



# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

**Caso Clínico: Edema de Reinke**

Marta Daniela da Silva Ferreira

**Orientado por:**

Professor Doutor Alberto Nascimento Santos

---

**JANEIRO, 2023**

## RESUMO

O Edema de Reinke é uma lesão benigna das cordas vocais. É mais prevalente no sexo feminino e a partir dos 40 anos. Está associado, na maioria dos casos, ao tabagismo, refluxo gastroesofágico e abuso vocal.

O caso apresentado retrata uma mulher de 49 anos, natural de Angola com queixas de disfonia e cansaço vocal.

Como antecedentes pessoais destaca-se tabagismo, hipertensão arterial, doença do refluxo gastroesofágico, obesidade, rinite alérgica, apneia obstrutiva do sono, perturbação da ansiedade e abuso vocal secundário à sua profissão.

Há cerca de dez anos, inicia períodos transitórios de disfonia que progridem para afonia com duração cerca de uma semana. Após observação por otorrinolaringologia foi diagnosticado Edema de Reinke e iniciou terapia da fala com melhoria sintomática.

Após cinco anos, verificou-se um agravamento do quadro clínico associado a aumento da carga tabágica com disfonia persistente, acentuação do cansaço vocal e inicia um quadro de obstrução nasal, roncopatia / apneia obstrutiva do sono. Após intervenção cirúrgica nasal verificou-se uma melhoria da sua respiração noturna. No entanto, apesar da redução de peso e da carga tabágica, a disfonia e a fadiga vocal persistiram, o que justificou a necessidade de intervenção cirúrgica às cordas vocais há cerca de 6 meses (nesta altura foi confirmado edema de Reinke bilateral, mais marcado na corda vocal esquerda e ainda um quisto do 1/3 médio da corda vocal direita).

Tendo em conta o caso clínico descrito é efectuada uma revisão da fisiopatologia e análise terapêutica e prognóstica desta entidade clínica.

**Palavras-chave:** Edema de Reinke, tecido conjuntivo e tabaco.

## **ABSTRACT**

Reinke's edema is a benign lesion of the vocal cords. It is more prevalent in females and occurs after the age of 40. It is commonly associated with smoking, gastroesophageal reflux, and vocal abuse.

The case presented portrays a 49-year-old woman from Angola with complaints of dysphonia and vocal fatigue.

Her personal history includes smoking habits, hypertension, gastroesophageal reflux disease, obesity, allergic rhinitis, obstructive sleep apnea, anxiety disorder, and secondary vocal abuse due to her profession.

Approximately ten years ago, she started experiencing transient periods of dysphonia that progressed to aphonia lasting about a week. After evaluation by an otolaryngologist, Reinke's edema was diagnosed, and she started speech therapy, leading to symptomatic improvement.

After five years, her clinical condition worsened, associated with increased smoking, persistent dysphonia, increased vocal fatigue, and the onset of nasal obstruction, snoring, and obstructive sleep apnea. After nasal surgery, her nighttime breathing improved. However, despite weight loss and reduced smoking, the dysphonia and vocal fatigue persisted, which warranted surgical intervention on the vocal cords about 6 months ago (at this time, bilateral Reinke's edema, more pronounced on the left vocal cord, and a cyst in the middle third of the right vocal cord were confirmed).

Considering the described clinical case, a review of the pathophysiology, therapeutic analysis, and prognosis of this clinical entity is performed.

**Keywords:** Reinke's edema, connective tissue and tobacco.

**O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentado.**

## ÍNDICE

Caso Clínico	6
Epidemiologia e Fatores de Risco do Edema de Reinke	16
Apresentação clínica do Edema de Reinke	17
Classificação do Edema de Reinke	18
Fisiopatologia do Edema de Reinke	19
Diagnóstico do Edema de Reinke	21
Tratamento do Edema de Reinke	21
Agradecimentos	26
Referências	27

## Caso Clínico

O.M.A.M.G, sexo feminino, 49 anos, nasceu a 9 de Agosto de 1974, natural de Angola e residente em Sintra desde 1975. Concluiu o Mestrado Integrado em Serviço Social e trabalha como Técnica Superior de Reinserção Social.

Como antecedentes pessoais destaco hábitos tabágicos, fuma 20 cigarros por dia desde os 17 anos (32 UMA), hipertensão arterial, doença do refluxo gastroesofágico, obesidade (IMC 33.6 kg/m<sup>2</sup>), rinite alérgica, apneia do sono e perturbação da ansiedade.

Em 2012 inicia quadro transitório de disфонia, com cerca de uma semana de evolução, sem associação a infeções virais ou outras queixas associadas, nomeadamente odinofagia, rinorreia, otorreia, otalgia, dispneia, que progrediu para afonia. Refere ainda que este episódio ocorreu quatro vezes num ano. Foi seguida em consulta de otorrinolaringologia onde foi diagnosticado Edema de Reinke. Nesta fase foram iniciadas terapêuticas conservadoras. A paciente foi aconselhada para cessação tabágica, controlo do refluxo gastroesofágico e encaminhada para terapia da fala com melhoria sintomática.

Em 2016 refere septoplastia associada a turbinectomia, com o objetivo de melhorar a respiração noturna.

No final de 2019, a doente refere aumento da carga tabágica, com agravamento do quadro clínico, referindo queixas de disфонia associada a tosse seca e cansaço provocado pela uso vocal. Realizou laringoscopia, que não evidenciou novas alterações. Assim, foi recomendado novamente cessação tabágica que refere ter cumprido (diminuiu o número de cigarros fumados por dia para metade - 10 cigarros por dia).

Em Outubro de 2022 a paciente recorreu a outro médico especialista agora no Hospital CUF Sintra que confirmaram edema de Reinke bilateral, mais marcado à esquerda e ainda um quisto do 1/3 médio da corda vocal direita. Foi pedido exame de imagem, tomografia computadorizada ao pescoço e indicação para reabilitação em terapia da fala, com eventual indicação cirúrgica de acordo com a progressão dos aspetos endoscópicos.

## Relatório da consulta de otorrinolaringologia

*A doente é seguida em consulta de ORL desde Outubro de 2022. Apresenta um quadro de disfonia no contexto de ser profissional da voz e fumadora. Apresenta de relevo à laringoscopia um quadro de edema de Reinke bilateral, mas mais marcado à esquerda, e ainda um quisto do 1/3 médio da corda vocal direita. Aguarda de momento a realização de exame de imagem. Tem indicação para cessação tabágica, controlo do refluxo gastroesofágico, reabilitação em terapia da fala e eventual indicação cirúrgica, de acordo com a progressão dos aspetos endoscópicos.*

### Tomografia computadorizada

*Realizada com aquisição helicoidal, sem e com contraste endovenoso, sem e com fonação, complementada com reconstruções coronais e sagitais.*

*Ligeiro a moderado edema das cordas vocais compatível com edema de Reinke. A integrar clinicamente.*

*Laringocelos internos bilaterais, não se excluindo atipia.*

*Quisto no terço médio da corda vocal verdadeira direita, de migração inferior infraglótica, com assimetria ventricular.*

*Válvulas livres. Seios periformes livres e distensíveis.*

*Região infraglótica e coluna aérea traqueal livres.*

*O estudo do anel de Waldeyer mostra espessamentos anómalos das amígdalas palatinas e linguais.*

*Os gânglios cervicais encontrados não têm dimensões ou características patológicas.*

*Pequeno quisto infracentimétrico no lobo direito da glândula tiroide.*

Em Novembro de 2022, a doente foi avaliada pela terapeuta da fala. Até essa data realizou 44 sessões de terapia da fala.

