Deus por ter me ajudado em momentos onde a resiliência, força e dedicação faltaram. Encontrei conforto na certeza de que existe algo maior guiando caminhos e escolhas.

Agradeço aos meus pais, Cristina e Anabal, principalmente pelo ensinamento de que eu posso alcançar tudo que eu deseje, desde que me entregue com empenho, dedicação e servindo sempre com o que há de melhor em mim. Vocês me ensinaram que dedicação e disciplina são capazes de te levar a lugares que o talento não chega.

Ao meu dindo Allan, pela inspiração dentro da profissão e por prover os alicerces para que a mudança para Campinas fosse possível.

Ao meu companheiro Lucas, que soube compreender minhas ausências e me incentiva continuamente a alçar voos ainda maiores.

Ao meu inspirador professor, Dr. Agrício Nubiato Crespo. A sua contribuição para minha formação é inestimável e sou relembrada diariamente da sua influencia positiva e determinante na minha carreira. É uma enorme alegria ter encontrado em uma só pessoa alguém que pudesse me ensinar, me aconselhar e me motivar. Não há um dia que se passe sem que eu me questione se este é o melhor que eu sou capaz de fazer sozinha. A excelência é um hábito. Muito obrigada.

Agradeço a Dr. Paulo Perazzo por ter participado ativamente de toda minha formação, sempre me incentivando e me apresentando de maneira tão carinhosa à laringologia.

A Dra. Natasha Braga agradeço o acolhimento no meu retorno a Salvador, às oportunidades cedidas e a troca sempre rica e respeitosa. Vocês são para mim grandes inspirações.

Ao professor Marcondes agradeço por suas contribuições para esta tese, facilitando o acesso de uma otorrinolaringologista ao universo da neurologia de maneira gentil e compreensiva.

Aos colegas e amigos Guilherme Guimarães, Yuri Fernandes e Natália Martins. As contribuições de vocês possibilitaram a construção deste trabalho do começo ao fim.

As queridas professoras, Dra Rebecca Maunsell e Dra. Graziela Semenzati, por ensinarem com gentileza. Foi extremamente enriquecedor conviver com vocês.

Agradeço a minha parceira de trabalho Dra Nayara Lacerda por tanta generosidade em me ensinar todos os dias, por seu companheirismo incondicional e por embarcar comigo em todas as aventuras e desafios da via aérea pediátrica.

A querida companheira de *fellowship*, Débora Pazinato, a quem tanto admiro. Obrigada pela pessoa que você é. Obrigada por compartilhar comigo um ano desafiador de maneira leve e divertida.

Aos membros da banca de qualificação e defesa pelas contribuições valorosas para construção desta tese.

Por fim, mas não de maneira menos importante, agradeço a todos os pacientes que fizeram parte da minha trajetória por permitirem que suas dores e angústias fossem instrumentos do meu aprendizado. A vocês a minha eterna gratidão.

O presente trabalho foi realizado com apoio do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), bolsa processo nº 134017/2019-6-.

RESUMO

Introdução: A disfonia espasmódica (DE) é uma distonia tarefa-dependente desencadeada pela fonação. A condição é caracterizada por quebras sonoras irregulares e incontroláveis na voz que interrompem a fluidez da fala. Atualmente o diagnóstico é feito por identificação de características vocais e achados inespecíficos no exame de nasofibrolaringoscopia. O reflexo de blink (RB) é uma medida de excitabilidade das sinapses do tronco cerebral registrada pela curva de recuperação do reflexo. Estudos anteriores já demonstraram curva de recuperação precoce em distúrbios de movimento. Poucos trabalhos avaliam o RB em pacientes com DE. A presente dissertação foi realizada segundo as normas do curso de pós-graduação da FCM/Unicamp. Foram apresentados e discutidos dois artigos: **Artigo 1:** “Aplicabilidade do reflexo de blink no diagnóstico de pacientes com disfonia espasmódica: Revisão sistemática” e **Artigo 2:** “Avaliação da recuperação do reflexo de blink em pacientes com disfonia espasmódica”. **Artigo 01: Objetivo:** Revisão sistemática para responder à pergunta: A avaliação da curva de recuperação do RB pode ser utilizada como exame complementar no diagnóstico de pacientes com DE? **Método:** Foram pesquisados estudos nas bases de dados utilizando descritores específicos e seus sinônimos. A revisão sistemática foi realizada de acordo com as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)*. O processo de seleção das referências foi realizado por dois avaliadores independentes utilizando critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos. Opiniões divergentes quanto a de inclusão ou exclusão de estudos foram submetidas a um terceiro avaliador independente. **Resultado:** Foram identificados 57 títulos nas bases de dados e quatro, que atenderam aos critérios pré-estabelecidos, foram selecionados. **Discussão:** A avaliação da curva de recuperação do RB é consagrada na literatura para diagnóstico de doenças distônicas da cabeça e pescoço com etiologia na excitabilidade do tronco cerebral. Porém, sua aplicabilidade diagnóstica para DE ainda é pouco estudada na

literatura. As conclusões e observações realizadas a partir desta revisão são limitadas devido ao pequeno número de publicações disponíveis. **Conclusão:** Não se pode concluir com a literatura disponível se o uso da curva de recuperação do RB pode ser útil nos pacientes com DE. **Artigo 02: Objetivo:** Determinar o índice de recuperação do RB em pacientes com DE. Como objetivo secundário, serão avaliados dor e desconforto apresentados pelos pacientes para realização do exame. **Método:** Foram selecionados 10 pacientes com diagnóstico de DE. Esses pacientes foram submetidos a eletroneuromiografia de contato dos músculos palpebrais e foi traçada a curva de recuperação do RB. Esses resultados foram comparados com controles saudáveis. Os pacientes graduaram dor e desconforto em escala visual analógica (EVA) variando de 0 a 10. **Resultado:** A idade média do grupo foi 65,2 anos com idades variando de 47 a 84 anos de idade. A média de dor foi graduada em 2,4 e o desconforto em 4,3. A área abaixo da curva (AUC) média e o índice de recuperação do RB foram avaliados comparando-se pacientes e controles com valor de $p=0,009$ e $p=0,035$ respectivamente. **Discussão:** A DE é um desafio diagnóstico e causa grande impacto na qualidade de vida dos pacientes. A maior parte da amostra de pacientes é do sexo feminino, dado alinhado com a literatura. A dor foi graduada em 2,4, valor considerado leve pela EVA. O desconforto médio relatado pelos pacientes foi de 4,3, considerado moderado pela literatura. Foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos controle e doença tanto para o índice de recuperação do RB ($p=0,035$) quanto para a AUC ($p=0,009$). Este achado revela maior excitabilidade no grupo controle, resultado inesperado, considerando que, em outros estudos, a hiperexcitabilidade ocorreu no grupo composto por pelas doenças distônicas. **Conclusão:** Quando comparados com controles saudáveis, de idade semelhante, os pacientes com DE apresentam menor excitabilidade. Dor e desconforto foram classificados como leve e moderado, tornando o exame bem tolerado.

Palavras-Chave: disfonia; distonia; piscadela; diagnóstico.

ABSTRACT

Introduction: Spasmodic dysphonia (SD) is a task-dependent dystonia triggered by phonation. The condition is characterized by irregular, uncontrollable breaks in the voice that interrupted speech flow. Currently, the diagnosis is made by identifying vocal characteristics and nonspecific findings in nasofibrolaryngoscopy. The blink reflex (BR) is a measure of the excitability of brainstem synapses recorded by the reflex recovery curve. Previous studies have already demonstrated an early recovery curve in movement disorders. Few works evaluate the BR in patients with SD. The present dissertation was carried out according to the norms of the postgraduate course at FCM/Unicamp. Two articles were presented and discussed: **Article 1:** “Applicability of the blink reflex in the diagnosis of patients with spasmodic dysphonia: Systematic review” and **Article 2:** “Evaluation of the recovery of the blink reflex in patients with spasmodic dysphonia”.

Article 01: Objective: Systematic review to answer the question: Does the assessment of the BR recovery curve have the potential to be used as a diagnostic test for patients with SD ? **Method:** Studies were searched in the MEDLINE (OVID)/ Pubmed , BVS-Bireme , Ebscohost , Scopus , Web of Science, Embase, Proquest and Google Scholar using specific descriptors and their synonyms according to Medical Subject Headings (MeSH) and Embase Subject Headings (Emtree). The systematic review was carried out in accordance with the Preferred reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysers (PRISMA) . The reference selection process was carried out by two independent evaluators using inclusion and exclusion criteria previously established by the authors. Differing opinions regarding the inclusion or exclusion of studies were submitted to the evaluation of a third independent evaluator. **Result:** 57 titles were identified in the databases and four, which met the pre-established criteria, were selected. **Discussion:** The evaluation of the BR recovery curve is established in the literature for the diagnosis of dystonic diseases of the head and neck with etiology in brainstem excitability such as blepharospasm, hemifacial spasms and lip tremors.

However, its diagnostic applicability for SD is still poorly studied in the literature. The conclusions and observations made from this review may be limited due to the small number of publications available on the subject. **Conclusion:** It cannot be concluded from the available literature whether the use of the BR recovery curve can be useful in patients with SD. **Article 02: Objective:** Experimental study. To determine the BR recovery rate in patients with SD. As a secondary objective, pain and discomfort presented by patients during the examination will be evaluated. **Method:** Ten patients diagnosed with SD were selected. These patients underwent contact electroneuromyography of the palpebral muscles and the BR recovery curve was traced. These results were compared with healthy controls. Patients graded pain and discomfort on a visual analogue scale (VAS) ranging from 0 to 10. **Result:** The mean age of the group was 65.2 years old, with ages ranging from 47 to 84 years old. Pain was graded at 2.4 and discomfort at 4.3 on average. Mean area under the curve (AUC) and BR recovery index were evaluated by comparing patients and controls with p -values=0.009 and p =0.035 respectively. **Discussion:** SD is a diagnostic challenge and has a major impact on patients' quality of life. Most of the sample of patients are female, data in line with the literature. Pain was graded at 2.4, a value considered mild by the VAS. The average discomfort reported by patients was 4.3, considered moderate by the literature. A statistically significant difference was found between the control and disease groups both for the BR recovery index (p =0.035) and for the AUC (p =0.009), showing greater excitability in the control group, an unexpected result considering previous findings of hyperexcitability for other dystonic disorders such as blepharospasm. **Conclusion:** When compared with age-matched healthy controls, patients with SD have lower excitability. Pain and discomfort were classified as mild and moderate, making the exam well tolerated.

Key words: dysphonia; dystonia; blinking; diagnosis

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
a. Disfonia Espasmódica	13
b. Reflexo de Blink	18
2. JUSTIFICATIVA	20
3. OBJETIVOS	21
a. Objetivo Geral	21
b. Objetivos Específicos.....	21
4. MÉTODOS	22
5. RESULTADOS	23
a. Artigo 01 (Revisão Sistemática)	23
b. Artigo 02	52
6. LIMITAÇÕES DO ESTUDO	78
7. PERSPECTIVAS FUTURAS.....	79
8. CONCLUSÃO GERAL	80
9. REFERÊNCIAS	81
10. APÊNDICES.....	84
11. ANEXOS.....	88

1. INTRODUÇÃO

a. Disfonia Espasmódica (DE)

A DE é um dos mais frequentes distúrbios de movimento da laringe. É desencadeada pela fonação, sendo classificada como uma distonia focal tarefa-dependente de etiologia primária, ou seja, sem lesão central em exames de neuroimagem. A idade média de incidência é de 45 anos com predileção pelo sexo feminino ^(1;4). A condição é caracterizada por quebras sonoras irregulares e incontroláveis na voz que interrompem a fluidez da fala. Isso desencadeia fonação com esforço e fadiga vocal precoce ⁽¹⁻³⁾

A DE é uma doença rara com incidência estimada na literatura americana de 1 para 100.000^(5,6). Possui três subtipos clínicos: adução, abdução e mista sendo a DE de adução responsável por 80% dos casos ⁽⁶⁾. Ela se caracteriza por quebras incontroláveis de sonoridade e fluência da fala, acompanhadas frequentemente de esforço vocal com utilização da musculatura cervical acessória. As características vocais destes pacientes se devem a espasmos irregulares das pregas vocais durante a vocalização, levando a hiperadução das mesmas ⁽⁶⁾. Já na DE de abdução, o músculo mais acometido é o cricoaritenóideo posterior, responsável pela abdução das pregas vocais. A sua contração errática e intermitente leva a quebras de sonoridade com característica soprosa de intensidade variável, resultando em momentos de sussurro durante fala encadeada. Acomete cerca de 10% dos pacientes com distonias laríngeas e sua principal característica, que a diferencia da DE de adução, é o prolongamento de consoantes surdas ⁽⁷⁾. A DE mista é responsável por menos de 1% dos casos e representa o maior desafio diagnóstico por apresentar características dos tipos de adução e abdução. A voz do indivíduo é marcada por tensão e sopro muitas vezes levando a discurso incompreensível ⁽⁸⁾.

O diagnóstico e diferenciação da DE e seus subtipos permanece sendo um desafio para otorrinolaringologistas e também para neurologistas. Atualmente o diagnóstico da doença é feito por de características clínicas, avaliação perceptivo-auditiva da voz, que revela tensão, e presença de espasmos musculares tarefa dependentes observados na nasofibrolaringoscopia ^(3;8). Hintz ⁽⁶⁾ e Ludlow ⁽³⁾ sugerem um protocolo de perguntas de triagem (Tabela 01) e guia de achados para avaliação perceptiva auditiva (Tabela 02) com o objetivo de auxiliar o examinador a diferenciar a DE de seus diagnósticos diferenciais como disфонia por tensão muscular, tremores essenciais e também de simuladores

Tabela 01 – Perguntas de Triagem para Disфонia Espasmódica

Pergunta	Esperado na DE	Não esperado na DE
1. Você faz esforço para falar?	Sim	Não
2. Algumas vezes é mais fácil e outras vezes mais difícil para falar?	Sim	Algumas vezes completamente normal
3. Há quanto tempo você tem dificuldade para falar?	>3 meses	<3 meses
4. Você consegue realizar alguma dessas tarefas normalmente?	Algumas das tarefas são menos afetadas do que a fala	Tarefa e fala igualmente afetada
• Gritar	Menos afetada	Não grita
• Chorar	Menos afetada	Anormal
• Rir	Normal	Anormal
• Sussurar	Normal	Anormal
• Cantar	Menos afetada	Mais afetado do que a fala
• Bocejar	Normal	Normal

Legenda – DE: disфонia espasmódica. Adaptado de Hintz et al. (3)

A DE de Adução tem como principal diagnóstico diferencial a disfonia por tensão muscular (DTM), condição também caracterizada por interrupções na fala. Na DTM as quebras de sonoridade acontecem de maneira aleatória e não seguem padrão de predileção por vogais ou consoantes; grito, fala e voz sussurrada também sustentam o padrão erráticos de cortes no discurso. Diferentemente, a DE de adução apresenta padrão de predileção por falhas em vogais de fonemas sonoros e tem a fala menos afetada em discurso sussurrado e em gritos ⁶⁾.

Tabela 02 – Avaliação Perceptivo-Auditiva para Disfonia Espasmódica

Pergunta	Esperado na DE	DTM
Frases adutoras repetidas	Falhas durante as vogais, >1 a cada 3 frases	Falhas em vogais e consoantes
Frases abductoras com consoantes surdas	Maior dificuldade com frases adutoras	Sintomas vocais iguais para vogais e consoantes
Grito	Pouco afetado	Fala e grito igualmente afetados
Fala estrangulada	Melhora em <i>pitch</i> elevado	Sem melhora
Vogais prolongadas por 10 segundos	Tremor pode estar presente	Sem tremor
Contagem de 1 a 10	Quebras de sonoridade em vogais e consoantes prolongadas	Sem quebras de sonoridade

Legenda – DE: disfonia espasmódica; DTM: disfonia por tensão muscular. Adaptado de Hintz et al. (3)

A nasofibrolaringoscopia é extensão do exame físico do otorrinolaringologista, porém, para os casos de DE, os achados são inespecíficos e compartilhados por diferentes desordens neurológicas da laringe. Ludlow et al ⁽³⁾ propuseram um protocolo de avaliação nasofibrolaringoscópica para estes pacientes (Anexo 01), no entanto esta avaliação tem critérios subjetivos que dependem da experiência do avaliador para sua identificação, tornando o exame pouco específico para diagnóstico definitivo ⁽⁹⁾, com achados como hiperadução com padrão de piora com maior contato das pregas vocais.

