



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

Artrite Reumatoide Laríngea – uma revisão narrativa da literatura

Duarte Nuno Pereira Vinha

MAIO'2020



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

Artrite Reumatoide Laríngea – uma revisão narrativa da literatura

Duarte Nuno Pereira Vinha

Orientado por:

Dra. Maria Pimenta Machado

MAIO'2020

Resumo:

A Artrite Reumatoide (AR) é uma doença inflamatória crónica que afeta sobretudo as articulações periféricas, mas que pode afetar qualquer órgão ou sistema, incluindo a laringe, sendo que os estudos apontam para uma prevalência variável da AR laríngea, entre 17 e 88%. O envolvimento da laringe por esta doença autoimune pode ser indireto, principalmente pela afeção da coluna cervical, ou direto, sendo que este tem essencialmente 3 componentes: artrite cricoaritenóideia, artrite cricotiroideia e nódulos reumatoides laríngeos. As suas manifestações clínicas são muitas vezes ligeiras, sendo a disфонia, a sensação de corpo estranho ou de repleção e a odinofagia as queixas mais comuns, e são muitas vezes obscurecidas pelas manifestações periféricas da AR. Contudo, a AR laríngea pode originar sintomas mais graves, como a dispneia e o estridor. Pode também levar a grande morbidade e ser até ameaçadora da vida, pelo risco de obstrução aguda da via aérea que comporta, particularmente quando se associa a um aumento das necessidades ventilatória (p.ex. com o esforço) e/ou a uma redução do calibre das vias aéreas superiores (p.ex. durante uma infeção respiratória alta). Assim, o seu diagnóstico exige um elevado grau de suspeição por parte dos clínicos, aliado à utilização de laringoscopia e de tomografia computadorizada (TC) da laringe. O tratamento da AR laríngea ainda não se encontra presentemente standardizado, mas é sintomático e dirigido à preservação da via aérea.

Com esta revisão, reforçamos a necessidade de realizar mais estudos clínicos sobre este tema na nova era terapêutica da AR, com a utilização generalizada de fármacos modificadores de doença (DMARDs) convencionais e biológicos que permitem um melhor controlo clínico da AR, e cujo impacto na prevalência de AR laríngea, na sua gravidade e na necessidade de recorrer a tratamentos mais agressivos e mutilantes, em especial cirúrgicos, ainda não está devidamente estabelecido.

Palavras-chave: Articulação Cricoaritenóideia; Artrite Reumatoide; Autoimune; Laringe; Nódulo Reumatoide.

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FMUL.

Abstract:

Rheumatoid Arthritis (RA) is a chronic inflammatory disease that chiefly affects the peripheral joints, but can affect any organ or organ system, including the larynx, and studies show a variable prevalence of laryngeal RA, between 17 and 88%. The larynx's involvement by this systemic disease can be indirect, mainly by the involvement of the cervical spine, or direct, which has essentially 3 components: cricoarytenoid arthritis, cricothyroid arthritis and laryngeal rheumatoid nodules. Its clinical manifestations are often mild, with hoarseness, foreign body or fullness sensation and odynophagia being the commonest complaints, and are many times overshadowed by RA's peripheral symptoms. However laryngeal RA can lead to graver symptoms, like dyspnoea and stridor. It can also lead to great morbidity and even be life threatening, on the count of the risk of airway obstruction it carries, particularly when associated with an increase in airflow needs (e.g. during exertion) and/or a reduction in the diameter of the airway (e.g. during an upper respiratory infection). As such, its diagnosis demands a high index of suspicion from the clinician, coupled with the use of laryngoscopy and computerized tomography (CT) of the larynx. The treatment of laryngeal RA is still not standardized, but it is symptomatic and directed towards the preservation of the airway.

With this review, we reinforce the need for further clinical studies regarding this subject in the new therapeutic era of RA, when the generalized use of conventional and biological disease modifying drugs (DMARDs) have allowed for a better clinical control of RA, and whose impact on the prevalence of laryngeal RA, its severity and the need for aggressive and sometimes mutilating treatments, mainly surgical ones, is yet to be properly established.