## REGISTO DE EVOLUÇÃO

*Enviada pela sua médica de família a pedido do médico otorrinolaringologista por quadro de disфонia (edema de Reinke e quisto no terço médio da corda vocal direita).*

- Padrão respiratório costal superior. Dificuldades na coordenação da respiração/fonação.*
- Rouquidão/aspereza/soprosidade e astenia - acentuada.*
- Tensão - moderada a acentuada.*
- Auto-perceção de impacto acentuado na qualidade de vida, principalmente a nível profissional.*

*A utente já realiza os exercícios de relaxamento de forma independente. Temos realizado massagem laríngea e exercícios de voz.*

*A utente apresenta ligeira melhoria da qualidade vocal e menos fadiga vocal. Coordena melhor a respiração com a fonação.*

*O objetivo funcional principal é melhorar a qualidade vocal da utente com eliminação de mau uso/abusos vocais.*

Em Janeiro 2023 a doente refere manteve a diminuição da carga tabágica e mudou o seu local de trabalho, onde neste momento tem funções que exigem menos esforço vocal. No entanto, devido à persistência da disфонia, que tornou-se cada vez mais incomodativa para a doente, uma vez que a sua voz ao telefone era confundida com uma voz masculina, foi sugerido a cirurgia.

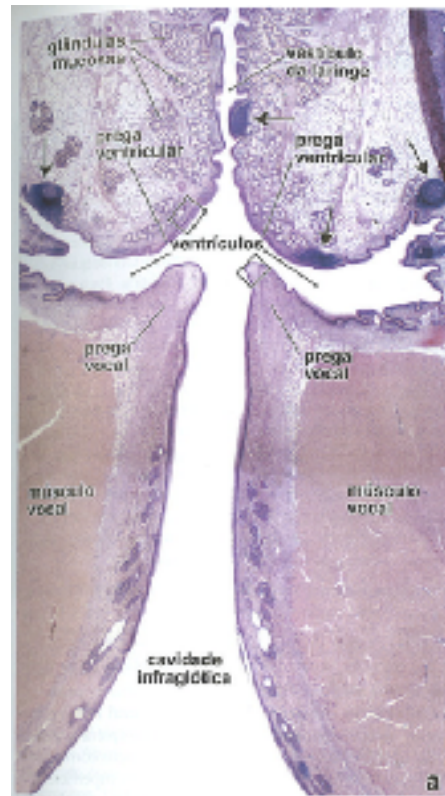
## **Anatomia e histologia das cordas vocais**

A laringe é um órgão ímpar que ocupa a região média e anterior do pescoço e projeta-se entre a 3ª e 6ª vértebras cervicais. Situa-se anteriormente à parte laríngea da faringe, posteriormente à glândula tiróide, superiormente à traqueia e inferiormente à base da língua e osso hióide (Pina, 2010; Moore 2018). É constituída por osso, cartilagens, membrana e revestida interiormente por mucosa (Gray, 2016).

Os músculos da laringe estão divididos em extrínsecos e intrínsecos. Os músculos extrínsecos são responsáveis pela mobilidade da laringe durante a deglutição. Os músculos intrínsecos alteram o comprimento e a tensão das cordas vocais e o tamanho e formato da rima da glote. Esta dinâmica é necessária para a realização das suas três funções: protecção da via aérea durante a deglutição, regulação do fluxo de ar inspirado e expirado e fonação (Moore, 2018).

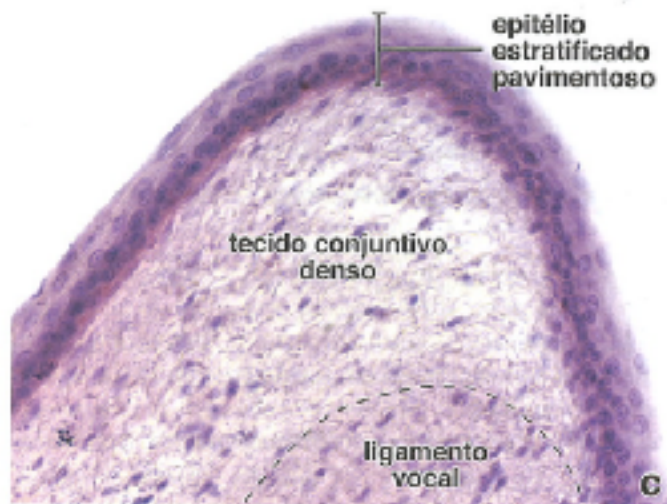
Clinicamente a cavidade laríngea encontra-se dividida em três andares: o glótico, o supraglótico e o infraglótico (Gray, 2016; Pina 2010). A supraglote e a subglote são revestidas unicamente por epitélio pseudoestratificado colunar ciliado (que caracteriza o trato respiratório), enquanto que a glote, na sua porção anterior, é revestida por epitélio pavimentoso (Ross, 2012). A transição entre estes epitélios delimita a glote. Esta é composta por um segmento anterior, a porção intermembranosa e por um segmento posterior, a porção cartilaginosa (Pina, 2010). A glote anterior, também designada de vocal, encontra-se entre as cordas vocais e é responsável pela fonação. A glote posterior, situada entre os dois processos vocais das cartilagens aritnoideias é responsável principalmente pela respiração. As cordas vocais fixam-se na parte anterior da cartilagem tiroideia e posteriormente cada corda insere-se na cartilagem aritenóideia. (Pina, 2010; Gray 2016).

As cordas vocais definem os limites laterais da abertura da laringe, a rima da glote. Superiormente às cordas vocais encontra-se o ventrículo. Imediatamente acima do ventrículo está outro par de pregas mucosas, as pregas ventriculares ou falsas cordas vocais (Ross, 2012).



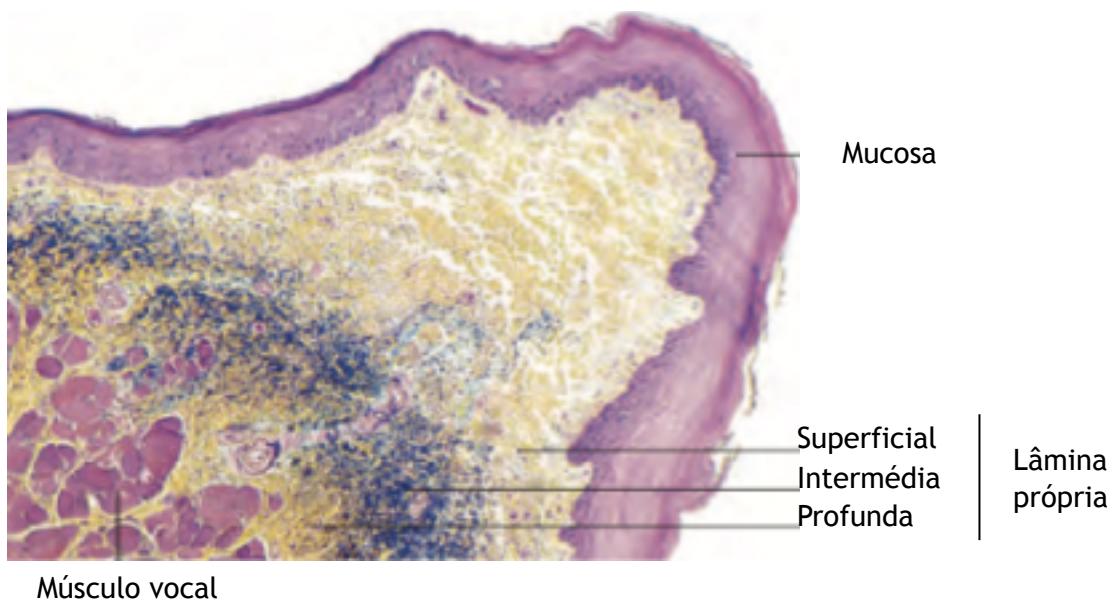
**Figura 1.** Fotomicrografia de um corte frontal da laringe.