Anexo 01 - Formulário de Inventário de Atributos de Disfonia Espasmódica para Identificação e Classificação do Transtorno

Formulário de Inventário de Atributos de Disfonia Espasmódica para Identificação e Classificação do Transtorno

Por favor, verifique se um atributo está presente (✓) ou não (–) para o paciente que está sendo avaliado. A designação da categoria de sintoma predominante do paciente será baseada em quantos dos atributos são verificados para cada categoria

Disfonia Espasmódica de Adução

Item	Descrição	Assinale se presente
1	Paradas glóticas intermitentes (quebras de sonoridade) em vogais em frases sonoras	
2	Qualidade de voz estrangulada, esforçada e apertada	
3	Relato do paciente sobre esforço para falar	
4	Sintomas reduzidos durante o sussurro	
5	Estrutura normal e simetria das pregas vocais em repouso	
6	Hiperadução intermitente prega vocal ou aritenóidea	

Disfonia Espasmódica de Abdução

Item	Descrição	Assinale se presente
7	Interrupções soprosas intermitentes em consoantes surdas antes de vogais	
8	Sintomas mais evidentes durante a fala encadeada	
9	Poucos sintomas em vogais prolongadas	
10	Estrutura normal e simetria das pregas vocais em repouso	
11	Espasmo abductor intermitente das pregas vocais ou aritenóides durante a fala	

Disfonia por Tensão Muscular

Item	Descrição	Assinale se presente
12	Qualidade de voz tensa com esforço contínuo	
13	Anormalidades de qualidade de voz semelhantes em todos os tipos de sons	
14	Ausência de quebras de sonoridade	
15	Hiperfunção supraglótica contínua obscurecendo as pregas vocais durante a produção da voz	

Tremor Vocal

Item	Descrição	Assinale se presente
16	Tom regular e/ou oscilação de amplitude durante uma vogal sustentada	
17	Tremor visto por nasolaringoscopia que pode envolver vários locais (pregas vocais, faringe, língua)	
18	Oscilação laríngea durante a emissão de voz	

Outros diagnósticos

Paresia ou Paralisia de Prega Vocal	Marque esta caixa APENAS se houver paresia ou paralisia das pregas vocais	
Outros	Marque esta caixa APENAS se NENHUM outro diagnóstico estiver marcado	

Os usuários verificam os itens observados durante a fala e a nasolaringoscopia exames. Esses distúrbios com metade ou mais dos itens verificados deve ser considerado para classificação.

Adaptado de Ludlow et al ⁽³⁾

Devido a baixa incidência da doença, otorrinolaringologistas são pouco familiarizados com suas características clínicas fazendo com que muitas vezes o diagnóstico seja tardio ou presumido como psiquiátrico. São necessárias, em média, dezessete visitas a diferentes especialistas para que o diagnóstico seja feito ⁽⁹⁾. Neurologistas, apesar de bem familiarizados com distonias, enfrentam também dificuldades em identificar esses pacientes. O diagnóstico de DE ainda se apresenta desafiador e sua fisiopatologia incerta. Apesar disso, a maioria dos estudos publicados em animais direcionam seus esforços em torno do manejo e tratamento da doença ^(6,10;11).

O tratamento da DE com toxina botulínica (TB) tem se demonstrado eficaz com melhora dos parâmetros de análise acústica vocal, fluidez de fala e percepção pessoal do paciente. O tireoaritenóideo é alvo de tratamento nos casos de DE de adução, o cricoaritenóideo posterior em casos de abdução e para os casos de DE mista a escolha da musculatura a ser injetada depende do predomínio da forma (adução ou abdução), representando desafio para êxito da terapêutica ⁽⁸⁾. A TB atua pela quimiodenervação dos músculos injetados por da inibição da liberação pré-sináptica da acetilcolina na placa motora, levando ao enfraquecimento muscular parcial e transitório que culmina na redução dos eventos de espasmo ⁽¹¹⁾. Muitos estudos buscam determinar qual a dose e local ideais para aplicação. Apesar de ganhos vocais significativos com uso da toxina botulínica, a necessidade de reaplicação faz com que alguns pacientes desejem opção terapêutica mais duradoura. Essa demanda motivou novas pesquisas e estratégias cirúrgicas foram levantadas, como a tireoplastia tipo II e neuromiectomia do músculo tireoaritenóideo, onde é realizada a ressecção do feixe lateral do musculo tireoaritenóideo e realizada a neurectomia do ramo tireoaritenóideo do laríngeo inferior levando à redução dos eventos de espasmo ⁽¹²⁾.

b. Reflexo de Blink

O fechamento das pálpebras diante de um estímulo também é conhecido como reflexo de blink (RB) e em humanos o fechamento palpebral é sempre bilateral ⁽¹³⁾. Kugelberg foi o primeiro a descrever a presença de dois componentes elétricos neste reflexo: o R1 e o R2. O R1 representa o arco reflexo oligosináptico que inclui aferências trigeminais, o tronco cerebral, o núcleo motor do facial, o nervo facial propriamente dito e a musculatura periorbitária. É o componente mais precoce e ipsilateral da resposta reflexa. Apresenta estabilidade, amplitude e duração pequenas. O R2 é polissináptico em seu componente central mas compartilha aferências e eferências com o R1. Ele tem grande amplitude e duração, é ipsi e contralateral, e pode apresentar instabilidade ^(14; 15).

São emitidos estímulos de igual intensidade na musculatura periorbitária, R1 e R2, com intervalos controlados que variam de 100 a 3000 ms. O movimento palpebral é registrado e assim é traçada uma curva. ⁽¹⁴⁾

Após um estímulo, circuitos reflexos passam por um período de refratariedade, onde tem sua excitabilidade reduzida. Em pacientes normais, a curva R2 é inibida a depender do intervalo interestímulo. A inibição ocorre com intervalos de 100 a 300 ms e gradualmente se recupera com o aumento do intervalo. Condições de hiperexcitabilidade apresentam período de refratariedade menor e hipoexcitabilidade está relacionada a maior período refratário. Estudos anteriores já demonstraram recuperação precoce do componente R2 em desordens de movimento como doença de Parkinson e distonias orofaciais. Pouco trabalhos versam sobre achados do componente R2 para pacientes com disфонia espasmódica ⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

Neurologistas são pouco habituados às sutis características de distúrbios vocais. Em contrapartida, otorrinolaringologistas são pouco familiarizados com as doenças neuromusculares. Médicos generalistas e de outras especialidades são ainda mais

distantes desta prática. Assim, pacientes com doenças neurolaríngeas, em particular a disfonia espasmódica, permanecem sem diagnóstico, apesar da busca por atenção médica ⁽¹⁹⁻²²⁾.

2. JUSTIFICATIVA

A disfonia espasmódica permanece sendo um desafio diagnóstico para otorrinolaringologistas e também para neurologistas. A inexistência de critérios clínicos diagnósticos bem descritos e consolidados tornam a percepção subjetiva do avaliador a principal ferramenta disponível. Faltam sinais característicos na laringoscopia que possam auxiliar de maneira objetiva no diagnóstico

A grande frequência de disfonias psicogênicas e existência de pacientes simuladores também impõe um desafio diagnóstico importante, quando os principais critérios estão baseados nas características clínicas da voz.

A capacidade comunicativa e a qualidade de vida dos pacientes com disfonia espasmódica é fortemente impactada pela inexistência de critérios diagnósticos mais precisos, com o conseqüente atraso na instituição de tratamento.

Com essas premissas, a presente dissertação teve os objetivos descritos a seguir.

3. OBJETIVOS

a. Objetivo Geral

Avaliar o índice de recuperação do reflexo de blink em pacientes com disфонia espasmódica

b. Objetivos Específicos

1 – Proceder a revisão sistemática da literatura para avaliar a curva de recuperação do reflexo de blink como exame complementar no diagnóstico de disфонia espasmódica.

2 - Determinar o índice de recuperação do reflexo de blink em pacientes com disфонia espasmódica.

3- Graduar dor e desconforto desencadeados pela eletroneuromiografia de contato na pesquisa do reflexo de blink utilizando-se escala visual analógica.

4. MÉTODO

Esta tese é apresentada em modelo alternativo no formato de dois artigos com sua metodologia pormenorizada a seguir. O artigo 01 é uma revisão sistemática e o artigo 02 um estudo experimental.

Ressaltamos que todos os procedimentos utilizados seguiram rigorosamente os princípios científicos previamente publicados, normas técnicas e éticas previstas e necessárias para a realização dos dois estudos (anexo 02).

5. RESULTADOS

Esta dissertação foi escrita de acordo com o modelo alternativo, conforme as novas normas do curso de Pós-graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas (FCM), da Universidade Estadual de Campinas – Unicamp, desta forma, os resultados foram apresentados através de artigos científicos.

a. Artigo 01 – Revisão Sistemática

Santos ECC, Fernandes YCF, Lacerda NOS, Araujo NM, Crespo NA. *Applicability of the Blink Reflex in the diagnosis and evaluation of patients with spasmodic dysphonia: a systematic review.*

Artigo enviado para revista Brazilian Journal of Otorhinolaryngology aguardando parecer de revisores.

Brazilian Journal of Otorhinolaryngology
APPLICABILITY OF THE BLINK REFLEX IN THE DIAGNOSIS OF PATIENTS WITH
SPASMODIC DYSPHONIA: A SYSTEMATIC REVIEW
 --Manuscript Draft--

Manuscript Number:	BJORL-D-23-00070
Article Type:	Review Article
Keywords:	spasmodic dysphonia; blink reflex; laryngeal dystonia; diagnosis
Corresponding Author:	Natália Martins de Araujo Hospital Otorrinos BRAZIL
First Author:	Érica Cristina Campos e Santos
Order of Authors:	Érica Cristina Campos e Santos Yuri Costa Farago Fernandes Nayara Soares Lacerda Natália Martins de Araujo Agrício Nubiato Crespo
Abstract:	Objectives: The aim of this systematic review is to investigate whether the evaluation of the blink reflex recovery curve has the potential to be used as a diagnostic test for patients with spasmodic dysphonia. Methods: A bibliographic search of the MEDLINE (OVID)/ Pubmed, BVS-Bireme, Ebscohost, Scopus, Web of Science, Embase, Proquest and Google Scholar databases was conducted, using specific descriptors and their synonyms according to the Medical Subject Headings (MeSH) and Embase Subject Headings (Emtree). Articles were reviewed by two independent authors, in accordance with the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines and following previously established inclusion and exclusion criteria. Differing opinions about the inclusion or exclusion of the studies were submitted to the evaluation of a third independent author. The risk of bias for each of the articles was established using the Newcastle-Ottawa Scale. Results: A total of 57 titles were identified in the databases, of which 31 were duplicate articles. Of the remaining 26 articles, 15 were removed after evaluating the titles and abstracts according to the pre-established inclusion and exclusion criteria. Ultimately, 11 articles were eligible for full reading and four of these were selected. Conclusion: The currently available literature does not allow us to state that the use of the recovery curve of the R2 component of the blink reflex can be useful in patients with spasmodic dysphonia.
Suggested Reviewers:	
Opposed Reviewers:	

**Applicability of the Blink Reflex in the Diagnosis of Patients with Spasmodic
Dysphonia: A Systematic Review**

Authors' full names:

Erica Cristina Campos e Santos ^a, Natália Martins de Araújo^b, Yuri Costa Farago
Fernandes ^c, Nayara Soares Lacerda ^c, Agrício Nubiato Crespo ^c

Authors' affiliations:

- a. Graduate in Medical Sciences with emphasis in Otorhinolaryngology, UNICAMP.
Campinas, SP, Brazil.
- b. Department of Otorhinolaryngology, Hospital Otorrinós, Feira de Santana, Bahia,
Brazil.
- c. Department of Otorhinolaryngology and Head and Neck, State University of
Campinas (UNICAMP), Faculty of Medical Sciences, Campinas, São Paulo,
Brazil.

Corresponding author full contact details:

[ECCS] ericac.campos@gmail.com. Graduate in Medical Sciences with emphasis in
Otorhinolaryngology, State University of Campinas. Tessália Vieira de Camargo, 126,
Cidade Universitária Zeferino Vaz, Campinas, São Paulo, Brazil, CEP: 13083-887.
Phone:+55 19 35217523.

Conflict of Interests: The authors declare no conflicts of interest

Funding: The authors declares that there is no funding the publication of this paper.

ABSTRACT

Objective: The aim of this systematic review is to investigate whether the evaluation of the blink reflex recovery curve has the potential to be used as a diagnostic test for patients with spasmodic dysphonia. **Methods:** A bibliographic search of the MEDLINE (OVID)/ Pubmed, BVS-Bireme, Ebscohost, Scopus, Web of Science, Embase, Proquest and Google Scholar databases was conducted, using specific descriptors and their synonyms according to the Medical Subject Headings (MeSH) and Embase Subject Headings (Emtree). Articles were reviewed by two independent authors, in accordance with the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyzes (PRISMA) guidelines and following previously established inclusion and exclusion criteria. Differing opinions about the inclusion or exclusion of the studies were submitted to the evaluation of a third independent author. The risk of bias for each of the articles was established using the Newcastle-Ottawa Scale. **Results:** A total of 57 titles were identified in the databases, of which 31 were duplicate articles. Of the remaining 26 articles, 15 were removed after evaluating the titles and abstracts according to the pre-established inclusion and exclusion criteria. Ultimately, 11 articles were eligible for full reading and four of these were selected. **Conclusion:** The currently available literature does not allow us to state that the use of the recovery curve of the R2 component of the blink reflex can be useful in patients with spasmodic dysphonia.

Keywords: spasmodic dysphonia; blink reflex; laryngeal dystonia; diagnosis

INTRODUCTION

SPASMODIC DYSPHONIA (SD)

Spasmodic dysphonia (SD) is a task-dependent dystonia triggered by vocal emission. The condition is characterized by irregular and uncontrollable breaks in vocal production that interrupt speech flow. This triggers phonation with effort and early vocal fatigue⁽¹⁻³⁾. The mean age of incidence is 45 years with a predilection for females^(1;4). SD is a rare disease with an estimated incidence of 1 in 100.000 in American literature⁽⁵⁾. There are 03 subtypes of the disease: adduction spasmodic dysphonia characterized by speech breaks during vowel production; abduction spasmodic dysphonia characterized by prolonged voiceless consonants after vowels; and mixed type where there is an erratic mixture of the characteristics described above^(1; 5-7).

Currently, the diagnosis of the disease based on clinical characteristics, identification of vocal characteristics and nonspecific findings in the nasofibrolaryngoscopy (task-dependent dystonia triggered by vocal emission)⁽³⁻⁸⁾. Due to the low incidence of the disease otolaryngologists are unfamiliar with its clinical features making the diagnosis often late or presumed to be psychiatric. It takes on average seventeen visits to different specialists for the diagnosis to be reached⁽⁹⁾. Neurologists despite being well acquainted with dystonias also face difficulties in identifying these patients. The diagnosis of SD is still challenging and its pathophysiology uncertain. Most of the ongoing studies focus their efforts on the management and treatment of the disease^(4; 6-8).

The treatment of SD with botulinum toxin has been shown to be effective in improving the parameters of vocal acoustic analysis, speech fluidity and the patient's personal perception. Many studies look for the ideal dose and place for application. Despite significant vocal gains with the use of botulinum toxin, the need for reapplication

makes some patients want a longer-lasting therapeutic option. This demand motivated new research and surgical strategies were raised, such as type II thyroplasty and neuromyectomy of the thyroarytenoid muscle ⁽⁹⁾.