Esta fotomicrografia mostra os três andares da laringe: o vestíbulo acima das cordas vocais, os ventrículos entre as pregas vestibulares e superiormente às cordas vocais e o andar subglótico, que se estende desde as pregas vocais à cartilagem cricóideia. É visível que as glândulas mucosas são proeminentes nas pregas vestibulares e são revestidas por epitélio pseudoestratificado ciliado típico (Ross, 2012).



**Figura 2.** Grande aumento da área da corda vocal. Evidencia o epitélio pavimentoso estratificado. Imediatamente abaixo do epitélio encontra-se o tecido conjuntivo conhecido como espaço de Reinke. Esse local clinicamente importante é desprovido de vasos linfáticos e é pouco vascularizado (Ross, 2012).

Histologicamente, a corda vocal do adulto é composta por 5 camadas: o epitélio, a lâmina própria (camadas superficial, intermédia e profunda) e músculo vocal (Gray, 2016).



**Figura 3.** Estrutura das cordas vocais verdadeiras em alta ampliação, x100, coradas com coloração pentacromo de Movat (Gray, 2016).

## **Epitélio**

A corda vocal é composta por epitélio pavimentoso estratificado não queratinizado, de forma a proteger o tecido dos efeitos das tensões mecânicas que atuam na superfície das cordas vocais (Gray, 2016).

O epitélio cria uma barreira seletiva entre o ambiente externo e o tecido conjuntivo subjacente. As células epiteliais têm um domínio apical (direcionado para a superfície exterior), um domínio lateral (comunica com as células adjacentes) e um domínio basal (repousa sobre a lâmina basal) (Ross, 2012).

## **Membrana basal**

Camada que se encontra entre o epitélio e a camada superficial da lâmina própria. À microscopia eletrónica é possível distinguir a lâmina densa e a lâmina lúcida. Quando observada em alta resolução, a lamina densa é composta por uma rede de filamentos constituídos por lamininas, uma molécula de colagénio tipo IV e vários proteoglicanos e glicoproteínas. A lâmina lúcida contém principalmente recetores de fibronectina e de laminina. No entanto, a lâmina lúcida parece ser um artefacto de fixação química que surge quando as células epiteliais se retraem devido a uma alta concentração de macromoléculas depositadas próximo do domínio basal das células epiteliais. Assim, a lâmina basal é composta apenas por uma única camada de lâmina densa. O principal componente é o colagénio tipo IV.

A integridade morfológica da interface epitélio-tecido conjuntivo é possível devido às junções de fixação. As duas principais são as adesões focais e os hemidesmosomas. Os hemidesmosomas estão presentes nos epitélios que requerem adesão estável e forte ao tecido conjuntivo. São encontrados

nos epitélios sujeitos a abrasão e forças de cisalhamento mecânicas que tenderiam a separar o epitélio do tecido conjuntivo subjacente (Ross, 2012).

### **Lâmina própria**

A lâmina própria da corda vocal é constituída por três camadas: a camada superficial, intermédia e profunda. A camada superficial, conhecida como Espaço de Reinke, é caracterizada histologicamente por tecido laxo com poucas fibras de colagénio ou elastina, pelo que consiste numa camada amorfa muito flexível. A camada intermédia é composta principalmente por fibras elásticas e a camada profunda é composta, na sua maioria, por fibras de colagénio, sendo a mais rígida. A junção das camadas intermédia e profunda é designada de ligamento vocal (Hirano M, 1975; Hirano M et al, 1985; Hirano M, 1993; Gray 2016).

A corda vocal está dividida em três partes: a cobertura que inclui o epitélio e a camada superficial da lâmina própria, a camada de transição composta pela camada intermédia da lâmina própria e o corpo que inclui a camada profunda da lâmina própria e o músculo vocal. Esta estrutura em camadas é muito importante na vibração (Hirano M, 1975; Hirano M et al, 1985; Hirano M, 1993).

O espaço de Reinke é definido como o espaço potencial entre a camada superficial da lâmina própria e o ligamento vocal (Hirano M, 1975). É limitado superiormente pela lâmina própria superficial, inferiormente pelo ligamento da corda vocal, anteriormente pelo ligamento de Broyle, posteriormente pelo aritenóide e a linha arqueada superior e inferior cranial e caudalmente. (Senior A, 2015). Neste espaço estão presentes alguns fibroblastos, que em indivíduos adultos saudáveis, apresentam-se na forma inativa. A sua principal função é a produção de fibras colagénicas, elásticas, fibronectina e glicosaminoglicanos. No entanto, os fibroblastos presentes no espaço de Reinke, apenas são ativados quando há lesão do tecido das cordas vocais. (Hirano M et al, 1999). O espaço de Reinke é constituído essencialmente por matriz extracelular que inclui proteínas, hidratos de carbono e lípidos. Devido à dificuldade histológica no estudo de lípidos e hidratos de carbono

constituintes da lâmina própria da prega vocal, os estudos realizados apenas consideram as proteínas. Estas são divididas em proteínas fibróticas e intersticiais (Gray D, 1999; Gray D et al, 2000).