THE BLINK REFLEX

The blink reflex is a measure of brainstem hyperexcitability and synapses are recorded through the reflex recovery curve. Stimuli are made at controlled intervals ranging from 100 to 3000 ms (R1 and R2) in the periorbital muscles. The eyelid movement is recorded and thus the curve is traced. The stimuli are of equal intensity ⁽¹⁰⁾. In normal patients, the R2 curve is inhibited depending on the interstimulus interval. Inhibition occurs at intervals of 100 to 300 ms and gradually recovers with increasing interval. Previous studies have already demonstrated early recovery of the R2 component and various movement disorders such as Parkinson's disease and orofacial dystonias. Few studies have addressed R2 component findings for patients with spasmodic dysphonia ⁽¹¹⁻¹³⁾.

It is well known that neurologists are unfamiliar to the subtle features of voice disorders. On the other hand, otolaryngologists are unfamiliar with neuromuscular diseases. General practitioners and other specialties are even more distant from this practice. Thus, patients with neurolaryngeal diseases in particular Spasmodic Dysphonia remain undiagnosed despite seeking medical attention ⁽¹⁴⁻¹⁷⁾. In this scenario, our study proposes to answer a question: Does the evaluation of the recovery curve of the blink reflex can be useful as a diagnostic exam in patients with spasmodic dysphonia?

OBJECTIVE

This review aims to answer the question:

1 - Does the assessment of the blink reflex recovery curve have the potential to be used as a diagnostic test for patients with spasmodic dysphonia?

METHODS

RESEARCH STRATEGIES

A comprehensive bibliographic search of the MEDLINE (OVID)/ Pubmed, BVS-Bireme, Ebscohost, Scopus, Web of Science, Embase, Proquest and Google Scholar databases was conducted, using specific descriptors and their synonyms according to the Medical Subject Headings (MeSH) and Embase Subject Headings (Emtree): "spasmodic dysphonia" OR "laryngeal dystonia" OR "spastic dysphonia" and blinking OR "eyelid reflex" OR blink OR "blinking reflex" OR "eye blink" OR eyeblink OR "lid reflex" OR "nictitating reflex" OR "palpebral reflex" OR "reflex, eyelid" OR "trigemino-facial reflex". The detailed search strategy with the terms used for this study can be found in Appendix 01.

The database was searched in March 2022 considering publications from 1980 to 2022 in English, Spanish or Portuguese.

SELECTION CRITERIA

This systematic review followed the recommendations of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (Appendix 03) and was registered in the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) database under registration number CRD42022359808⁽¹⁸⁾. After the research, the abstracts and full texts of the articles were transferred to the Rayyan QCRI (<https://rayyan.qcri.org/>). The purpose of these programs was to promote greater reliability in the selection, remove all duplicate articles and proceed to the eligibility stage.

The entire search process was carried out by two independent evaluators, according to the criteria established previously by the authors and differences of opinions were settled by a third evaluator. In the first step, after searching the databases, the

duplicates were removed; subsequently, titles and abstracts were selected; finally, full manuscripts of the selected articles were read. Manual searches were performed on the references of the studies selected for the final review process (Figure 01).

The inclusion and exclusion criteria for the selection of full articles are described in chart 01.

DATA EXTRACTION

Two independent evaluators performed the extraction and analysis of the selected data from the articles, according to PRISMA recommendations ⁽¹⁸⁾. The following data were collected: publication year, nationality, type of research, population, sample size, gender, age range and conclusions were summarized.

RISK OF BIAS

The risk of bias for each of the articles was established using the Newcastle-Ottawa Scale ⁽²³⁾ (Table 01).

RESULTS

RESEARCH AND STUDIES SELECTION

A total of 57 titles were identified in the databases; of which 31 were duplicated articles. Of the remaining 26, 15 were removed after evaluation of the titles and abstracts according to pre-established inclusion and exclusion criteria (Chart 01). Finally, 11 articles were eligible for full reading and four of these were selected (Figure 01). No articles were found in the manual search of the references of the selected studies.

CHARACTERISTICS OF THE STUDIES

Characteristics of the selected studies are described in Table 03. Of the 04 selected studies, one was American, two European and one was a collaboration between American and European centers. The publications were dated from 1988 to 2008. Regarding the type of the researches, all four articles were experimental clinical diagnostic trials.

The average age assed in study group varied from 46 to 66 years and in the control groups average age was 43 years in two studies and 44 years in one study. One article did not mention average age of control group. Both genders were assed in all studies. The sample size ranged from 2 to 12 patients with SD in the selected articles. Two articles do not mention severity of symptoms in patients with SD. One article used subjective analysis (clinical perceptions) and another article bases symptom severity in vocal spectrogram analysis.

BLINK REFLEX EVALUATION DETAILS

All studies conducted blink reflex evaluation with similar method. A contacted electrode is placed on the upper eyelid and electrical stimuli are applied in two pulses (R1 and R2) on periorbital muscles. Intervals between stimuli varied between 100-200ms to 1000-10000ms in the selected studies. (Table 02)

DISCUSSION

The evaluation of the blink reflex recovery curve is well established in current literature for the diagnosis of spastic diseases of the head and neck with pathophysiology based in brainstem hyperexcitability such as blepharospasm, hemifacial spasms and lip tremors, although, its accuracy for the diagnosis of the spasmodic dysphonia remains unclear in the literature. The aim of this systematic review is to investigate whether the evaluation of the blink reflex recovery curve has the potential to be used as a diagnostic test for patients with spasmodic dysphonia. A broad search was carried out in multiple databases with a long-time interval and few studies dealing with the application of this test to patients with spastic diseases of the head and neck were found.

The first report of its applicability to SD dates from 1988 ⁽²²⁾ demonstrating good diagnostic correlation as efficient as for other diseases that have their focus on brainstem hyperexcitability. To develop this trial, thirty-one patients were evaluated and compared to a control group composed of fifteen individuals. Nevertheless, in the methodological design of this study, SD carriers were not isolated from the other diseases studied (blepharospasm, spasmodic torticollis and brachial dystonia), generating an interpretation bias of this positive result found. The severity of the symptoms presented by the patients was also quite variable and the study lacks a clear description of the clinical criteria used to classify the severity of the symptoms as mild, moderate and severe. For all thirty-one patients included, an idiopathic etiology was considered and there is no report of specific investigation or diagnostic criteria for each of the aforementioned diseases. It is assumed that control patients without comorbidities were selected, but this information is not clear in the study, only demographic data (gender and age) of this group being provided. The age and gender data of the control group are comparable to the disease group. The test application method was identical for both groups and the duration and amplitude of waves generated was evaluated from visual inspection of graph paper for recording. The results were statistically compared

considering the separate disease group, but also individually evaluating each of the neurological diagnoses. For spasmodic dysphonia, the authors only report that the groups (control and SD patients) have similar early recovery of the reflex, without describing details if this refers to the R1 component. Furthermore, the researchers do not clearly inform which statistical test was applied to obtain a p-value >0.005 .

The second group, Cohen et al., which proposed to assess the diagnostic accuracy of the blink reflex for SD, was published the following year⁽²¹⁾. Twelve patients with SD were included in this series, but half of them had another neurological diagnosis, which could lead to bias in the interpretation of the results. In these cases, with another associated diagnosis, the spasmodic dysphonia was previously manifested. The severity of the presented symptoms was objectively determined through vocal spectrograms, evaluated by two experienced and independent speech therapists, evaluating parameters such as phonation time, pitch breaks and aperiodic phonation. However, it should be noted that the study was carried out in the 1980s and the statistical methodology applied to the collected data uses the unilateral T test. It is known that this evaluation considers only one side of the Gaussian normal distribution curve, which may induce the researcher to misinterpret data and increase the number of false positives when proving the hypotheses.

Topka et al. published in 1992 a positive correlation for the diagnosis of SD and evaluation of the blink reflex recovery curve when associated with the evaluation of the perioral reflex⁽¹⁹⁾. Notwithstanding, this study reports a weak correlation between the blink reflex alone and the diagnosis of spasmodic dysphonia and proposes to evaluate the perioral reflex as a tool to increase accuracy. Eight patients with SD were considered in this sample and compared to seven healthy controls. The author used videolaryngoscopy to confirm the diagnosis for the disease, but it is known that there are no pathognomonic findings of SD in this exam, which can generate a selection bias for the cases included in the disease group. The publication suggests that the association of the two assessments improves the diagnostic accuracy of SD.

The most recent study, published in 2008 by Yaman et al., despite bringing a positive correlation between the exam and spasmodic dysphonia, did not compare with healthy controls, but with different cervicofacial dystonias. Of the 17 patients with dystonia included, only 02 had SD and both had associated blephospasm, making it impossible to interpret the result as truly positive for patients with only SD. The severity of symptoms may also play an important role in the degree of reliability of the diagnostic test, not being mentioned in two of the four available studies. None of the 4 studies mention the diagnostic criteria used for the diagnosis of SD, making it possible that not all characterized patients actually have this diagnosis ⁽²⁰⁾.

The spasmodic dysphonia has a high impact on patients' quality of life and high underdiagnoses due to the lack of objective analysis tools that allow accurate diagnosis which is currently given from clinical observation and positive therapeutic test with the use of botulinum toxin. All studies surveyed have a relatively small sample, which is explained by the low incidence and underdiagnoses of SD. Similar age groups were compared in all studies. In 03 studies patients with SD were compared to healthy controls and in 01 article the comparison was performed with patients with other orofacial spasms.

LIMITATIONS OF THE STUDY

The conclusions and observations made from this review may be limited due to the small number of available publications dealing with the topic. There may also be a bias in the selection of subjects in each study considering the subjective nature of the SD diagnosis and the absence of reports of similar diagnostic criteria among the articles surveyed. Despite this, the selected studies have an inconsistent methodology and biases that do not allow answering the question of this review. Future studies with more robust samples may demonstrate the findings of this review more consistently.

CONCLUSION

The currently available literature does not allow us to state that the use of the recovery curve of the R2 component of the blink reflex can be useful in patients with spasmodic dysphonia. There are few articles available in the literature, with moderate risk of bias for most of them, which does not allow to clearly determine whether the use of the blink reflex recovery curve would be a useful tool in the diagnosis of patients with SD.

REFERENCES

1. NAMIN, AW; CHRISTOPHER, KM; EISENBEIS, JF. Botulinum Toxin Dosing Trends in Spasmodic Dysphonia Over a 20-year Period. *Journal of Voice* 2016.
2. MURRY, T. Spasmodic Dysphonia: Let's Look at That Again. *Journal of Voice* 2014.
3. LUDLOW, CL; DOMANGUE, R; SHARMA, D; JINNAH, HA; PERIMUTTER, JS; BERKE, G; SAPIENZA, C; SMITH, ME; BLUMIN, JH; KALATA, CE; BLINDAUER, K; JOHNS, M; HAPNER, E; HARMON, A; PANIELLO, R; ADLER, CH; CRUJIDO, L; LOTT, DG; BANSBERG, SF; BARONE, N; DRULIA, T; STEBBINS, G. Consensus-Based Attributes for Identifying Patients with Spasmodic Dysphonia and Other Voice Disorders. *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery* 2018.
4. TEO, JTH; VAN DE WARRENBURG, BPC; SCHNEIDER, SA; ROTHWELL, JC; BHATIA, KP. Neurophysiological evidence for cerebellar dysfunction in primary focal dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009.
5. HINTZE, JM; LUNDLOW, CL; BANSBERG, SF; ADLER, CH; LOTT, DG. Spasmodic Dysphonia: A Review. Part 1: Pathogenic Factors. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery* 2017.
6. HINTZE, JM; LUNDLOW, CL; BANSBERG, SF; ADLER, CH; LOTT, DG. Spasmodic Dysphonia: A Review. Part 2: Characterization of Pathophysiology. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery* 2017.
7. EEKHOF, JLA; ARAMIDEH, M; BOUR, LJ; HILGEVOORD, AAJ; SPEELMAN, HD; VISSER, BWO. Blink Reflex Recovery Curves in Blepharospasm, Torticollis Spasmodica, And Hemifacial Spasm. *Muscle & Nerve* 1996.
8. VAN ESCH, BF; WEGNER, I; STEGEMAN, I; GROLMAN, W. Effect of Botulinum Toxin and Surgery among Spasmodic Dysphonia Patients: A Systematic Review. *Otolaryngology – Head and Neck Surgery* 2017.

9. ROY, N; MAZIN, A; AWAN, SN. Automated Acoustic Analysis of Task Dependency in Adductor Spasmodic Dysphonia vs. Muscle Tension Dysphonia. *The Laryngoscope* 2013
10. SCHWINGENSCHUH, P; KATSCHNIG, P; EDWARDS, MJ; TEO, JTH; KORLTPARA, LVP. The blink reflex recovery cycle differs between essential and presumed psychogenic blepharospasm. *Neurology* 2011.
11. NISTICO, R; PIRRITANO, D; SALSONE, M; VALENTINO, P; NOVELLINO, F; CONDINO, F; BONO, F; QUATTRONE, A. Blink reflex recovery cycle in patients with dystonic tremor: a cross-sectional study. *Neurology* 2012.
12. NISTICO, R; PIRRITANO, D; SALSONE, M; VALENTINO, P; NOVELLINO, F; CONDINO, F; ARABIA, G; QUATTRONE, A. Blink reflex recovery cycle in patients with essential tremor associated with resting tremor. *Neurology* 2012.
13. PAULETTI, G; BERARDELLI, A; CRUCCU, G; AGOSTINO, R; MANFREDI, M. Blink Reflex and the Masseter Inhibitory Reflex in Patients with Dystonia. *Movement Disorders*, 1993.
14. CONTE, A; DEFAZIO, G; FERRAZZANO, G; HALLETT, M; MACEROLLO, A; FABBRINI, G; BERARDELLI, A. Is increased blinking a form of blepharospasm? *Neurology* 2013.
15. CARELLA, F; CIANO, C; MUSICCO, M; SCAIOLI, V. Exteroceptive Reflexes in Dystonia: A Study of the Recovery Cycle of the R2 Component of the Blink Reflex and of the Exteroceptive Suppression of the Contracting Sternocleidomastoid Muscle in Blepharospasm and Torticollis. *Movement Disorders*, 1994.
16. CRESPO, AN; WOLF, AE; KIMAID, PA; QUAGLIATO, E; VIANA, M. Larynx electromyography: Study of the diagnostic contribution in 30 patients carrying vocal fold immobility. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2002.

17. KIMMID, PAT; CRESPO, AN; QUAGLIATO, EMAB; WOLF, A; VIANA, MA; RESENDE, LAL. Laryngeal electromyography in normal brazilian population. *Electromyogr Clin Neurophysiol*. 2004.
18. MOHER, D; LIBERATI, A; TETZLAFF, J; ALTMAN, DGP; P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*. 2009;151:264–9.
19. TOPKA, H; HALLETT, M. Perioral Reflexes in Orofacial Dyskinesia and Spasmodic Dysphonia. *Muscle & Nerve*. 1992. p1016-1022
20. YAMAN, M; SAHIN, S; KIZILTAN, ME. Blink Reflex Recovery in Central and Peripherally Originated Movement Disorders of the Cranio-cervical Area: A Comparative Study. *Electromyogr. clin. Neurophysiol*, 2008
21. COHEN, LG; LUNDLOW, CL; WARDEN, M; ESTEGUI, M; AGOSTINO, R; SEDORY, SE; HOLLOWAY, E; DAMBROSIA, J; HALLETT, M. Blink reflex excitability recovery curves in patients with spasmodic dysphonia. *Neurology* 1989; 39:572-5
22. TOLOSA, E; MONTSERRAT, L; BAYES, A. Blink Reflex Studies in Focal Dystonias: Enhanced Excitability of Brainstem Interneurons in Cranial Dystonia and Spasmodic Torticollis. *Movement Disorders*. Vol. 3, No. 10 1988.
23. WELLS, GA; SHEA, B; O'CONNEL, D; PERTERSON, J; WELCH, V; LOSOS, M; ET AL. The Ottawa Hospital Research Institute [Internet]. Ottawa: The Ottawa Hospital; The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. 2013. Available at: <http://bit.ly/2m1uUMZ>.