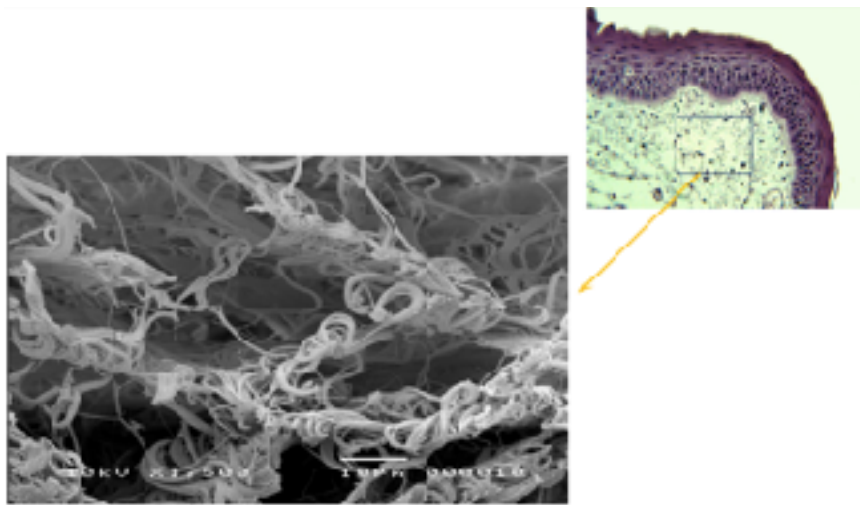
As proteínas fibróticas, que correspondem ao colagénio e à elastina, são fulcrais para dar forma e suporte à lâmina própria, conferindo-lhe resistência. Estas proteínas estão dispostas sob a forma de fibras elásticas, colagénicas e reticulares. O colagénio predominante na lâmina própria das pregas vocais é o colagénio tipo III, que é o principal constituinte das fibras reticulares. (Gray SD et al, 1993; Fawcett Dw, 1986; Ross, 2012). Estas fibras são compostas por fibrilas delgadas que formam uma rede tridimensional, de forma a manter a estrutura da mucosa da corda vocal durante a vibração. As fibras reticulares encontram-se nas camadas superficial e intermédia da lâmina própria, e estão agrupadas em maior número em torno na borda da corda vocal, área sujeita a maior vibração. (Sato K, 1998). As fibras elásticas são geralmente mais finas do que as fibras colagénicas e permitem aos tecidos responder ao estiramento e à distensão, sem que ocorra laceração (Ross, 2012). Quando sujeitas a forças de tensão, as fibras elásticas são alongadas aproximadamente duas vezes o seu comprimento e retomam o seu tamanho normal depois dessa forças de tensão desaparecerem (Porto LC et al, 1990). A elastina está presente em todas as camadas da lâmina própria, no entanto está mais concentrada na camada intermédia (Gray D et al, 2000).

As proteínas intersticiais são responsáveis por controlar a viscosidade do tecido, o conteúdo de água, o tamanho do tecido e o tamanho e densidade das fibras de colagénio. (Gray D et al, 2000). Estas proteínas estão localizadas nos espaços entre as proteínas fibróticas e correspondem aos proteoglicanos e glicoproteínas (PawlakAS et al, 1996). Os proteoglicanos têm como função suporte ou supressão do crescimento, modulam a cicatrização de feridas, ligam e fornecem fatores de crescimento e influenciam a comunicação da matriz extracelular com o fibroblastos (Gray D, 1999). Os proteoglicanos podem ser divididos em dois grupos, com base nas semelhanças entre os núcleos proteicos e as cadeias de glicosaminoglicanos: os pequenos proteoglicanos e os grandes proteoglicanos (Ruoslathi E., 1988; Lander Ad., 1993). Os principais proteoglicanos de cadeia pequena são a decorina, que se

encontra na camada superficial e a fibromodulina que se localiza na camada intermédia e profunda da lâmina própria. Em menor grau o biglicano. Estes proteoglicanos ligam-se e influenciam as proteínas fibrosas da matriz extracelular ao regularem a taxa de formação e espessura das fibras de colagénio. A decorina, que está predominantemente na camada superficial da lâmina própria, diminui o tamanho e a densidade das fibras de colagénio, além de ajudar na cicatrização do tecido. Embora seja uma especulação, pensa-se que a decorina influencia a resposta dos fibroblastos à lesão tecidual, com deposição de fibronectina sem que ocorra fibrose significativa. Pelo contrário, o biglicano é o proteoglicano encontrado mais frequentemente no tecido cicatricial, em cicatrizes hipertróficas. (Gray D, 1999). Embora a fibromodulina tenha uma estrutura semelhante à decorina, não possui as mesmas características na cicatrização de feridas. A fibromodulina tem a capacidade de unir as fibras de colagénio e elastina do ligamento vocal, o que contribui para um melhor desempenho do tecido no processo de fonação (Gray D, 1999).

Os grandes proteoglicanos tendem a agregar, afetando a viscosidade do tecido. Os principais são o agregano e versicano (Gray D et all, 1999). No entanto, o ácido hialurónico, apesar de não estar ligado covalentemente às proteínas, é incluído neste grupo por ser o principal componente da lâmina própria da corda vocal responsável pela viscoelasticidade, essencial no processo de fonação. (Lander Ad., 1993; Grossmann T et all 2020). Este proteoglicano encontra-se em maior quantidade nos homens comparativamente às mulheres, sendo a sua concentração maior na camada intermédia da lâmina própria da mucosa da corda vocal, no entanto a sua quantidade varia de pessoa para pessoa. (Gray D et all, 1999). O ácido hialurónico é uma molécula muito grande (peso molecular 100 a 10.000 KDa) que tem a capacidade de deslocar um grande volume de água, pelo que é um ótimo lubrificante e absorvedor de choque (Gray D et all, 1999; Ross, 2012). A presença de ácido hialurónico na matriz extracelular da corda vocal promove a diminuição da viscosidade do tecido. Assim, o esforço vocal é menor, o que facilita a fonação. (Titze IR, 1988; Chan RW, 1998; Verdolini K et all, 1994; Chan RW et all, 1997). A concentração do ácido hialurónico é maior

na face inferior da corda vocal, que corresponde à área de iniciação da onda mucosa (Gray SD et all, 1999). Para além disso, o ácido hialurónico tem um papel importante na regulação da distribuição e transporte de proteínas dentro do tecido conjuntivo. A matriz extracelular contém locais de ligação para vários fatores de crescimento, como o TGF-B, que ao ligar-se ao ácido hialurónico pode causar a sua agregação local ou a sua dispersão, inibindo ou estimulando o movimento de proteínas. (Ross, 2012)



**Figura 4.** Rede de fibras elásticas pertencentes à lâmina própria da corda vocal. (M.E.V., 1500x) (Santos Alberto, 2002).

### **Epidemiologia e Fatores de Risco do Edema de Reinke**

A prevalência do edema de Reinke na população geral é inferior a 1%, sendo que a maioria dos estudos relata uma maior incidência nas mulheres com idades a partir dos 40 anos, o que sugere uma contribuição do estado hormonal (Hah JH et all, 2015). No entanto, há autores que defendem que a voz áspera e grave, característica das pessoas com edema de Reinke, é mais evidente e perturbadora nas mulheres comparativamente aos homens, pelo que não está claro até que ponto a associação com pacientes do sexo feminino é explicada pela representação desproporcional de mulheres na

população que procura tratamento em comparação com os homens (Tavaluc R et all, 2019).

Após o estudo de quais seriam os possíveis fatores de risco para o desenvolvimento de edema de Reinke, verificou-se que existe uma forte evidência de que o fumo do tabaco (Nielsen VM et all, 1986; Marcotullio D et all, 2002; Myerson MC, 1950; Wallner LJ., 1954), o refluxo gastroesofágico (Nielsen VM et all, 1986) e o abuso vocal (Marcotullio D et all, 2002; Chung JH et all, 2009) são fatores cruciais para o desenvolvimento do edema de reinke. O hipotireoidismo ((Tsikoudas A. et all, 2006; Lindeberg H. Et all, 1987; White A et all 1991), a terapia de reposição hormonal (Tsikoudas A. et all, 2006) e a atopia (Kravos A. Et all, 2010) são fatores de risco com fraca evidência. (Tavaluc R et all, 2019).

### **Apresentação clínica do Edema de Reinke**

A apresentação clínica depende do tamanho da lesão. Na maioria dos casos, as lesões são bilaterais, embora geralmente assimétricas (Goswmani S. et all, 2003).

O edema de Reinke afeta sobretudo a área vocal da glote, pelo que a queixa principal relaciona-se com a alteração da voz (disfonia) (Hah JH et all, 2015). Esta torna-se mais grave, mais rouca, o que faz com que, ao telefone, as mulheres sejam confundidas com homens. Para além disso, referem ter dificuldade no discurso pelo esforço associado e incapacidade de aumentar o tom de voz (voz aguda) (Scott-Brown's, 2020). A frequência média da voz feminina é de 180 a 230 Hz. Quando acometida por edema de Reinke, este valor é inferior a 130 Hz e nos homens é inferior a 100 Hz (Zeitels SM et all, 2002). Assim, pensa-se que as mulheres procuram tratamento com maior frequência do que os homens, pois a diminuição da frequência da voz, tornando-a mais grave, é mais perceptível no sexo feminino do que no sexo masculino (Tavaluc R, 2019).

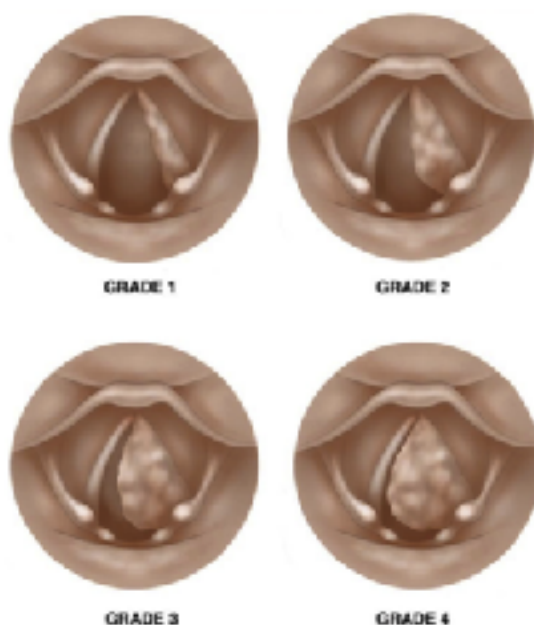
Alguns pacientes também podem apresentar queixas de dispneia, embora este sinal seja menos comum, uma vez que o processo de respiração é mais dependente da corda vocal cartilaginosa posterior, que não é afetada

pelo edema de Reinke. No entanto, lesões maiores, podem provocar obstrução das vias aéreas, sobretudo se houver outra patologia das pregas vocais que comprometam o seu movimento (Zeitels SM et al, 2002).

### Classificação do Edema de Reinke

O tamanho do edema de Reinke e conseqüentemente a sua gravidade pode ser classificado com base na porcentagem de obstrução glótica das vias aéreas (Tan M et al, 2017). A melhor forma de ser avaliada é durante a inspiração profunda, sendo subestimada se a avaliação for apenas feita pela fonação (Kothe C et al, 2003; Scott-Brown's, 2020).

- **Grau 1** - degeneração polipóide mínimas das pregas vocais. Obstrução de 25% das vias aéreas glóticas.
- **Grau 2** - lesão polipóide expandida. Obstrução de 25-50% da via aérea glótica.
- **Grau 3** - lesão polipóide expandida. Obstrução de 50-75% da via aérea glótica.
- **Grau 4** - lesão obstrutiva independente da lateralidade além de 75% da via aérea glótica.



**Figura 5.** Desenho esquemático do sistema de classificação de edema de Reinke. Ilustrado por Kate Hohn. (Reproduzido com permissão de Tan M, Bryson PC, Pitts C, Woo P, Benninger MS. Classificação clínica do edema de Reinke. *The Laryngoscope* 2017;127(10):2310-2313.)

### **Fisiopatologia do Edema de Reinke**

O edema de Reinke é uma lesão benigna, geralmente bilateral e assimétrica das cordas vocais. Corresponde à degeneração do tecido conjuntivo laxo e é caracterizada por edema excessivo da camada superficial da lâmina própria, também conhecida como espaço Reinke, originando um aumento da espessura e massa das cordas vocais (Gugatschka M. et al, 2019). Em pequeno volume altera a qualidade da voz, mas em alguns casos pode mesmo dificultar a respiração (Zeitels SM et al, 2002). A doença ocorre quase exclusivamente em fumadores (Zeitels S. M., et al, 1997; Dikkers, et al 1995).

Para compreender os efeitos isolados e combinados do fumo do cigarro e do abuso vocal nos fibroblastos das pregas vocais humanas, Tanja Grossmann et al realizou um estudo in vitro em 2020, de forma a compreender melhor a fisiopatologia do edema de Reinke.

Este estudo demonstrou que, na presença de agentes agressores das cordas vocais, nomeadamente o tabaco e o abuso vocal, os fibroblastos das cordas vocais comportam-se de forma protetora. O tabagismo promove alterações na composição da matriz extracelular das cordas vocais. Quando estas são expostas ao fumo do cigarro ocorre um aumento da concentração de ácido hialurónico, que por sua vez associa-se à diminuição da viscosidade do tecido, diminuindo o esforço vocal e assim facilita o processo de fonação. As metaloproteinases da matriz são enzimas sintetizadas e secretadas na matriz extracelular. Estas incluem a colegenase, que está envolvida na renovação dos colagénios tipos I e III (colagénio predominante da lâmina própria) (Ross, 2012). Em tecidos saudáveis, a colegenase está estável (Brinckerhoff CE et al, 2002), no entanto a exposição das cordas vocais ao fumo do cigarro provoca o aumento significativo da colegenase, o que se traduz num processo ativo de

reparação tecidual. A associação do abuso vocal com o tabagismo promove o aumento da expressão de fatores angiogénicos, nomeadamente o fator de crescimento endotelial vascular - VEGFA e o VEGFC. A formação de vasos alongados e dilatados e o aumento a permeabilidade vascular resulta em edema subepitelial. (Tavaluc R, 2019). O colagénio I e a fibronectina são componentes importantes da matriz extracelular que promovem resistência e suporte ao tecido. Assim, quando os fibroblastos estão sujeitos ao abuso vocal há um aumento destes componentes, de forma a garantir uma estrutura de suporte que resista ao stress e à deformação imposta pela vibração das pregas vocais (Grossmann T et all, 2020). No entanto, os níveis de fibronectina induzidos pela vibração são reduzidos na presença do fumo do tabaco, o que justifica que no edema de Reinke, haja uma diminuição da fibronectina na lâmina própria, levando à teoria de que a sua ausência provoca deformação da corda vocal, característica do edema de Reinke. (Gray SD et all, 1995).

O tabagismo e o abuso vocal também influenciam os marcadores inflamatórios. A expressão do gene da ciclo-oxigenase 1 (COX-1) aumenta após a exposição ao fumo do cigarro e à vibração das cordas vocais. No entanto, quando os fibroblastos estão expostos apenas ao fumo do cigarro ocorre um aumento significativo da ciclo-oxigenase 2 (COX-2), mas este aumento é reduzido pela vibração (Grossmann T et all, 2020).

Assim, o tabagismo promove a regulação positiva do ácido hialurónico e da ciclogénase. A combinação do fumo do cigarro e do stress mecânico provocado pela vibração das cordas vocais aumentam a secreção de proteínas pró-angiogénicas, nomeadamente VEGF-A e VEGF-C. Estas são responsáveis pela vasodilatação dos pequenos vasos sanguíneos presentes nas cordas vocais provocando extravasamento de fluído para o espaço intersticial (Grossmann T et all, 2020). A acumulação de fluído causa o espessamento e edema das cordas vocais e conseqüentemente interferem com a vibração vocal adequada, resultando em rouquidão, alterações na qualidade vocal e redução da capacidade vocal.