APPENDIX

Appendix 01 – Detailed Research Strategy

EMTREE "spasmodic dysphonia" OR "laryngeal dystonia" OR "spastic dysphonia"
TERM

EMTREE "eyelid reflex" OR Blink OR "blinking reflex" OR "eye blink" OR eyeblink
TERM OR "lid reflex" OR "nictitating reflex" OR "palpebral reflex" OR "reflex, eyelid" OR "trigemino-facial reflex"

MESH Dysphonia OR "Phonation Disorders" OR "Phonation Disorder" OR
"Spastic Dysphonia, Neurologic Adductor" OR "Neurologic Adductor
Spastic Dysphonia" OR "Hyperkinetic Dysphonia" OR "Dysphonia,
Hyperkinetic" OR "Spastic Dysphonia" OR "Dysphonia, Spastic"

MESH Blinking OR "Reflex, Orbicularis Oculi" OR "Orbicularis Oculi Reflexes" OR
"Reflexes, Orbicularis Oculi" OR "Orbicularis Oculi Reflex" OR Winking OR
"Blink Reflexes" OR "Reflexes, Blink" OR "Reflex, Blink" OR "Blink Reflex"

MESH Diagnosis OR Diagnoses OR Diagnose OR "Diagnoses and Examinations"
OR "Examinations and Diagnoses" OR "Diagnoses and Examination" OR
"Examination and Diagnoses" OR "Antemortem Diagnosis" OR
"Antemortem Diagnoses" OR "Diagnoses, Antemortem" OR "Diagnosis,
Antemortem"

SOURCE	Vocabulary of Subjects	DESCRIPTORS AND FREE TERMS USED IN THE SEARCH STRATEGY		
		1 (Terms and Synonyms Emtree)	2	3 (Terms and Synonyms Emtree)
PUBMED	MeSH - Medical Subject Headings	"spasmodic dysphonia" "laryngeal dystonia" "spastic dysphonia"	Blinking	"eyelid reflex" OR Blink OR "blinking reflex" OR "eye blink" OR eyeblink OR "lid reflex" OR "nictitating reflex" OR "palpebral reflex" OR "reflex, eyelid" OR "trigemino-facial reflex"
BVS / BIREME	DeCS	"spasmodic dysphonia" "laryngeal dystonia" "spastic dysphonia"	Blinking	"eyelid reflex" OR Blink OR "blinking reflex" OR "eye blink" OR eyeblink OR "lid reflex" OR "nictitating reflex" OR "palpebral reflex" OR "reflex, eyelid" OR "trigemino-facial reflex"

EBSCOHOST

CINAHL Titles

"spasmodic dysphonia"

"laryngeal dystonia"

Blinking

"eyelid reflex" OR Blink OR "blinking reflex"
 OR "eye blink" OR eyeblink OR "lid reflex"
 OR "nictitating reflex" OR "palpebral reflex"
 OR "reflex, eyelid" OR "trigemino-facial
 reflex"

Scopus

CINAHL Titles

"spasmodic dysphonia"

"laryngeal dystonia"

"spastic dysphonia"

Blinking

"eyelid reflex" OR Blink OR "blinking reflex"
 OR "eye blink" OR eyeblink OR "lid reflex"
 OR "nictitating reflex" OR "palpebral reflex"
 OR "reflex, eyelid" OR "trigemino-facial
 reflex"

WEB OF SCIENCE

CINAHL Titles

"spasmodic dysphonia"

"laryngeal dystonia"

"spastic dysphonia"

Blinking

"eyelid reflex" OR Blink OR "blinking reflex"
 OR "eye blink" OR eyeblink OR "lid reflex"
 OR "nictitating reflex" OR "palpebral reflex"
 OR "reflex, eyelid" OR "trigemino-facial
 reflex"

EMBASE	Emtree	"spasmodic dysphonia" "laryngeal dystonia" "spastic dysphonia"	Blinking	"eyelid reflex" OR Blink OR "blinking reflex" OR "eye blink" OR eyeblink OR "lid reflex" OR "nictitating reflex" OR "palpebral reflex" OR "reflex, eyelid" OR "trigemino-facial reflex"
Cochrane Library	MeSH - Medical Subject Headings	"spasmodic dysphonia" "laryngeal dystonia" "spastic dysphonia"	Blinking	"eyelid reflex" OR Blink OR "blinking reflex" OR "eye blink" OR eyeblink OR "lid reflex" OR "nictitating reflex" OR "palpebral reflex" OR "reflex, eyelid" OR "trigemino-facial reflex"
PROQUEST	MeSH	"spasmodic dysphonia" "laryngeal dystonia" "spastic dysphonia"	Blinking	"eyelid reflex" OR Blink OR "blinking reflex" OR "eye blink" OR eyeblink OR "lid reflex" OR "nictitating reflex" OR "palpebral reflex" OR "reflex, eyelid" OR "trigemino-facial reflex"
MEDLINE (OVID)		"spasmodic dysphonia" "laryngeal dystonia" "spastic dysphonia"	Blinking	"eyelid reflex" OR Blink OR "blinking reflex" OR "eye blink" OR eyeblink OR "lid reflex" OR "nictitating reflex" OR "palpebral reflex" OR "reflex, eyelid" OR "trigemino-facial reflex"
GOOGLE SCHOLAR		"spasmodic dysphonia" "laryngeal dystonia" "spastic dysphonia"	Blinking	"eyelid reflex" OR Blink OR "blinking reflex" OR "eye blink" OR eyeblink OR "lid reflex" OR "nictitating reflex" OR "palpebral reflex" OR "reflex, eyelid" OR "trigemino-facial reflex"

Appendix 02 – PRISMA Checklist

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	25
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	26
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	27
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	28
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	29
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	29
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	29
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	30
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	30
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	30
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	30
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	30
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	30
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	30
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	30

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	29, 30
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	29, 30
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	29, 30
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	29, 30
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	29, 30
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	29, 30
RESULTS			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	31
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	31
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	31
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	31
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	31
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	31
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	31
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	31
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	31
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	31
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	31
DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	32
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	34
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	34
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	33
OTHER INFORMATION			

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	29
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	29
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	29
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	25
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	35
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	35

TABLES and CHARTS

Chart 01 – Inclusion and Exclusion Criteria

Inclusion criteria	Exclusion criteria
Studies in adults (aged > 18 years old)	Studies in children
Approach to spasmodic dysphonia AND blink reflex	Approach to spasmodic dysphonia OR blink reflex
Articles written in portuguese, english and spanish	Case reports, editorials, comments, technical notes and non-systematic reviews
	Studies in patients with multiple neurological diagnoses

Table 01 – Risk of Bias

Articles	Escala Newcastle-Ottawa			Risk of Bias
	Selection	Comparability	Exposure	
Tolosa et al., 1988	*	**	**	5
Cohen et al., 1989	**	**	***	7
Topka et al, 1992	**	*	**	4
Yaman et al., 2008	*	*	**	5

Risk of Bias (points): Low risk - 6 to 9; Medium risk - 4 to 5; High risk - 1 to 3

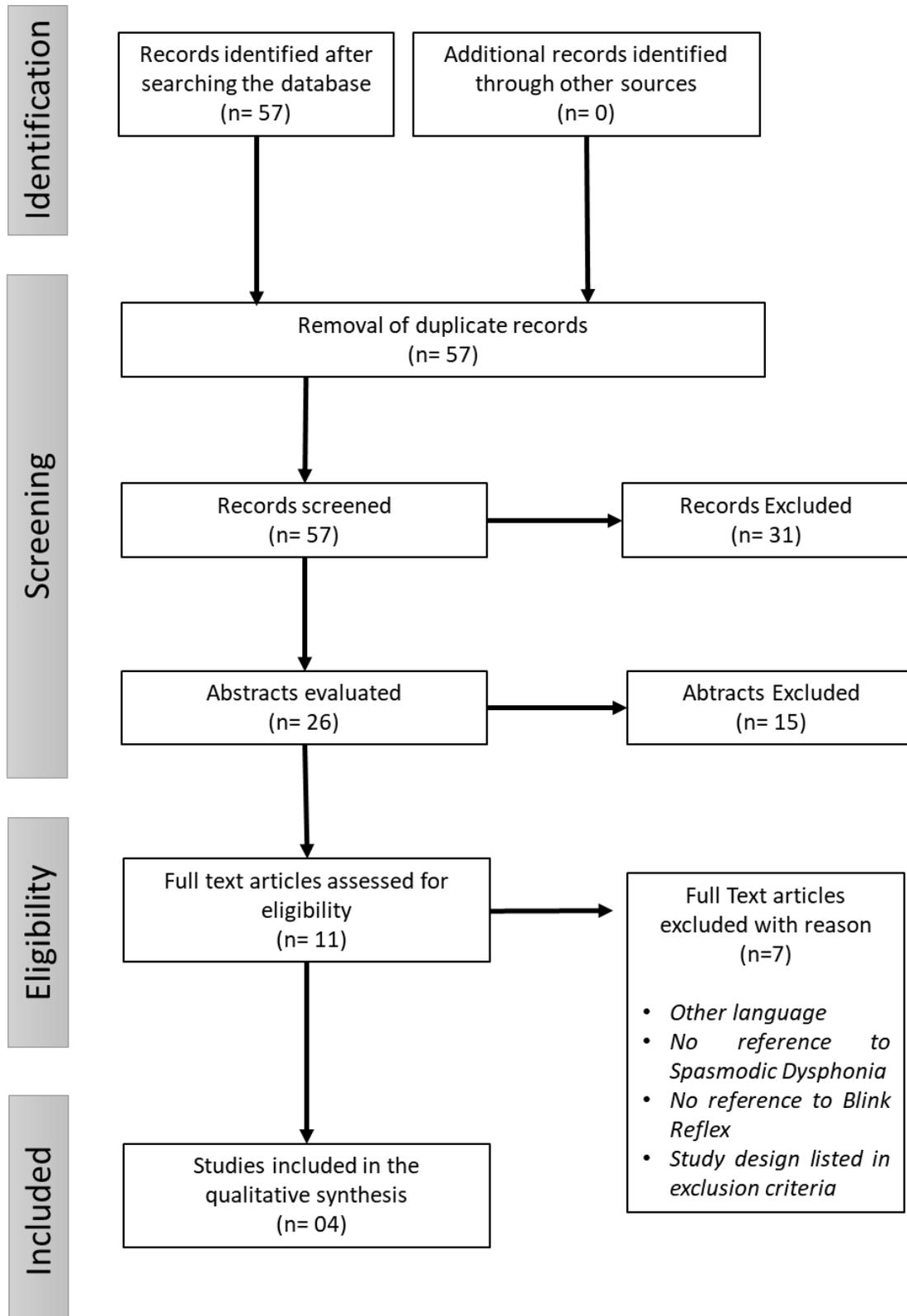
Table 02 – Characteristics and demographic data of the studies

Author, year of publication	Country/Continent	Type of research	Mean Age (years) (Patients/Control)	Sample size*	Gender	Disease Severity Assessment	R1-R2 Interval	Conclusion
Tolosa et al., 1988	Europe	Interventional	48/ NDF	02	02 F	NDF	100 to 1500 ms	There is no statistical difference for R1. Hyperexcitability in R2
Cohen et al., 1989	USA	Interventional	66/ 44	12	10F/2M	Vocal Spectrogram	150 to 10000 ms	Hyperexcitability in R2
Yaman et al., 2008	Europe	Interventional	52 /43	11	8F/3M	NDF	200 to 1000 ms	Hyperexcitability in R2 less intense when compared to other spastic diseases
Topka et al., 1992	USA + Others	Interventional	46 / 43	8	5F/3M	Subjective	100 to 1200 ms	Hyperexcitability in R2 less intense when compared to other spastic diseases

*NDF = no data found; F = Female; M = Male; * number of articles in the study*

FIGURES

Figure 01 – Selection Diagram



b. Artigo 02

Avaliação da recuperação do reflexo de blink em pacientes portadores de disfonia espasmódica. Uma ferramenta diagnóstica?

Santos ECC, Marcondes, Fernandes YCF, Semenzati GO, Guimarães G, Crespo NA.

Artigo será encaminhado para publicação

Título: Avaliação da recuperação do reflexo de blink em pacientes com de disfonia espasmódica. Uma ferramenta diagnóstica?

Erica Cristina Campos e Santos ^a, Marcondes Cavalcante França Júnior^b, Yuri Costa Farago Fernandes ^c, Graziela de Oliveira Semenzati ^c, Guilherme Côrrea Guimarães ^c, Agrício Nubiato Crespo ^c.

Afiliações:

- d. Pós-Graduação em Ciências Médicas com ênfase em Otorrinolaringologia, UNICAMP. Campinas, SP, Brasil.
- e. Departamento de Neurologia, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Faculdade de Ciências Médicas, Campinas, São Paulo, Brasil.
- f. Departamento de Otorrinolaringologia e Oftalmologia, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Faculdade de Ciências Médicas, Campinas, São Paulo, Brasil.

E-mail:

[ECCS] ericac.campos@gmail.com

[MCFJ] mcfjr@unicamp.br

[YCFF] yuri.costaf@gmail.com

[GOS] gsemenzati@gmail.com

[GCG] guilherme.correaguimaraes@gmail.com

[ANC] agriciocrespo@gmail.com

Instituição:

Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas. Campinas,
São Paulo, Brasil

Autor correspondente:

[ECCS] ericac.campos@gmail.com. Pós-Graduação em Ciências Médicas com ênfase
em Otorrinolaringologia, Universidade Estadual de Campinas. Tessália Vieira de
Camargo, 126, Cidade Universitária Zeferino Vaz, Campinas, São Paulo, Brasil, CEP:
13083-887. Telefone: +55 19 35217523.

Conflitos de interesse: Não há.

Financiamento: Não houve financiamento para publicação deste artigo.

Palavras do texto: 4.188

Palavras do resumo: 365

Palavras do abstract: 337

Número de anexos: 01

Número de tabelas: 02

Número de gráficos: 04

RESUMO

Introdução: A disfonia espasmódica (DE) é uma distonia tarefa-dependente desencadeada pela fonação. A condição é caracterizada por quebras sonoras irregulares e incontroláveis na voz que interrompem a fluidez da fala. Atualmente o diagnóstico é feito por identificação de características vocais e achados inespecíficos no exame de nasofibrolaringoscopia. O reflexo de blink (RB) é uma medida de excitabilidade das sinapses do tronco cerebral registrada pela curva de recuperação do reflexo. Estudos anteriores já demonstraram curva de recuperação precoce em distúrbios de movimento. Poucos trabalhos avaliam o RB em pacientes com DE.

Objetivo: Determinar o índice de recuperação do RB em pacientes com DE. Como objetivo secundário, serão avaliados dor e desconforto apresentados pelos pacientes para realização do exame. **Método:** Foram selecionados 10 pacientes com diagnóstico

de DE. Esses pacientes foram submetidos a eletroneuromiografia de contato dos músculos palpebrais e foi traçada a curva de recuperação do RB. Esses resultados foram comparados com controles saudáveis. Os pacientes graduaram dor e desconforto em escala visual analógica (EVA) variando de 0 a 10. **Resultado:** A idade média do grupo foi 65,2 anos com idades variando de 47 a 84 anos de idade. A média de dor foi graduada em 2,4 e o desconforto em 4,3. A área abaixo da curva (AUC) média e o índice de recuperação do RB foram avaliados comparando-se pacientes e controles com valor de $p=0,009$ e $p=0,035$ respectivamente. **Discussão:** A DE é um desafio diagnóstico e

causa grande impacto na qualidade de vida dos pacientes. A maior parte da amostra de pacientes é do sexo feminino, dado alinhado com a literatura. A dor foi graduada em 2,4, valor considerado leve pela EVA. O desconforto médio relatado pelos pacientes foi de 4,3, considerado moderado pela literatura. Foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos controle e doença tanto para o índice de recuperação do RB ($p=0,035$) quanto para a AUC ($p=0,009$). Este achado revela maior excitabilidade no grupo controle, resultado inesperado, considerando que, em outros estudos, a

hiperexcitabilidade ocorreu no grupo composto por pelas doenças distônicas.