Apesar do edema de Reinke ser uma patologia da lâmina própria das cordas vocais, o epitélio também apresenta algumas alterações. As análises histopatológicas e de microscopia eletrónica das cordas vocais com edema de

Reinke evidenciam hiperplasia epitelial, espessamento da membrana basal, inflamação, fibrose, aumento da permeabilidade vascular, fenestrações nos capilares, perda de junções intercelulares, distorção da estrutura das fibras elásticas e colagénicas e diminuição da fibronectina. (Tavaluc R, 2019; Sato K et al, 1999; Pastuszek et al, 2003; Hantzakos A et al, 2009).

### **Diagnóstico do Edema de Reinke**

O diagnóstico baseia-se na história clínica do doente e na observação direta das cordas vocais, através da videolaringoscopia e videolaringoestroboscopia. Estas técnicas possibilitam a visualização direta das cordas vocais, permitindo analisar a sua morfologia e vibração e assim avaliar a onde vocal.

### **Tratamento do Edema de Reinke**

O tratamento do Edema de Reinke depende da gravidade e da etiologia associada a esta patologia.

A primeira linha tem como objetivo o tratamento conservador e consiste na diminuição ou eliminação dos fatores desencadeantes, nomeadamente a cessação tabágica, o controlo do refluxo gastroesofágico e a modificação do comportamento vocal (Tavaluc R et al, 2019).

Alguns estudos demonstram que o efeito da cessação completa do tabaco como único tratamento, embora não reverta o quadro clínico, impede a progressão e, em alguns casos, ajuda a diminuir o tamanho da lesão e a melhorar a voz (Højslet P-E et al, 1990).

Se houver história de refluxo gastroesofágico é importante o uso de terapêutica medicamentosa (Lumpkin SM et al, 1987; Zeitels SM et al 1997).

Relativamente à modificação do comportamento vocal, é essencial diminuir ou eliminar o abuso vocal, gritar e comunicar com tom elevado. Paralelamente, é recomendado a terapia da fala, de forma a ajudar o paciente a aprender técnicas vocais saudáveis, que diminuam a tensão nas cordas vocais.

Nos casos em que a terapêutica médica não é suficiente ou em casos graves de disfonia ou comprometimento das vias aéreas deve-se recorrer à

intervenção cirúrgica, que tem como objetivo diminuir o excesso da mucosa (Tavaluc R et all, 2019). A técnica cirúrgica depende do grau de organização e da dimensão do edema Reinke. Existem várias técnicas, desde a menos invasiva até à mais invasiva, designada de cordectomia tipo 1.

No caso desta paciente, após a realização de tratamento conservador, com diminuição da carga tabágica, terapêutica medicamentosa para o refluxo gastroesofágico, realização de 44 sessões de terapia da fala e alteração do local de trabalho, de forma a diminuir o abuso vocal, a paciente manteve disfonia contínua bastante incomodativa associada a cansaço vocal e tosse. Assim, em Janeiro de 2023 foi sugerido pelo otorrinolaringologista o tratamento cirúrgico. A cirurgia ocorreu no dia 12 de Junho de 2023, e consistiu na remoção do excesso de tecido das cordas vocais. Foi também removido o quisto da corda vocal direita.



**Figura 6.** Cordas vocais da doente antes da cirurgia.



**Figura 7.** Cordas vocais da doente após a cirurgia.

### **Recomendações pós-cirúrgicas**

Existem algumas recomendações pós-cirúrgicas, de forma a prevenir a recorrência do edema. A cessação tabágica é a medida mais importante. Estudos demonstram que a recorrência do edema de Reinke é superior a 58% em pacientes que não cumprem a cessação tabágica (Nielsen VM, et all, 1986). Para além disso, é fulcral o controlo do refluxo gastroesofágico através de terapêutica medicamentosa. Também é aconselhado o repouso vocal pós-cirúrgico e o seguimento em consultas de terapia da fala para restaurar a função vocal (Watkinson, J. C. et all, 2018).

Os doentes no pré-operatório devem ser informados de que o tratamento cirúrgico não garante a normalização da voz (Tavaluc R et all, 2019). Estudos demonstram que em 81% dos casos a disфонia melhora após a cirurgia, mas pode não normalizar totalmente (Nielsen VM, et all, 1986). A frequência fundamental média nas mulheres aumenta de 120 Hz para 150 Hz. No entanto, este valor continua a ser inferior ao valor normal (180-230 Hz) (Zeitels SM et all, 1997).

## **Complicações cirúrgicas**

Nas situações em que a cirurgia é realizada em ambas as cordas vocais no mesmo tempo operatório pode existir o risco de formação de uma cicatriz na comissura anterior. Esta situação pode-se traduzir em complicações vocais e respiratórias.

Além disso, a cicatrização pode provocar rigidez da corda vocal com alterações profundas da onda vocal. Esta situação é independente da técnica utilizada ou até do sucesso aparente da cirurgia, uma vez que no pós-operatório as cordas vocais podem apresentar uma morfologia normal, mas não funcionante.

Outra complicação cirúrgica, embora menos frequente, é o risco de atingimento do ligamento das cordas vocais que resulta numa cicatriz permanente com rouquidão associada (Watkinson, J. C. et al, 2018).

## **Risco de malignidade**

Como o fumo do tabaco é um fator de risco para carcinoma de células escamosas e edema de Reinke, foi estudada a associação entre edema de Reinke e risco de malignidade (Marcotullio D et al, 2002; Wallner LJ 1954). A maioria das lesões não apresenta potencial maligno. A incidência de displasia no edema de Reinke varia entre 0% e 3% (Goswami S et al, 2003; Marcotullio D et al, 2002; Martins RHG et al 2009; Moesgaard Nielsen V. Et al 1986; Plch J. et al, 1998; Lim S et al 2014). A incidência de carcinoma de células escamosas não é superior a 0,01% a 0,02% (Martins RHG et al 2009; Moesgaard Nielsen V. Et al 1986; Plch J. et al, 1998).

Um questionário de personalidade realizado em pacientes demonstrou que os fumadores mais extrovertidos e faladores tendem a desenvolver edema de Reinke, por outro lado os fumadores mais introvertidos têm maior possibilidade de desenvolver carcinoma da corda vocal (Zhang H et al, 2015). Esta relação deve-se à atividade da ciclo-oxigenase 2 (COX-2). A sobreexpressão desta enzima está associada à progressão tumoral (Rizzo MT, 2011). Quando os fibroblastos estão expostos ao fumo do cigarro ocorre um

aumento significativo da COX-2, no entanto este aumento é reduzido pela vibração. Assim, a regulação negativa da COX-2 após a vibração pode explicar o motivo pelo qual, os doentes com edema de Reinke, apesar da exposição crónica ao fumo do cigarro, raramente desenvolverem transformação maligna do tecido da corda vocal.

## **Agradecimentos**

Primeiramente, à minha família pelo apoio incansável durante todo o meu percurso académico.

A todos os meus amigos que fizeram de Lisboa a minha segunda casa. Obrigada pelas memórias criadas durante estes seis anos e por mostrarem que por mais que o caminho seja difícil, nada é impossível.

Em especial ao Professor Doutor Óscar Dias, professor catedrático de Otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa por dar a conhecer um ensino marcado pelo profissionalismo, entusiasmo e paixão pela arte da medicina e sobretudo pela dedicação e preocupação com os interesses dos alunos. Estes foram os motivos pelos quais eu escolhi a área de otorrinolaringologia para o Trabalho Final de Mestrado

E claro, ao orientador Professor Doutor Alberto Nascimento Santos pela disponibilidade, partilha de conhecimentos e conselhos sábios, essenciais para a elaboração desta dissertação.

## Referências

Senior A. (2015). Friedrich Berthold Reinke (1862-1919): brilliant yet troubled anatomist of the vocal fold. *The Journal of laryngology and otology*, 129(11), 1053-1057.

<https://doi.org/10.1017/S0022215115002522>

Hirano, M., & Kakita, Y. (1985). Cover-body theory of vocal fold vibration. Em R. G. Daniloff (Ed.), *Speech science* (pp. 1-46). College Hill Press.

Hirano, M. (1975). Phonosurgery: basic and clinical investigations. *Otol Fukouka*, 21, 239-442.

Grossmann, T., Steffan, B., Kirsch, A., Grill, M., Gerstenberger, C., & Gugatschka, M. (2021). Exploring the Pathophysiology of Reinke's Edema: The Cellular Impact of Cigarette Smoke and Vibration. *The Laryngoscope*, 131(2), E547-E554.

<https://doi.org/10.1002/lary.28855>

Gray, S. D., Titze, I. R., Alipour, F., & Hammond, T. H. (2000). Biomechanical and histologic observations of vocal fold fibrous proteins. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*, 109(1), 77-85.

<https://doi.org/10.1177/000348940010900115>

Hirano, M. (1981). Structure of the vocal fold in normal and disease states. Anatomical and physical study. *ASHA Rep*, 11, 11-30.

Pawlak, A. S., Hammond, T., Hammond, E., & Gray, S. D. (1996). Immunocytochemical study of proteoglycans in vocal folds. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*, 105(1), 6-11.

<https://doi.org/10.1177/000348949610500102>

Gray, S. D., Hirano, M., & Sato, K. (1993). Molecular and cellular structure of vocal fold tissue (I. R. Titze, Ed.). Singular Publishing.

Ow, F. (1986). A textbook of histology. Philadelphia, PA: WB Saunders.

Porto, L. C., Chevallier, M., Peyrol, S., Guerret, S., & Grimaud, J. A. (1990). Elastin in human, baboon, and mouse liver: an immunohistochemical and immunoelectron microscopic study. *The Anatomical record*, 228(4), 392-404. <https://doi.org/10.1002/ar.1092280405>

Titze I. R. (1988). The physics of small-amplitude oscillation of the vocal folds. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 83(4), 1536-1552. <https://doi.org/10.1121/1.395910>

Gray, S. D., Titze, I. R., Chan, R., & Hammond, T. H. (1999). Vocal fold proteoglycans and their influence on biomechanics. *The Laryngoscope*, 109(6), 845-854. <https://doi.org/10.1097/00005537-199906000-00001>

Ruoslahti E. (1988). Structure and biology of proteoglycans. *Annual review of cell biology*, 4, 229-255. <https://doi.org/10.1146/annurev.cb.04.110188.001305>

Lander, A. D. (1993). Proteoglycans. In T. Kreis & R. Vale (Eds.), *Guidebook to the extracellular matrix and adhesion proteins* (pp. 12-16). New York, NY: Oxford University Press.

Chan, R. W., Titze, I. R., & Titze, M. R. (1997). Further studies of phonation threshold pressure in a physical model of the vocal fold mucosa. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 101(6), 3722-3727. <https://doi.org/10.1121/1.418331>

Chan, R. W. (1998). Shear properties of vocal fold mucosal tissues and their effect on vocal fold oscillation [dissertation. The University of Iowa].

Verdolini, K., Titze, I. R., & Fennell, A. (1994). Dependence of phonatory effort on hydration level. *Journal of speech and hearing research*, 37(5), 1001-1007. <https://doi.org/10.1044/jshr.3705.1001>

Chan, R. W., Gray, S. D., & Titze, I. R. (2001). The importance of hyaluronic acid in vocal fold biomechanics. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck*

Surgery, 124(6), 607-614.

<https://doi.org/10.1177/019459980112400602>

Sato K. (1998). Reticular fibers in the vocal fold mucosa. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*, 107(12), 1023-1028.

<https://doi.org/10.1177/000348949810701205>

Sato, K., Hirano, M., & Nakashima, T. (1999). Electron microscopic and immunohistochemical investigation of Reinke's edema. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*, 108(11 Pt 1), 1068-1072.

<https://doi.org/10.1177/000348949910801108>

Hantzakos, A., Remacle, M., Dikkers, F. G., Degols, J. C., Delos, M., Friedrich, G., Giovanni, A., & Rasmussen, N. (2009). Exudative lesions of Reinke's space: a terminology proposal. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, 266(6), 869-878.

<https://doi.org/10.1007/s00405-008-0863-x>

Tillmann, B., Rudert, H., Schünke, M., & Werner, J. A. (1995). Morphological studies on the pathogenesis of Reinke's edema. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, 252(8), 469-474.

<https://doi.org/10.1007/BF02114753>

Pastuszek, P., Krecicki, T., Zalesska-Krecicka, M., Jeleń, M., Rak, J., & Krajewska, B. (2003). Histological and electron microscopic investigation of Reinke's edema. *Polish journal of pathology : official journal of the Polish Society of Pathologists*, 54(1), 61-64.

Gray, S. D., Hammond, E., & Hanson, D. F. (1995). Benign pathologic responses of the larynx. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*, 104(1), 13-18.

<https://doi.org/10.1177/000348949510400103>

Hah, J. H., Sim, S., An, S. Y., Sung, M. W., & Choi, H. G. (2015). Evaluation of the prevalence of and factors associated with laryngeal diseases among the general population. *The Laryngoscope*, 125(11), 2536-2542.

<https://doi.org/10.1002/lary.25424>

Goswami, S., & Patra, T. K. (2003). A Clinico-pathological study of Reinke's oedema. *Indian journal of otolaryngology and head and neck surgery : official publication of the Association of Otolaryngologists of India*, 55(3), 160-165.

<https://doi.org/10.1007/BF02991943>

Zeitels, S. M., Casiano, R. R., Gardner, G. M., Hogikyan, N. D., Koufman, J. A., Rosen, C. A., & Voice and Swallowing Committee, American Academy of Otolaryngology--Head and Neck Surgery (2002). Management of common voice problems: Committee report. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 126(4), 333-348.

<https://doi.org/10.1067/mhn.2002.123546>

Tavaluc, R., & Tan-Geller, M. (2019). Reinke's Edema. *Otolaryngologic clinics of North America*, 52(4), 627-635.

<https://doi.org/10.1016/j.otc.2019.03.006>

Marcotullio, D., Magliulo, G., & Pezone, T. (2002). Reinke's edema and risk factors: clinical and histopathologic aspects. *American journal of otolaryngology*, 23(2), 81-84.

<https://doi.org/10.1053/ajot.2002.30961>

MYERSON M. C. (1950). Smoker's larynx; a clinical pathological entity. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*, 59(2), 541-546.