Conclusão: Quando comparados com controles saudáveis, de idade semelhante, os pacientes com DE apresentam menor excitabilidade. Dor e desconforto foram classificados como leve e moderado, tornando o exame bem tolerado.

Palavras-Chave: disfonia espasmódica; distonia laríngea; reflexo de blink; diagnóstico.

ABSTRACT

Introduction: Spasmodic dysphonia (SD) is a task-dependent dystonia triggered by phonation. The condition is characterized by irregular, uncontrollable breaks in the voice that interrupted speech flow. Currently, the diagnosis is made by identifying vocal characteristics and nonspecific findings in nasofibrolaryngoscopy. The blink reflex (BR) is a measure of the excitability of brainstem synapses recorded by the reflex recovery curve. Previous studies have already demonstrated an early recovery curve in movement disorders. Few works evaluate the BR in patients with SD. : **Objective:** Experimental study. To determine the BR recovery rate in patients with SD. As a secondary objective, pain and discomfort presented by patients during the examination will be evaluated. **Method:** Ten patients diagnosed with SD were selected. These patients underwent contact electroneuromyography of the palpebral muscles and the BR recovery curve was traced. These results were compared with healthy controls. Patients graded pain and discomfort on a visual analogue scale (VAS) ranging from 0 to 10. **Result:** The mean age of the group was 65.2 years old, with ages ranging from 47 to 84 years old. Pain was graded at 2.4 and discomfort at 4.3 on average. Mean area under the curve (AUC) and BR recovery index were evaluated by comparing patients and controls with p -values=0.009 and p =0.035 respectively. **Discussion:** SD is a diagnostic challenge and has a major impact on patients' quality of life. Most of the sample of patients are female, data in line with the literature. Pain was graded at 2.4, a value considered mild by the VAS. The average discomfort reported by patients was 4.3, considered moderate by the literature. A statistically significant difference was found between the control and disease groups both for the BR recovery index (p =0.035) and for the AUC (p =0.009), showing greater excitability in the control group, an unexpected result considering previous findings of hyperexcitability for other dystonic disorders such as blepharospasm. **Conclusion:** When compared with age-matched healthy controls, patients with SD have lower excitability. Pain and discomfort were classified as mild and moderate, making the exam well tolerated.

Key words: spasmodic dysphonia; laryngeal dystonia; blink reflex; diagnosis.

INTRODUÇÃO

Disfonia Espasmódica

A produção vocal é uma tarefa neurológica complexa que envolve coordenação e ativação de diferentes grupos musculares com controles neurais centrais distintos e vias de condução complexas. Patologias ou disfunções de qualquer um dos componentes deste circuito podem levar a manifestações vocais ⁽¹⁾.

Distonias, de uma maneira geral, são distúrbios do movimento caracterizadas por contrações involuntárias com origem em distúrbios do processamento central. Estas distonias podem ser generalizadas, focal, multifocal e segmentar. Nas distonias focais e multifocais mais de um grupo muscular é afetado, sendo elas diferenciadas pela contiguidade ou não destes músculos afetados. A distonia focal apenas um grupo muscular é afetado ⁽²⁾. A distonia laríngea se classifica como distonia focal e pode ser desencadeada pela vocalização ou respiração.

Quando desencadeada pela emissão sonora, a distonia laríngea é chamada também de disfonia espasmódica (DE). A DE é um dos mais frequentes distúrbios de movimento da laringe, sendo classificada como uma distonia focal tarefa-dependente de etiologia primária, ou seja, sem lesão central em exames de neuroimagem. A maioria dos indivíduos acometidos são adultos do sexo feminino ⁽³⁾.

A DE possui três subtipos clínicos: adução, abdução e mista sendo a DE de adução responsável por 80% dos casos ⁽⁴⁾. Ela se caracteriza por quebras incontroláveis de sonoridade e fluência de locução comprometidas acompanhadas frequentemente de esforço vocal com utilização de musculatura cervical acessória. As características vocais destes pacientes se devem a espasmos irregulares das pregas vocais durante a vocalização, levando a hiperadução das mesmas ⁽⁴⁾. Já na DE de abdução, o músculo mais acometido é o cricoaritenóideo posterior, único músculo intrínseco da laringe responsável pela abdução das pregas vocais. A sua contração errática e intermitente leva a quebras de sonoridade com característica soprosa bastante marcante, resultando

em momentos de sussurro durante fala encadeada. Acomete cerca de 10% dos pacientes portadores de distonias laríngeas e sua principal característica, que a diferencia da DE de adução, é o prolongamento de consoantes surdas ⁽⁵⁾. A DE mista é responsável por menos de 1% dos casos e representa o maior desafio diagnóstico por apresentar características dos tipos de adução e abdução. A voz do indivíduo é marcada por tensão e sopro muitas vezes levando a discurso incompreensível ⁽⁶⁾.

O diagnóstico e diferenciação da DE e seus subtipos permanece sendo um desafio para otorrinolaringologistas e também para neurologistas. Não existem exames objetivos capazes de elucidar o diagnóstico e faltam critérios clínicos claros que permitam essa diferenciação. Seu diagnóstico baseia-se nas percepções auditivas e interpretação de achados pouco específicos presentes na nasofibrolaringoscopia. Hintz ⁽³⁾ e Ludlow ⁽⁷⁾ sugerem um protocolo de perguntas de triagem (Tabela 01) e guia de achados para avaliação perceptiva auditiva (Tabela 02) com o objetivo de auxiliar o examinador a diferenciar a DE de seus diagnósticos diferenciais como Disfonia por Tensão Muscular, tremores essenciais e também de simuladores ^(3;7).

Tabela 01 – Perguntas de Triagem para Disfonia Espasmódica

Pergunta	Esperado na DE	Não esperado na DE
Você faz esforço para falar?	Sim	Não
Algumas vezes é mais fácil e outras vezes mais difícil para falar?	Sim	Algumas vezes completamente normal
Há quanto tempo você tem dificuldade para falar?	>3 meses	<3 meses
Você consegue realizar alguma dessas tarefas normalmente?	Algumas das tarefas são menos afetadas do que a fala	Tarefa e fala igualmente afetada
• Gritar	Menos afetada	Não grita

• Chorar	Menos afetada	Anormal
• Rir	Normal	Anormal
• Sussurar	Normal	Anormal
• Cantar	Menos afetada	Mais afetado do que a fala
• Bocejar	Normal	Normal

Adaptado de Hintz et al. (3) Legenda: DE – disfonia espasmódica

A DE de Adução tem como principal diagnóstico diferencial a disfonia por tensão muscular (DTM), condição também caracterizada por interrupções na fala. Na DTM as quebras de sonoridade acontecem de maneira aleatória e não seguem padrão de predileção por vogais ou consoantes; grito, fala e voz sussurrada também sustentam o padrão erráticos de cortes no discurso. Diferentemente, a DE de Adução apresenta padrão de predileção por falhas em vogais de fonemas sonoros e tem a fala menos afetada em discurso sussurrado e em gritos ⁽⁴⁾.

Tabela 02 – Avaliação Perceptivo-Auditiva para Disfonia Espasmódica

Pergunta	Esperado na DE	DTM
Frases adutoras repetidas	Falhas durante as vogais, >1 a cada 3 frases	Falhas em vogais e consoantes
Frases abductoras com consoantes surdas	Maior dificuldade com frases adutoras	Sintomas vocais iguais para vogais e consoantes
Grito	Pouco afetado	Fala e grito igualmente afetados
Fala estrangulada	Melhora em <i>pitch</i> elevado	Sem melhora
Vogais prolongadas por 10 segundos	Tremor pode estar presente	Sem tremor
Contagem de 1 a 10	Quebras de sonoridade em vogais e consoantes prolongadas	Sem quebras de sonoridade

Legenda – DE: disfonia espasmódica; DTM: disfonia por tensão muscular. Adaptado de Hintz et al. (3)

A nasofibrolaringoscopia é uma extensão do exame físico do otorrinolaringologista porém, para os casos de DE, os achados são inespecíficos e compartilhados por diferentes desordens neurológicas da laringe. Lundlow et al ⁽⁷⁾ propuseram um protocolo de avaliação nasofibrolaringoscópica para estes pacientes

(Anexo 01), no entanto esta avaliação tem critérios subjetivos que dependem da experiência do avaliador para sua identificação tornando o exame pouco específico para diagnóstico definitivo ⁽⁸⁾, com achados como hiperadução com padrão de piora com maior contato das pregas vocais.

Anexo 01 - Formulário de Inventário de Atributos de Disfonia Espasmódica para Identificação e Classificação do Transtorno

Formulário de Inventário de Atributos de Disfonia Espasmódica para Identificação e Classificação do Transtorno

Por favor, verifique se um atributo está presente (✓) ou não (–) para o paciente que está sendo avaliado. A designação da categoria de sintoma predominante do paciente será baseada em quantos dos atributos são verificados para cada categoria

Disfonia Espasmódica de Adução

Item	Descrição	Assinale se presente
1	Paradas glóticas intermitentes (quebras de sonoridade) em vogais em frases sonoras	
2	Qualidade de voz estrangulada, esforçada e apertada	
3	Relato do paciente sobre esforço para falar	
4	Sintomas reduzidos durante o sussurro	
5	Estrutura normal e simetria das pregas vocais em repouso	
6	Hiperadução intermitente prega vocal ou aritenóidea	

Disfonia Espasmódica de Abdução

Item	Descrição	Assinale se presente
7	Interrupções soprosas intermitentes em consoantes surdas antes de vogais	
8	Sintomas mais evidentes durante a fala encadeada	
9	Poucos sintomas em vogais prolongadas	
10	Estrutura normal e simetria das pregas vocais em repouso	
11	Espasmo abdutor intermitente das pregas vocais ou aritenóides durante a fala	

Disfonia por Tensão Muscular

Item	Descrição	Assinale se presente
12	Qualidade de voz tensa com esforço contínuo	
13	Anormalidades de qualidade de voz semelhantes em todos os tipos de sons	
14	Ausência de quebras de sonoridade	
15	Hiperfunção supraglótica contínua obscurecendo as pregas vocais durante a produção da voz	

Tremor Vocal

Item	Descrição	Assinale se presente
16	Tom regular e/ou oscilação de amplitude durante uma vogal sustentada	
17	Tremor visto por nasolaringoscopia que pode envolver vários locais (pregas vocais, faringe, língua)	
18	Oscilação laringea durante a emissão de voz	

Outros diagnósticos

Paresia ou Paralisia de Prega Vocal	Marque esta caixa APENAS se houver paresia ou paralisia das pregas vocais	
Outros	Marque esta caixa APENAS se NENHUM outro diagnóstico estiver marcado	

Os usuários verificam os itens observados durante a fala e a nasolaringoscopia exames. Esses distúrbios com metade ou mais dos itens verificados deve ser considerado para classificação.

O manejo desta condição é feito com aplicação de toxina botulínica (TB) no grupo muscular laríngeo afetado. O tireoaritenóideo é alvo de tratamento nos casos de DE de adução, o cricoaritenóideo posterior em casos de abdução e para os casos de DE mista a escolha da musculatura a ser injetada depende do predomínio da forma (adução ou abdução), representando desafio no êxito da terapêutica ⁽⁶⁾. A TB atua fazendo a quimiodenervação do músculo injetados através da inibição da liberação pré-sináptica da acetilcolina na placa motora levando ao enfraquecimento muscular parcial e transitório que culmina na redução dos eventos de espasmo ⁽⁹⁾. As injeções podem ser guiadas através de nasofibrolaringoscopia com visualização do ponto de inserção da agulha ou através de ENMG, onde a ativação muscular no traçado do exame determina se o local de inserção está adequado ⁽¹⁰⁾. Como alternativa a necessidade de reaplicações de TB, a neuromiectomia parcial do músculo tireoaritenóideo foi descrita como terapêutica para a DE de adução onde é realizada a ressecção do feixe lateral do músculo tireoaritenóideo e realizada a neurectomia do ramo tireoaritenóideo do laríngeo inferior levando a redução dos eventos de espasmo ⁽¹¹⁾.

A compreensão da fisiopatologia da DE ainda hoje é limitada e poucos estudos versam sobre os circuitos neurológicos envolvidos em sua patogênese. Enquanto alguns autores relatam hiperatividade do músculo tireoaritenóideo em eletroneuromiografia (ENMG) laríngea ⁽¹²⁾, outros relatam equivalência estatística quando compactados a grupos controle de mesmo sexo e idade ⁽¹³⁾. No entanto, existe concordância na literatura que a ENMG laríngea pode ser útil na identificação da musculatura distônica principalmente nos casos de DE Mista e também para controle de efetividade terapêutica. A ENMG, no entanto, é um exame invasivo, dependente da inserção de eletrodos em musculatura laríngea levando a risco de hematomas de via aérea e edema podendo culminar em insuficiência respiratória aguda ⁽¹⁴⁾. Pacientes portadores de DE apresentam também limiares de discriminação temporal visual mais altos, um sinal indireto de prejuízo de processamento sensorial. Os indivíduos submetidos a esta avaliação necessitaram de intervalos maiores entre 2 luzes piscantes

para que as luzes aparecessem separadas de si, considerado limiar anormal quando comparados a controles saudáveis ⁽¹⁵⁾. Achados anormais no limiar de discriminação temporal estão ligados a defeitos na comunicação interneuronal no circuito entre gânglios da base, córtex somatossensorial e cerebelo ⁽¹⁶⁾. A avaliação da curva de recuperação do reflexo de blink é uma medida de excitabilidade do circuito entre o troco cerebral e núcleos da base ⁽¹⁷⁾ e poucos artigos versam sobre a sua aplicabilidade ao diagnóstico de pacientes portadores de DE.

Reflexo de Blink

O fechamento das pálpebras diante de um estímulo também é conhecido como reflexo de blink (RB) e em humanos o fechamento palpebral é sempre bilateral ⁽¹⁸⁾. Kugelberg foi o primeiro a descrever a presença de dois componentes elétricos neste reflexo, o R1 e o R2. O R1 representa o arco reflexo oligossináptico que inclui aferências trigeminais, o tronco cerebral, o nervo motor do facial, o nervo facial propriamente dito e a musculatura periorbitária. É o componente mais precoce e ipsilateral da resposta reflexa, apresenta estabilidade, pequena amplitude e duração. O R2 é polissináptico em seu componente central mas compartilha aferências e eferências com o R1. Tem grande amplitude e duração, é ipsi e contralateral, e pode apresentar instabilidade ⁽¹⁹⁾. Sua aplicabilidade clínica inclui lesões dos nervos trigêmeo e facial, e afecções do tronco cerebral ⁽¹⁸⁾.

Após um estímulo, circuitos reflexos passam por um período de refratariedade, onde tem sua excitabilidade reduzida. O tempo de recuperação desta excitabilidade pode ser avaliada através de sua curva de recuperação. Dois estímulos são aplicados em um intervalo de tempo determinado em milissegundos, o primeiro estímulo é o condicionante e o segundo é o estímulo teste. Condições de hiperexcitabilidade apresentam período de refratariedade menor e hipoexcitabilidade tem maior período refratário ⁽¹⁸⁻¹⁹⁾. O uso da curva de recuperação do reflexo de Blink já tem aplicabilidade

clínica para outras doenças distônicas da face como blefaroespasma e distonia oromandibular ⁽²⁰⁾.

OBJETIVOS

Objetivo Específico:

1 - Determinar a curva de recuperação do reflexo de blink em pacientes com diagnóstico conhecido de Disfonia Espasmódica.

Objetivos Secundários:

2 - Comparar os achados com grupo controle

3 – Graduar dor e desconforto referido pelos pacientes durante realização do exame através de Escala Visual Analógica.

MATERIAL E MÉTODOS

Seleção de Pacientes:

O estudo foi realizado no ambulatório de doenças neuromusculares e no ambulatório de neurolaringologia do Hospital de Clínicas da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp.

Os pacientes foram convidados a participar do estudo mediante a leitura e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

Foram incluídos 10 pacientes adultos com diagnóstico de disfonia espasmódica, selecionados por avaliação clínica e exame neurológico completo.