<https://doi.org/10.1177/000348945005900224>

Martins, R. H., Fabro, A. T., Domingues, M. A., Chi, A. P., & Gregório, E. A. (2009). Is Reinke's edema a precancerous lesion? Histological and electron microscopic aspects. *Journal of voice : official journal of the Voice Foundation*, 23(6), 721-725.

<https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2008.03.001>

Moesgaard Nielsen, V., Højslet, P. E., & Palvio, D. (1986). Reinke's oedema: a premalignant condition?. *The Journal of laryngology and otology*, 100(10), 1159-1162.

<https://doi.org/10.1017/s0022215100100751>

Plch, J., Pár, I., Navrátilová, I., Bláhová, M., & Zavadil, M. (1998). Long term follow-up study of laryngeal precancer. *Auris, nasus, larynx*, 25(4), 407-412.

[https://doi.org/10.1016/s0385-8146\(98\)00041-8](https://doi.org/10.1016/s0385-8146(98)00041-8)

Lim, S., Sau, P., Cooper, L., McPhaden, A., & Mackenzie, K. (2014). The incidence of premalignant and malignant disease in Reinke's edema. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 150(3), 434-436.

<https://doi.org/10.1177/0194599813520123>

Kothe, C., Schade, G., Fleischer, S., & Hess, M. (2003). Forced inspiration: a laryngoscopy-based maneuver to assess the size of Reinke's edema. *The Laryngoscope*, 113(4), 741-742.

<https://doi.org/10.1097/00005537-200304000-00028>

Tan, M., Bryson, P. C., Pitts, C., Woo, P., & Benninger, M. S. (2017). Clinical grading of Reinke's edema. *The Laryngoscope*, 127(10), 2310-2313.

<https://doi.org/10.1002/lary.26647>

Tsikoudas, A., Kochillas, X., & Vernham, G. (2006). Reinke's oedema, hormones and hormone replacement therapy. *The Journal of laryngology and otology*, 120(10), 849-852.

<https://doi.org/10.1017/S0022215106001630>

Lindeberg, H., Felding, J. U., Søgaaard, H., & Illum, P. (1987). Reinke's oedema and thyroid function: a prospective study in 43 patients. *Clinical otolaryngology and allied sciences*, 12(6), 417-420.

<https://doi.org/10.1111/j.1365-2273.1987.tb00227.x>

White, A., Sim, D. W., & Maran, A. G. (1991). Reinke's oedema and thyroid function. *The Journal of laryngology and otology*, 105(4), 291-292.

<https://doi.org/10.1017/s0022215100115646>

Cohen, E., Kolbus, A., van Trotsenburg, M., Rudas, M., Horvat, R., & Schneider, B. (2009). Immunohistochemical examinations of sex hormone receptors in benign vocal fold lesions. *Folia phoniatica et logopaedica : official organ of the International Association of Logopedics and Phoniatics (IALP)*, 61(5), 259-262.

<https://doi.org/10.1159/000235647>

Nielsen, V. M., Højslet, P. E., & Karlslose, M. (1986). Surgical treatment of Reinke's oedema (long-term results). *The Journal of laryngology and otology*, 100(2), 187-190.

<https://doi.org/10.1017/s0022215100098959>

WALLNER L. J. (1954). Smoker's larynx. *The Laryngoscope*, 64(4), 259-270.

<https://doi.org/10.1288/00005537-195404000-00003>

Kravos, A., Zupevc, A., Cizmarevic, B., & Hocevar-Boltezar, I. (2010). The role of allergy in the etiology of Reinke's edema on vocal folds. *Wiener klinische Wochenschrift*, 122 Suppl 2, 44-48.

<https://doi.org/10.1007/s00508-010-1349-6>

Gugatschka, M., Darnhofer, B., Grossmann, T., Schittmayer, M., Hortobagyi, D., Kirsch, A., Karpf, E., Brcic, L., Birner-Gruenberger, R., & Karbiener, M. (2019). Proteomic Analysis of Vocal Fold Fibroblasts Exposed to Cigarette Smoke Extract: Exploring the Pathophysiology of Reinke's Edema. *Molecular & cellular proteomics : MCP*, 18(8), 1511-1525.

<https://doi.org/10.1074/mcp.RA119.001272>

Zeitels, S. M., Hillman, R. E., Bunting, G. W., & Vaughn, T. (1997). Reinke's edema: phonatory mechanisms and management strategies. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*, 106(7 Pt 1), 533-543.

<https://doi.org/10.1177/000348949710600701>

Dikkers, F. G., & Nikkels, P. G. (1995). Benign lesions of the vocal folds: histopathology and phonotrauma. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*, 104(9 Pt 1), 698-703.

<https://doi.org/10.1177/000348949510400905>

Watkinson, J. C., & Clarke, R. W. (2018). *Scott-Brown's Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery*, Eighth Edition. CRC Press.

Brinckerhoff, C. E., & Matrisian, L. M. (2002). Matrix metalloproteinases: a tail of a frog that became a prince. *Nature reviews. Molecular cell biology*, 3(3), 207-214.

<https://doi.org/10.1038/nrm763>

Zhang, H., Wang, Y., Bai, X., Lv, Z., Zou, J., Xu, W., & Wang, H. (2015). Cyclic tensile strain on vocal fold fibroblasts inhibits cigarette smoke-induced inflammation: implications for Reinke edema. *Journal of voice : official journal of the Voice Foundation*, 29(1), 13-21.

<https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2014.06.001>

Rizzo M. T. (2011). Cyclooxygenase-2 in oncogenesis. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, 412(9-10), 671-687.

<https://doi.org/10.1016/j.cca.2010.12.026>

Zeitels, S. M., Hillman, R. E., Bunting, G. W., & Vaughn, T. (1997). Reinke's edema: phonatory mechanisms and management strategies. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*, 106(7 Pt 1), 533-543.

<https://doi.org/10.1177/000348949710600701>

Højslet, P. E., Moesgaard-Nielsen, V., & Karlslose, M. (1990). Smoking cessation in chronic Reinke's oedema. *The Journal of laryngology and otology*, 104(8), 626-628.

<https://doi.org/10.1017/s0022215100113428>

Lumpkin, S. M., Bishop, S. G., & Bennett, S. (1987). Comparison of surgical techniques in the treatment of laryngeal polypoid degeneration. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*, 96(3 Pt 1), 254-257.

<https://doi.org/10.1177/000348948709600303>

Ross, M. H., & Tecido Conjuntivo. (2012). *Wojcieeh Pawlina*; (revisão técnica Jorge Mamede de Almeida; tradução Antonio Francisco Dieb Paulo). - Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 164-196.

Ross, M. H., & Sistema Respiratório. (2012). Wojcieeh Pawlina; (revisão técnica Jorge Mamede de Almeida; tradução Antonio Francisco Dieb Paulo). - Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 682-703.

Anatomia Humana Dos Órgãos, J. A. (2010). Esperança Pina; il. Nuno Folque. - 2a edição - Lisboa. *Porto: Lidel*, 13-27.

Standring, S. (2016). *Gray's Anatomia* (41<sup>a</sup> ed). Elsevier Editora Ltda.

Moore, K. L., Dalley, A. F., & Agur, A. M. R. (2018). Anatomia orientada para a clínica (7<sup>a</sup> ed.). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.