O diagnóstico é dado por achados clínicos característicos da doença e boa resposta à aplicação anterior de toxina botulínica no músculo tireoaritenóideo.

Foram excluídos aqueles que apresentam outro diagnóstico neurológico. Aqueles que apresentem contraindicação para a realização de eletroneuromiografia de contato e pacientes menores de 18 anos também foram excluídos.

Desenho do estudo

Trata-se de um estudo de corte transversal aberto, analítico e descritivo.

Eletromiografia de Contato

O traçado da curva de recuperação do reflexo de blink foi determinado através de eletromiografia de contato de acordo com protocolo descrito previamente. Eletrodos captantes foram posicionados na pálpebra superior e os estímulos elétricos serão oferecidos em dois pulsos (R1 e R2) na musculara periorbitária em intervalos de 200, 300, 500, 1000 e 3000 ms. A partir das contrações palpebrais foi traçada a curva de recuperação do reflexo de blink. A intensidade do estímulo elétrico foi aquela mínima

necessária para obter curva R2 confiável, essa intensidade tipicamente varia de 30 a 50 mV. A partir dos dados obtidos foi calculado o índice de recuperação da curva R2 e a área abaixo da curva (AUC).

Análise estatística:

Os dados foram armazenados em programa de gerenciamento de banco de dados. Foram realizadas análises transversais, incluindo comparações de médias, de frequências e estudos de correlação. Os testes estatísticos foram avaliados de acordo com a distribuição das amostras encontradas, sendo selecionado o teste de Mann Whitney tendo em vista que se trata de comparação de grupos não pareados. Valores de menor que 0,05 serão considerados significativos.

RESULTADOS

Foram avaliados dez indivíduos com disfonia espasmódica, sendo nove (90%) do sexo feminino e um indivíduo do sexo masculino. A média das idades do grupo foi 65,2 anos, com idades variando de 47 a 84 anos de idade. Todos os pacientes eram portadores de doença isolada, ou seja, não possuíam outros diagnósticos neurológicos. O grupo de controles, composto por dez indivíduos, apresentou média das idades de 62,6 anos, variando de 60 a 73 anos. Destes, sete (70%) são sexo masculino e três do sexo feminino.

Gráfico 01 –

Distribuição numérica da amostra de pacientes de acordo com o sexo

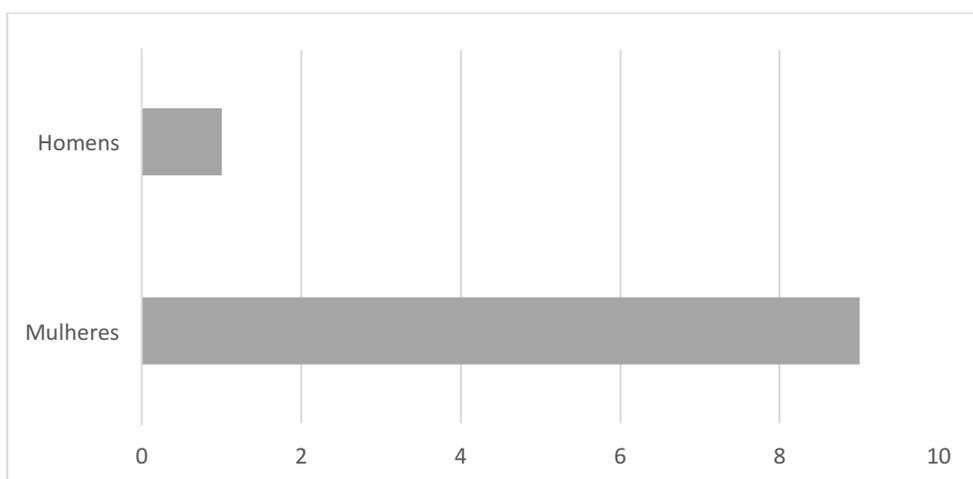
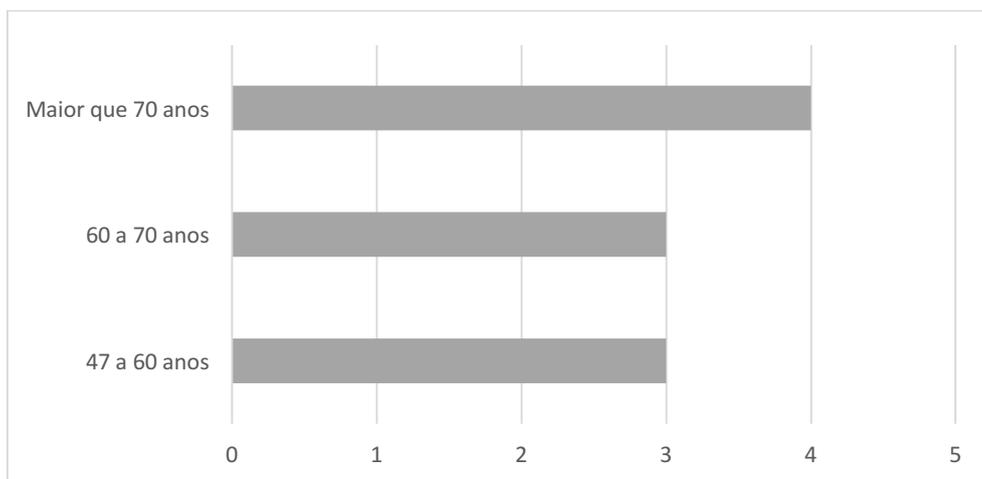


Gráfico 02 –**Distribuição numérica da amostra de pacientes de acordo com a idade**

Dor e desconforto foram graduados em escala visual analógica (EVA) imediatamente após realização do exame. Zero representava ausência de dor ou desconforto e dez dor ou desconforto intenso. Em média do índice de dor foi em 2,4, com valores variando de 0 a 10, e o desconforto 4,3 com valores variando também de 0 a 10.

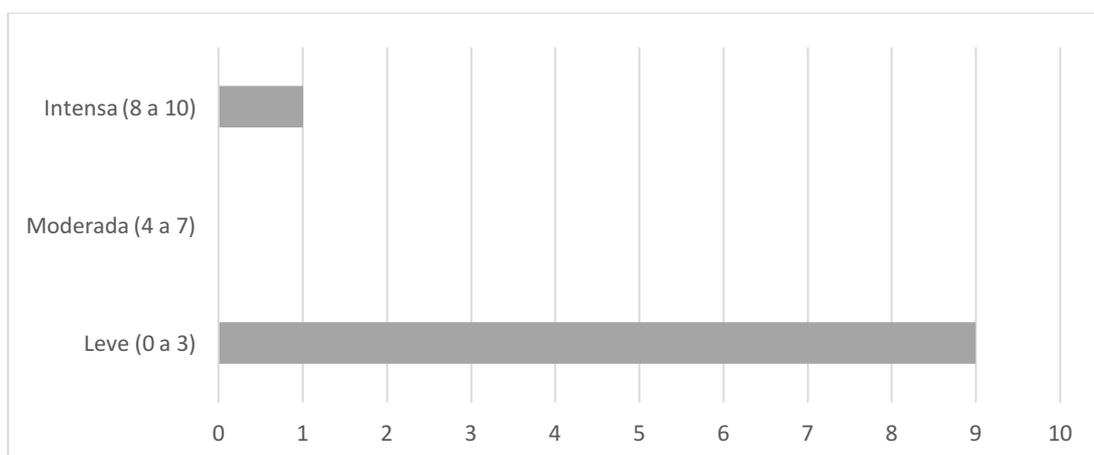
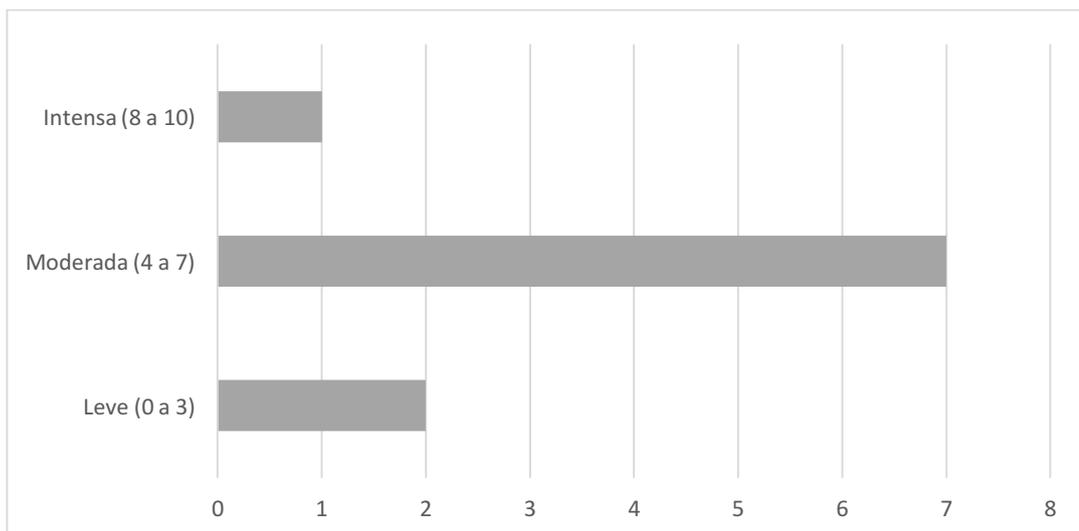
Gráfico 03 – Resultado de escala visual analógica para dor

Gráfico 04 – Resultado de escala visual analógica para desconforto

A excitabilidade do reflexo de blink foi avaliada utilizando-se três parâmetros: índice de recuperação, as curvas de recuperação e a área abaixo da curva (AUC) para pacientes e para controles. A AUC média para os pacientes com DE foi de 1,844 enquanto para os controles foi de 2,761. As amostras foram comparadas utilizando-se o teste de Mann Whitney, por se tratarem de amostras independentes e não pareadas, com valor de $p=0,009$. O índice de recuperação do reflexo também foi comparado, com valor de 0,698 para o grupo controle e 0,491 para o grupo de pacientes. Aplicando-se também o teste de Mann Whitney se chegou ao p -valor de 0,035, demonstrando maior excitabilidade nos controles quando comparados aos pacientes com DE.

DISCUSSÃO

A DE é um desafio diagnóstico e causa grande impacto na qualidade de vida dos pacientes. O diagnóstico difícil e tardio gera muitas visitas a diferentes especialistas, múltiplos exames, avaliações e grande frustração a esses pacientes⁽³⁾. O objetivo deste estudo é determinar se o reflexo de blink pode ser ferramenta diagnóstica para esses pacientes e aferir a tolerabilidade da eletroneuromiografia de contato quanto a dor e desconforto para sua obtenção.

Na amostra houve predomínio do sexo feminino, em concordância com a maior incidência da doença nessa população. O grupo de estudo apresentou média de idade de 65,2 anos no ato da realização do exame. Destes, 70% iniciaram os sintomas vocais na 5ª década de vida. Os pacientes incluídos neste estudo apresentavam DE isolada sem associação com outros diagnósticos neurológicos, eliminando possíveis vieses de seleção e de interpretação dos resultados. O grupo controle apresentou idade média de 62,5 anos, estatisticamente igual ($p=0,2$) ao grupo doença, e ausência diagnósticos neurológicos que pudessem gerar viés de seleção. O fator idade é relevante para comparação dos grupos, uma vez que, existe declínio no número de neurônios e na amplitude dos potenciais de condução principalmente a partir dos 50 anos de idade⁽³⁾.

O exame é realizado posicionando eletrodos adesivos nas pálpebras superiores do paciente para captar os eventos de contração muscular, sem a utilização de eletrodos agulha, o que o tornaria mais invasivo e desconfortável. Os pacientes foram solicitados a graduar dor e desconforto em EVA. A escala foi apresentada aos pacientes imediatamente após a realização do exame. A média do índice de dor foi graduada em 2,4, valor considerado leve pela EVA. Apenas um paciente graduou dor e desconforto com nota 10, porém esse paciente apresentava diagnóstico psiquiátrico que dificultou sua interpretação da EAV. Mesmo considerando esse resultado, o desconforto médio relatado pelos pacientes foi de 4,3, considerado moderado, demonstrando assim, boa tolerabilidade do exame e seu potencial para prática clínica⁽²¹⁾.

No que tange aos resultados dos exames, foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos controle e doença tanto para o índice de recuperação ($p=0,035$) como para a AUC ($p=0,009$), mostrando maior excitabilidade no grupo controle. Este resultado foi inesperado considerando estudos prévios de excitabilidade para outras doenças distônicas como blefaroespasma, onde observa-se hiperexcitabilidade.

Os circuitos neuronais envolvidos na fisiopatologia da DE permanecem incertos. Sabemos que a vocalização é uma tarefa neurológica complexa que envolve ativação de músculos intrínsecos e extrínsecos da laringe. Particularmente para a estabilidade da voz, se faz necessária a contração isométrica e regular do músculo tireoaritenóideo, responsável por manter a estabilidade da onda mucosa. Variações de tônus de contração deste músculo podem levar a instabilidade das emissões sonoras. Além disso, a modulação da voz depende do uso coeso e sinérgico da musculatura supraglótica innervada por ramos do nervo vago. As sinapses do circuito motor da laringe e faringe ocorrem predominantemente no núcleo ambíguo e núcleo do trato solitário, núcleos motores do nervo vago que se localizam no bulbo cerebral. No blefaroespasma existe ativação dos núcleos da base em sua patogênese⁽²²⁾ já para DE esses circuitos neuronais não estão bem determinados. As características vocais dos pacientes com DE sugerem alterações que envolvem circuitos centrais para comportamento vocal aprendido como por exemplo o córtex sensoriomotor laríngeo, sistema límbico, gânglios da base, tálamo e cerebelo podendo desta forma apresentar conexões mais complexas do que condições como o blefaroespasma, justificando os achados conflitantes de excitabilidade para essas duas doenças⁽²³⁾.

A elucidação dos circuitos neuronais envolvidos na patogênese da doença pode ser a chave para explicar o grau de excitabilidade encontrado nesta casuística.

CONCLUSÕES

1 – Foi traçada com êxito a curva de recuperação do reflexo de blink para pacientes portadores de disfonia espasmódica. Foi possível reunir uma amostra relevante de pacientes considerando que estes não possuíam outros diagnósticos neurológicos capazes de gerar vieses.

2 – Quando comparados com controles saudáveis, de idade semelhante, os pacientes portadores de DE possuem menor excitabilidade de tronco cerebral.

3- Dor e desconforto foram classificados como leves, tornando o exame bem tolerado.

REFERÊNCIAS

1. BLITZER, A; BRIN, MF; RAMING, LO. Neurologic disorders of the larynx: Movement disorders of the larynx. 2ed. New York: Thieme. 2009.
2. DE BIASE, NG; WOO, PS. Distúrbios Neurológicos da Laringe. Tratato de Otorrinolaringologia. 3ed. Rio de Janeiro: Elsevier. 2018.
3. HINTZE, JM; LUNDLOW, CL; BANSBERG, SF; ADLER, CH; LOTT, DG. Spasmodic Dysphonia: A Review. Part 1: Pathogenic Factors. Otolaryngology - Head and Neck Surgery 2017.
4. HINTZE, JM; LUNDLOW, CL; BANSBERG, SF; ADLER, CH; LOTT, DG. Spasmodic Dysphonia: A Review. Part 2: Characterization of Pathophysiology. Otolaryngology - Head and Neck Surgery 2017.
5. DRESSLER, D; ABID SABERI , F; ROSALES, RL. Botulinium toxin therapy of dystonia. J Neural Transm. 2020.
6. HYODO, M; HISA, Y; NISHIZAWA, N; NORIKO, N; KOICHI, O; OSAMU, S; ET AL. The prevalence and clinical features os spasmodic dysphonia: a review of epidemiological surveys conducted in Japan. Auris Nasus Larynx. 2020
7. LUDLOW, CL; DOMANGUE, R; SHARMA, D; JINNAH, HA; PERIMUTTER, JS; BERKE, G; SAPIENZA, C; SMITH, ME; BLUMIN, JH; KALATA, CE; BLINDAUER, K; JOHNS, M; HAPNER, E; HARMON, A; PANIELLO, R; ADLER, CH; CRUJIDO, L; LOTT, DG; BANSBERG, SF; BARONE, N; DRULIA, T; STEBBINS, G. Consensus-Based Attributes for Identifying Patients with Spasmodic Dysphonia and Other Voice Disorders. JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery 2018.
8. DE BIASE, NG; LORENZON, P; LEBL, M; GIELOW, I; MADAZIO, G; MORAES, M. Distonia Laríngea de Adução: Proposta e avaliação de protocolo de nasofibrolaringoscopia. Rev Bras Otorrinolaringologia. 2016
9. VAN ESCH, BF; WEGNER, I; STEGEMAN, I; GROLMAN, W. Effect of Botulinum

- Toxin and Surgery among Spasmodic Dysphonia Patients: A Systematic Review. *Otolaryngology – Head and Neck Surgery* 2017.
10. MCGAREY JR, PO; BLAKE-SIMPSON, C; DANIERO, JJ. Practice patterns and barriers in botulinum toxin injections for the treatment of voice disorders. *J Voice*. 2022
 11. TSUJI, DH; TAKAHASHI, MT; IMAMURA, R; HACHIYA, A; SENNES, LU. Endoscopic laser thyroarytenoid myoneurectomy in patients with adductor spasmodic dysphonia: A pilot study on long-term outcome on voice quality. *J Voice*. 2012.
 12. YANG, Q; XU, W; LI, Y; CHENG, L. Value of laryngeal electromyography in spasmodic dysphonia diagnosis and therapy. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2015
 13. VAN PELT, F; LUDLOW, CL; SMITH, PJ. Comparison of muscle activation patterns in adductor and abductor spasmodic dysphonia. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1994.
 14. BLITZER A, CRUMLEY RL, DAILEY SH, ET AL. Recommendations of the Neurolaryngology Study Group on laryngeal electromyography. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009
 15. TERMSARASAB P, RAMDHANI RA, BATTISTELLA G, ET AL. Neural correlates of abnormal sensory discrimination in laryngeal dystonia. *Neuroimage Clin*. 2016
 16. A. CONTE, E.M. MCGOVERN, S. NARASIMHAM, ET AL., Temporal discrimination: mechanisms and relevance to adult-onset dystonia, *Front. Neurol*. 2017.
 17. E. ANTELM, F. DI STASIO, L. ROCCHI, ET AL., Impaired eye blink classical conditioning distinguishes dystonic patients with and without tremor, *Park. Relat. Disord*. 2016.
 18. ESTEBAN A. A neurophysiological approach to brainstem reflexes. *Blink Reflex*

- Neurophysiol Clin 1999.
19. KUGELBERG E. Facial reflexes. Brain. 1952.
 20. EEKHOF, JLA; ARAMIDEH, M; BOUR, LJ; HILGEVOORD, AAJ; SPEELMAN, HD; VISSER, BWO. Blink Reflex Recovery Curves in Blepharospasm, Torticollis Spasmodica, And Hemifacial Spasm. Muscle & Nerve 1996
 21. BOTTEGA, F.H.; FONTANA, R.T. A dor como quinto sinal vital: utilização da escala de avaliação por enfermeiros de um hospital geral. Texto Contexto Enferm, Florianópolis, v. 19, n.2, p. 283-90, 2010
 22. ESMAELI-GUTSTEIN B, NAHMIAS C, THOMPSON M, KAZDAN M, HARVEY J. Positron emission tomography in patients with benign essential blepharospasm. Ophthal Plast Reconstr Surg. 1999
 23. BAKER RS, ANDERSEN AH, MORECRAFT RJ, SMITH CD. A functional magnetic resonance imaging study in patients with benign essential blepharospasm. J Neuroophthalmol. 2003.

ANEXOS

Anexo 01 - Formulário de Inventário de Atributos de Disfonia Espasmódica para Identificação e Classificação do Transtorno

Formulário de Inventário de Atributos de Disfonia Espasmódica para Identificação e Classificação do Transtorno

Por favor, verifique se um atributo está presente (✓) ou não (–) para o paciente que está sendo avaliado. A designação da categoria de sintoma predominante do paciente será baseada em quantos dos atributos são verificados para cada categoria

Disfonia Espasmódica de Adução

Item	Descrição	Assinale se presente
1	Paradas glóticas intermitentes (quebras de sonoridade) em vogais em frases sonoras	
2	Qualidade de voz estrangulada, esforçada e apertada	
3	Relato do paciente sobre esforço para falar	
4	Sintomas reduzidos durante o sussurro	
5	Estrutura normal e simetria das pregas vocais em repouso	
6	Hiperadução intermitente prega vocal ou aritenóidea	

Disfonia Espasmódica de Abdução

Item	Descrição	Assinale se presente
7	Interrupções soprosas intermitentes em consoantes surdas antes de vogais	
8	Sintomas mais evidentes durante a fala encadeada	
9	Poucos sintomas em vogais prolongadas	
10	Estrutura normal e simetria das pregas vocais em repouso	
11	Espasmo abductor intermitente das pregas vocais ou aritenóides durante a fala	

Disfonia por Tensão Muscular

Item	Descrição	Assinale se presente
12	Qualidade de voz tensa com esforço contínuo	
13	Anormalidades de qualidade de voz semelhantes em todos os tipos de sons	
14	Ausência de quebras de sonoridade	
15	Hiperfunção supraglótica contínua obscurecendo as pregas vocais durante a produção da voz	

Tremor Vocal

Item	Descrição	Assinale se presente
16	Tom regular e/ou oscilação de amplitude durante uma vogal sustentada	
17	Tremor visto por nasolaringoscopia que pode envolver vários locais (pregas vocais, faringe, língua)	
18	Oscilação laríngea durante a emissão de voz	

Outros diagnósticos

Paresia ou Paralisia de Prega Vocal	Marque esta caixa APENAS se houver paresia ou paralisia das pregas vocais	
Outros	Marque esta caixa APENAS se NENHUM outro diagnóstico estiver marcado	

Os usuários verificam os itens observados durante a fala e a nasolaringoscopia exames. Esses distúrbios com metade ou mais dos itens verificados deve ser considerado para classificação.

6. LIMITAÇÕES DO ESTUDO

A disфонia espasmódica é doença rara e subdiagnosticada. Esta condição determina que os trabalhos publicados tenham grupos amostrais pequenos e, com frequência em associação com outras doenças neurológicas.

Estudos sobre fisiopatologia e métodos diagnósticos são raros. A atenção da maioria dos trabalhos publicados converge para métodos de tratamento. O desconhecimento sobre as vias neuronais envolvidas na patogênese da DE impõe dificuldades adicionais à compreensão dos resultados alcançados.

7. PERSPECTIVAS FUTURAS

Questionamentos permanecem não elucidados acerca da disfonia espasmódica, principalmente sobre seu mecanismo fisiopatológico. Estudos futuros devem buscar esclarecer os circuitos neuronais envolvidos na patogênese da doença.

8. CONCLUSÃO GERAL

a. A curva de recuperação do reflexo de blink é um exame bem tolerado e talvez possa ser utilizada como ferramenta diagnóstica para pacientes portadores de disfonia espasmódica.

b. 1 – A literatura disponível atualmente não permite afirmar que a utilização da curva de recuperação do componente R2 do reflexo de blink pode ser útil em pacientes com disfonia espasmódica. Existem poucos artigos disponíveis na literatura, com moderado risco de viés para a maioria deles, o que não permite definir com clareza se o uso da curva de recuperação do reflexo do piscar seria uma ferramenta útil no diagnóstico de pacientes com DE.

2 – Foi traçada com êxito a curva de recuperação do reflexo de blink para pacientes portadores de disfonia espasmódica. Foi possível reunir uma amostra relevante de pacientes considerando que estes não possuíam outros diagnósticos neurológicos capazes de gerar vieses.

3 - Dor e desconforto foram classificados como leves, tornando o exame bem tolerado.

9. REFERÊNCIAS

1. NAMIN, AW; CHRISTOPHER, KM; EISENBEIS, JF. Botulinum Toxin Dosing Trends in Spasmodic Dysphonia Over a 20-year Period. *Journal of Voice* 2016.
2. MURRY, T. Spasmodic Dysphonia: Let's Look at That Again. *Journal of Voice* 2014.
3. LUDLOW, CL; DOMANGUE, R; SHARMA, D; JINNAH, HA; PERIMUTTER, JS; BERKE, G; SAPIENZA, C; SMITH, ME; BLUMIN, JH; KALATA, CE; BLINDAUER, K; JOHNS, M; HAPNER, E; HARMON, A; PANIELLO, R; ADLER, CH; CRUJIDO, L; LOTT, DG; BANSBERG, SF; BARONE, N; DRULIA, T; STEBBINS, G. Consensus-Based Attributes for Identifying Patients with Spasmodic Dysphonia and Other Voice Disorders. *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery* 2018.
4. TEO, JTH; VAN DE WARRENBURG, BPC; SCHNEIDER, SA; ROTHWELL, JC; BHATIA, KP. Neurophysiological evidence for cerebellar dysfunction in primary focal dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009.
5. HINTZE, JM; LUNDLOW, CL; BANSBERG, SF; ADLER, CH; LOTT, DG. Spasmodic Dysphonia: A Review. Part 1: Pathogenic Factors. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery* 2017.
6. HINTZE, JM; LUNDLOW, CL; BANSBERG, SF; ADLER, CH; LOTT, DG. Spasmodic Dysphonia: A Review. Part 2: Characterization of Pathophysiology. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery* 2017.
7. DRESSLER, D; ABID SABERI, F; ROSALES, RL. Botulinum toxin therapy of dystonia. *J Neural Transm.* 2020.
8. HYODO, M; HISA, Y; NISHIZAWA, N; NORIKO, N; KOICHI, O; OSAMU, S; ET AL. The prevalence and clinical features of spasmodic dysphonia: a review of epidemiological surveys conducted in Japan. *Auris Nasus Larynx.* 2020
9. DE BIASE, NG; LORENZON, P; LEBL, M; GIELOW, I; MADAZIO, G; MORAES,

- M. Distonia Laríngea de Adução: Proposta e avaliação de protocolo de nasofibrolaringoscopia. Rev Bras Otorrinolaringologia. 2016
10. TEO, JTH; VAN DE WARRENBURG, BPC; SCHNEIDER, SA; ROTHWELL, JC; BHATIA, KP. Neurophysiological evidence for cerebellar dysfunction in primary focal dystonia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009.
 11. VAN ESCH, BF; WEGNER, I; STEGEMAN, I; GROLMAN, W. Effect of Botulinum Toxin and Surgery among Spasmodic Dysphonia Patients: A Systematic Review. Otolaryngology – Head and Neck Surgery 2017.
 12. TSUJI, DH; TAKAHASHI, MT; IMAMURA, R; HACHIYA, A; SENNES, LU. Endoscopic laser thyroarytenoid myoneurectomy in patients with adductor spasmodic dysphonia: A pilot study on long-term outcome on voice quality. J Voice. 2012.
 13. ESTEBAN A. A neurophysiological approach to brainstem reflexes. Blink Reflex Neurophysiol Clin 1999.
 14. SCHWINGENSCHUH, P; KATSCHNIG, P; EDWARDS, MJ; TEO, JTH; KORLTPARA, LVP. The blink reflex recovery cycle differs between essential and presumed psychogenic blepharospasm. Neurology 2011.
 15. KUGELBERG E. Facial reflexes. Brain. 1952.
 16. NISTICO, R; PIRRITANO, D; SALSONE, M; VALENTINO, P; NOVELLINO, F; CONDINO, F; BONO, F; QUATTRONE, A. Blink reflex recovery cycle in patients with dystonic tremor: a cross-sectional study. Neurology 2012.
 17. NISTICO, R; PIRRITANO, D; SALSONE, M; VALENTINO, P; NOVELLINO, F; CONDINO, F; ARABIA, G; QUATTRONE, A. Blink reflex recovery cycle in patients with essential tremor associated with resting tremor. Neurology 2012.
 18. PAULETTI, G; BERARDELLI, A; CRUCCU, G; AGOSTINO, R; MANFREDI, M. Blink Reflex and the Masseter Inhibitory Reflex in Patients with Dystonia. Movement Disorders, 1993.

19. CONTE, A; DEFAZIO, G; FERRAZZANO, G; HALLETT, M; MACEROLLO, A; FABBRINI, G; BERARDELLI, A. Is increased blinking a form of blepharospasm? *Neurology* 2013.
20. CARELLA, F; CIANO, C; MUSICCO, M; SCAIOLI, V. Exteroceptive Reflexes in Dystonia: A Study of the Recovery Cycle of the R2 Component of the Blink Reflex and of the Exteroceptive Suppression of the Contracting Sternocleidomastoid Muscle in Blepharospasm and Torticollis. *Movement Disorders*, 1994.
21. CRESPO, AN; WOLF, AE; KIMMID, PA; QUAGLIATO, E; VIANA, M. Larynx electromiography: Study of the diagnostic contribution in 30 patients carrying vocal fold immobility. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2002.
22. KIMMID, PAT; CRESPO, AN; QUAGLIATO, EMAB; WOLF, A; VIANA, MA; RESENDE, LAL. Laryngeal electromiography in normal brazilian population. *Electromyogr Clin Neurophysiol.* 2004.

10. APÊNDICE

Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

AVALIAÇÃO DA RECUPERAÇÃO DO REFLEXO DE BLINK EM PACIENTES PORTADORES DE DISFONIA ESPASMÓDICA

Pesquisadores responsáveis: Erica Cristina Campos e Santos, Agrício Nubiato Crespo

Você está sendo convidado a participar como voluntário de uma pesquisa que envolve pacientes com Disfonia Espasmódica (DE). Este documento, chamado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, visa assegurar seus direitos como participante e é elaborado em duas vias, uma que deverá ficar com você e outra com o pesquisador. Por favor, leia com atenção e calma, aproveitando para esclarecer suas dúvidas. Se houver perguntas antes ou mesmo depois de assiná-lo, você poderá esclarecê-las com o pesquisador. Se preferir, pode levar este Termo para casa e consultar seus familiares ou outras pessoas antes de decidir participar. Se você não quiser participar ou retirar sua autorização, a qualquer momento, não haverá nenhum tipo de penalização ou prejuízo. Justificativa e objetivos: A Disfonia Espasmódica (DE) é uma doença cujo diagnóstico depende de dados clínicos e nasofibrolaringoscopia. Há grande variação na apresentação clínica da doença entre os pacientes e muitos casos não podem ser adequadamente avaliados ainda numa fase inicial. O objetivo dessa pesquisa é avaliar o valor clínico da neurofisiologia para entender melhor a doença, possibilitando o diagnóstico mais adequado e mais precoce.

Procedimentos: Participando do estudo você está sendo convidado a:

1. Ser submetido a avaliação clínica otorrinolaringológica: os médicos responsáveis farão o exame clínico otorrinolaringológico e perguntarão algumas questões relativas a seu estado de saúde.
2. Ser submetido a eletromiografia de contato dos músculos palpebrais: você estará ainda deitado e será aplicado um eletrodo adesivo na pele (em local próximo ao olho). O exame durará aproximadamente 10 minutos e será realizado uma única vez.

Rúbrica do Participante:

Rúbrica do Pesquisador:

Desconfortos e riscos:

Eletroniografia de Contato: O desconforto que pode ocorrer é emissão do estímulo elétrico, entretanto a dor é leve, não sendo necessária anestesia local. Não são utilizadas agulhas no exame, apenas um eletrodo adesivo é aplicado na pele. Caso os participantes portadores de marcapasso ou outro dispositivo elétrico implantado não podem participar da pesquisa.

Benefícios: Sua participação nessa pesquisa não lhe dará nenhum benefício direto e o seu diagnóstico e tratamento provavelmente não serão modificados. Os resultados desse estudo podem, em longo prazo, oferecer vantagens para os indivíduos com a mesma doença, tornando possível o diagnóstico mais precoce e um cuidado clínico mais adequado.

Ressarcimento: Não haverá ressarcimento com despesas de transporte, visto que os procedimentos serão realizados no dia de sua consulta médica ou em dias de execução de exames no HC-UNICAMP. A Resolução 466/12 (item IV.3) define que os participantes da pesquisa que vierem a sofrer qualquer tipo de dano resultante de sua participação na pesquisa, previsto ou não no TCLE, têm direito à indenização, por parte do pesquisador, patrocinador e das instituições envolvidas.

Acompanhamento e assistência: Se você está sendo convidado a participar desta pesquisa é porque já realiza acompanhamento otorrinolaringológico neste hospital. Seu acompanhamento será mantido tanto durante como após o estudo. Caso você apresente algum novo sintoma ou tiver alguma dúvida em relação ao estudo ou em relação ao seu tratamento, poderá comparecer ao ambulatório de otorrinolaringologia em qualquer segunda-feira durante o período da tarde. Caso necessite ser avaliado antes disto, você deverá entrar em contato com um dos médicos da equipe por e-mail ou telefone. Alternativamente, poderá comparecer ao Pronto Socorro do Hospital da Unicamp a qualquer horário, onde será avaliado por médico otorrinolaringologista.

Contato: Caso queira pedir informações adicionais relativas ao estudo a qualquer momento, a Dra. Erica Cristina Campos e Santos estará disponível para responder suas questões e preocupações pelos telefones (19) 3521-7165/ 3521-7524, por e-mail: ericac.campos@gmail.com, ou pessoalmente no Hospital de Clínicas da UNICAMP no setor de Ambulatório de Otorrinolaringologia (2o andar do HC/UNICAMP).

Rúbrica do Participante:

Rúbrica do Pesquisador:

O Hospital está localizado na Rua Vital Brasil, 251, Cidade Universitária, Campinas-SP; CEP 13083-888. Em caso de denúncias ou reclamações sobre sua participação e sobre questões éticas do estudo,

você pode entrar em contato com a secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UNICAMP das 08:30 h às 11:30 h e das 13:00 h as 17:00 h na Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126; CEP 13083-887 Campinas – SP; telefone (19) 3521- 8936; fax (19) 3521- 7187; e-mail: cep@fcm.unicamp.br

Recusa ou descontinuação da participação: SUA PARTICIPAÇÃO É VOLUNTÁRIA E A RECUSA DE PARTICIPAÇÃO OU RETIRADA DO SEU CONSENTIMENTO INTERROMPENDO A SUA PARTICIPAÇÃO NO ESTUDO PODEM SER FEITOS A QUALQUER MOMENTO, SEM COMPROMETER OS CUIDADOS MÉDICOS ATUAIS OU FUTURAMENTE RECEBIDOS NO HC- UNICAMP.

Sigilo e privacidade: Todas as informações médicas decorrentes desse projeto de pesquisa farão parte do seu prontuário médico e serão submetidos aos regulamentos do HC- UNICAMP referentes ao sigilo da informação médica. Se os resultados ou informações fornecidas forem utilizados para fins de publicação científica, nenhum nome será utilizado.

Consentimento livre e esclarecido: Após ter recebido esclarecimentos sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que esta possa acarretar, aceito participar:

Nome do (a) participante: _____

(Assinatura do Participante) Data:

Responsabilidade do Pesquisador: Asseguro ter cumprido as exigências da resolução 466/2012 CNS/MS e complementares na elaboração do protocolo e na obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Asseguro, também, ter explicado e fornecido uma via deste documento ao participante. Informo que o estudo foi aprovado pelo CEP perante o qual o projeto foi apresentado.

Rúbrica do Participante:

Rúbrica do Pesquisador:

Comprometo-me a utilizar o material e os dados obtidos nesta pesquisa exclusivamente para as finalidades previstas neste documento ou conforme o consentimento dado pelo participante.

Erica Cristina Campos e Santos

E-mail: ericac.campos@gmail.com Tel.: (19) 3521- 7165 / 3521-7524 Hospital das Clínicas da Unicamp - Departamento de Otorrinolaringologia - Rua: Zeferino Vaz, 251
Cidade Universitária "Zeferino Vaz" - Campinas - SP – Brasil. CEP: 13083-888

Data:

11. ANEXOS

11.1 - Formulário de Inventário de Atributos de Disfonia Espasmódica para Identificação e Classificação do Transtorno

Formulário de Inventário de Atributos de Disfonia Espasmódica para Identificação e Classificação do Transtorno

Por favor, verifique se um atributo está presente (✓) ou não (–) para o paciente que está sendo avaliado. A designação da categoria de sintoma predominante do paciente será baseada em quantos dos atributos são verificados para cada categoria

Disfonia Espasmódica de Adução

Item	Descrição	Assinale se presente
1	Paradas glóticas intermitentes (quebras de sonoridade) em vogais em frases sonoras	
2	Qualidade de voz estrangulada, esforçada e apertada	
3	Relato do paciente sobre esforço para falar	
4	Sintomas reduzidos durante o sussurro	
5	Estrutura normal e simetria das pregas vocais em repouso	
6	Hiperadução intermitente prega vocal ou aritenóidea	

Disfonia Espasmódica de Abdução

Item	Descrição	Assinale se presente
7	Interrupções soprosas intermitentes em consoantes surdas antes de vogais	
8	Sintomas mais evidentes durante a fala encadeada	
9	Poucos sintomas em vogais prolongadas	
10	Estrutura normal e simetria das pregas vocais em repouso	
11	Espasmo abductor intermitente das pregas vocais ou aritenóides durante a fala	

Disfonia por Tensão Muscular

Item	Descrição	Assinale se presente
12	Qualidade de voz tensa com esforço contínuo	
13	Anormalidades de qualidade de voz semelhantes em todos os tipos de sons	
14	Ausência de quebras de sonoridade	
15	Hiperfunção supraglótica contínua obscurecendo as pregas vocais durante a produção da voz	

Tremor Vocal

Item	Descrição	Assinale se presente
16	Tom regular e/ou oscilação de amplitude durante uma vogal sustentada	
17	Tremor visto por nasolaringoscopia que pode envolver vários locais (pregas vocais, faringe, língua)	
18	Oscilação laríngea durante a emissão de voz	

Outros diagnósticos

Paresia ou Paralisia de Prega Vocal	Marque esta caixa APENAS se houver paresia ou paralisia das pregas vocais	
Outros	Marque esta caixa APENAS se NENHUM outro diagnóstico estiver marcado	

Os usuários verificam os itens observados durante a fala e a nasolaringoscopia exames. Esses distúrbios com metade ou mais dos itens verificados deve ser considerado para classificação.

11.2 – Aprovação Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DA RECUPERAÇÃO DO REFLEXO DE BLINK EM PACIENTES PORTADORES DE DISFONIA ESPASMÓDICA

Pesquisador: ERICA CRISTINA CAMPOS E SANTOS

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 06795318.0.0000.5404

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas - UNICAMP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.333.282

Apresentação do Projeto:

RESUMO

Introdução: Pacientes com disfonia espasmódica seguem subdiagnosticados e são necessárias em média dezessete visitas ao otorrinolaringologista para diagnóstico. O diagnóstico atualmente é baseado na experiência clínica e achados inespecíficos em exame endoscópico (nasofibrolaringoscopia). Faltam testes objetivos que auxiliem o diagnóstico. A curva de recuperação do Reflexo de Blink é ferramenta usada para diagnóstico de espasmos orofaciais, como blefaroespasma e espasmo de rima labial, e é ferramenta com boa aplicabilidade clínica.

Objetivo: Este estudo tem como objetivo determinar o tempo de recuperação do reflexo de Blink em pacientes com disfonia espasmódica. Como objetivo secundário será avaliada dor e desconforto apresentados pelos pacientes para realização do exame.

Método: Serão selecionados 10 pacientes com diagnóstico de disfonia espasmódica com resposta a aplicações anteriores de toxina botulínica. Esses pacientes serão submetidos a eletroneuromiografia de contato dos músculos palpebrais e será traçada a curva de recuperação do Reflexo de Blink. Esses resultados serão comparados com controles e comparados com outras distonias orofaciais. Os pacientes graduarão dor e desconforto em Escala Visual Analógica variando de 0 a 10, onde 0 significa ausência de dor ou desconforto e 10 significa dor ou desconforto intenso durante o exame de eletroneuromiografia.

. INTRODUÇÃO

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.333.282

A disfonia espasmódica (DE) é uma distonia tarefa-dependente desencadeada pela sonorização. A condição é caracterizada por quebras irregulares e incontroláveis na produção vocal que interrompem a fluidez da fala. Isso desencadeia fonação com esforço e fadiga vocal precoce. A idade média de incidência é de 45 anos com predileção pelo sexo feminino.

A DE é uma doença rara com incidência estimada em literatura americana de 1 para 100.000. Existem 03 subtipos da doença: disfonia espasmódica de adução, caracterizada por quebras na fala durante produção de vogais; disfonia espasmódica de abdução, caracterizada por consoantes surdas prolongadas após vogais; e mista, onde há mistura errada das características descritas anteriormente.

Atualmente o diagnóstico da doença se dá através de características clínicas, identificação de características vocais e achados inespecíficos no exame de nasofibrolaringoscopia. Devido a baixa incidência da doença, otorrinolaringologistas são pouco familiarizados com suas características clínicas fazendo com que muitas vezes o diagnóstico seja tardio ou presumido como psiquiátrico. São necessárias, em média, dezessete visitas a diferentes especialistas para que o diagnóstico seja feito. Neurologistas, apesar de bem familiarizados com distonias, enfrentam também dificuldades em identificar esses pacientes. O diagnóstico de DE ainda se apresenta desafiador, sua fisiopatologia incerta e apesar disso, a maioria dos estudos em andamento direciona seus esforços em torno do manejo e tratamento da doença.

MATERIAL E MÉTODOS

Seleção de Pacientes:

O estudo será realizado no Ambulatório de doenças neuromusculares e no Ambulatório de neurolaringologia do Hospital de Clínicas da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp.

Os pacientes serão convidados a participar do estudo mediante a leitura e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

Serão incluídos 10 pacientes adultos com diagnóstico de Disfonia Espasmódica, selecionados por avaliação clínica e exame neurológico completo.

O diagnóstico é dado por achados clínicos característicos da doença e boa resposta à aplicação anterior de toxina botulínica no músculo tireoaritenóideo.

Serão excluídos aqueles que apresentam outro diagnóstico neurológico, aqueles que apresentem contraindicação para a realização de eletroneuromiografia de contato. Os pacientes menores de 18 anos também serão excluídos.

Desenho do estudo

Trata-se de um estudo de corte transversal de uma maneira descritiva. A característica será aberta,

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.333.282

ou seja, os pesquisadores conhecem o diagnóstico dos pacientes e esses pertencem a um centro único.

Eletromiografia de Contato

O traçado da curva de recuperação do Reflexo de Blink será determinado através de eletromiografia de contato de acordo com protocolo já descrito previamente em literatura. Eletrodos captantes serão posicionados em pálpebra superior e os estímulos elétricos serão oferecidos em dois pulsos (R1 e R2) na muscular periorbitária em intervalos de 100, 250, 500, 1000 e 3000 ms. A partir das contrações palpebrais será traçada a curva de recuperação do reflexo de Blink. A intensidade do estímulo elétrico será aquela mínima necessária para obter curva R2 confiável, em literatura essa intensidade tipicamente varia de 30 a 50 mV. A partir dos dados obtidos será calculado o índice de recuperação da curva R2.

Análise estatística:

Os dados serão armazenados em programa de gerenciamento de banco de dados. Serão realizadas análises transversais, incluindo comparações de médias, de frequências e estudos de correlação. Os testes estatísticos serão selecionados de acordo com a distribuição das amostras encontradas. Valores de menor que 0.05 serão considerados significativos.

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVOS

Objetivo Específico:

Determinar a curva de recuperação do Reflexo de Blink em pacientes com diagnóstico conhecido de Disfonia Espasmódica.

Objetivos Secundários:

- 1 - Comparar os achados com grupo controle (já estabelecido em estudo anterior);
- 2 – Comparar os achados com outras patologias espasmódicas já descritas na literatura, como blefaroespasma;
- 3 – Graduar dor e desconforto referido pelos pacientes durante realização do exame através de Escala Visual Analógica.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.333.282

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo a pesquisadora: "Riscos: Desconfortos e riscos: Eletromiografia de Contato: O desconforto que pode ocorrer é emissão do estímulo elétrico, entretanto a dor é leve, não sendo necessária anestesia local. Benefícios: Não lhe dará nenhum benefício direto aos pacientes voluntários. Os resultados desse estudo podem, em longo prazo, oferecer vantagens para os indivíduos com a mesma doença, tornando possível o diagnóstico mais precoce e um cuidado clínico mais adequado."

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Este protocolo refere-se ao projeto de pesquisa de mestrado intitulado: " AVALIAÇÃO DA RECUPERAÇÃO DO REFLEXO DE BLINK EM PACIENTES PORTADORES DE DISFONIA ESPASMÓDICA", cuja pesquisadora responsável é ERICA CRISTINA CAMPOS E SANTOS com os demais pesquisadores: AGRICIO NUBIATO CRESPO e Marcondes Cavalcante França Junior.

A pesquisa foi enquadrada nas áreas: Ciências da Saúde, a Instituição proponente é o Hospital de Clínicas da UNICAMP e envolverá 10 participantes maiores de 18 anos.

Segundo as Informações Básicas do Projeto, a pesquisa tem orçamento estimado em R\$ 24,00 (vinte e quatro reais) .

Cronograma: Coleta de Dados - Após Liberação do CEP 17/06/2019 30/06/2019.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

ANUÊNCIAS apresentadas:

- CartaAutAmbORL.pdf 31/03/2019
- CartaAutAmbNeuro.pdf 31/03/2019

- Projeto_Blink042019.docx 06/05/2019 : projeto com destaque nas alterações.
- TCLE_04_2019.docx 06/05/2019 : com destaque nas alterações .
- PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1242790.pdf 06/05/2019
- AutAmbORL02.pdf 06/05/2019 : anuência do ambulatório.

Recomendações:

Adequar espaçamento do TCLE para que a assinatura do participante e do pesquisador estejam na mesma página.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Em consideração ao parecer anterior pesquisador envia carta resposta ao CEP RespParecer0419.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126	CEP: 13.083-887
Bairro: Barão Geraldo	
UF: SP	Município: CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936	Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.333.282

docx, onde ?

- A nasofibrolaringoscopia não será realizada.
- apresenta mais uma carta de autorização, assinada pelo Coordenador do Ambulatório de Otorrinolaringologia.

Conclusão: projeto aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

- O participante da pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (quando aplicável).
- O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (quando aplicável).
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.
- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.
- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas e aguardando a aprovação do CEP para continuidade da pesquisa.
- Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.
- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.
- Lembramos que segundo a Resolução 466/2012, item XI.2 letra e, “cabe ao pesquisador apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento”.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.333.282

-O pesquisador deve manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1242790.pdf	06/05/2019 13:06:29		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Blink042019.docx	06/05/2019 13:06:00	ERICA CRISTINA CAMPOS E SANTOS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_04_2019.docx	06/05/2019 13:04:37	ERICA CRISTINA CAMPOS E SANTOS	Aceito
Outros	RespParecer0419.docx	06/05/2019 12:59:40	ERICA CRISTINA CAMPOS E SANTOS	Aceito
Outros	AutAmbORL02.pdf	06/05/2019 12:59:08	ERICA CRISTINA CAMPOS E SANTOS	Aceito
Outros	CartaAutAmbNeuro.pdf	31/03/2019 13:19:16	ERICA CRISTINA CAMPOS E SANTOS	Aceito
Outros	Identidade_Funcional.pdf	28/01/2019 09:26:45	ERICA CRISTINA CAMPOS E SANTOS	Aceito
Folha de Rosto	FolhadeRosto.pdf	29/10/2018 23:16:27	ERICA CRISTINA CAMPOS E SANTOS	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPINAS, 18 de Maio de 2019

Assinado por:
Maria Fernanda Ribeiro Bittar
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br