Keywords: Cricoarytenoid Joint; Rheumatoid Arthritis; Autoimmune; Larynx; Rheumatoid Nodule.

The final work expresses the opinion of the author and not of FMUL.

ÍNDICE

INTRODUÇÃO	6
MÉTODO	7
EPIDEMIOLOGIA	7
MANIFESTAÇÕES LARÍNGEAS DE ARTRITE REUMATOIDE	9
Artrite Cricoaritenóideia	10
<i>Sintomas</i>	11
<i>Alterações Laringoscópicas</i>	12
<i>Alterações Imagiológicas</i>	13
<i>Patologia</i>	14
<i>Complicações</i>	15
<i>Tratamento</i>	16
Artrite Cricotiroideia	18
<i>Sintomas</i>	18
<i>Alterações Imagiológicas</i>	18
<i>Patologia</i>	19
<i>Tratamento</i>	21
Nódulos Reumatóides Laríngeos	21
<i>Sintomas</i>	22
<i>Alterações Laringoscópicas</i>	22
<i>Patologia</i>	23
<i>Tratamento</i>	24
CONCLUSÕES	24
AGRADECIMENTOS	25
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	26

INTRODUÇÃO

A Artrite Reumatoide (AR) é uma doença inflamatória crónica de etiologia desconhecida que afeta sobretudo as articulações periféricas e estruturas periarticulares, manifestando-se mais comumente como uma poliartrite simétrica e aditiva que acomete as pequenas articulações das mãos e dos pés. No entanto, sendo uma doença sistémica, pode afetar o tecido conjuntivo de qualquer órgão ou sistema, dando manifestações extra-articulares ^[48]. De acordo com dados do *Estudo Epidemiológico de Doenças Reumáticas em Portugal* (EpiReumaPt/ReumaCensus 2011-2013), a prevalência de AR em Portugal é de 0,7% ^[11]. É mais frequente no sexo feminino (rácio 3♀ : 1♂), sendo que o seu início ocorre tipicamente na 4ª e 5ª décadas de vida ^{[13][14]}.

Apesar de o envolvimento laríngeo na AR ter sido descrito pela primeira vez no final do século XIX por Sir Morell MacKenzie ^{[13][19][28]}, a verdade é que as manifestações laríngeas desta doença são pouco conhecidas ^{[14][30]}, ainda que sejam relativamente comuns ^[8], e são muitas vezes desvalorizadas pelos clínicos e até pelos próprios doentes, sobretudo quando o envolvimento articular periférico é grave e/ou de difícil controlo ^{[7][10][27][31]}. Porém, múltiplos *case reports* indicam que a afeção da laringe pela AR pode, por vezes, comportar um risco significativo para a patência do trato respiratório superior, dificultando, impossibilitando ou aumentando o risco de complicações da intubação ^{[4][5][7][10][25][34][38][40][46][52][53]}, e ser uma importante fonte de morbilidade e perda de qualidade de vida ^{[5][6][8][15][33][44][51]}. Como tal, este tema apresenta extrema relevância para diversas áreas da Medicina, em especial para a Otorrinolaringologia, a Reumatologia e a Anestesiologia ^{[6][14][15][19][25][31][38][44][45][46]}.

Desta forma, este trabalho procura fazer uma revisão das principais formas de afeção direta da laringe pela AR, designadamente artrite cricoaritenóideia, artrite cricotiroideia e nódulos reumatoides laríngeos, as suas manifestações clínicas e imagiológicas, as alterações patológicas que lhes estão subjacentes, as suas possíveis complicações e também quais as alternativas terapêuticas disponíveis.

MÉTODO

Procedeu-se a uma pesquisa da literatura via *PubMed/MEDLINE* usando o algoritmo de pesquisa “(Laryn*) AND Rheumatoid, Arthritis”. A pesquisa obteve um total de 314 artigos. Com base na leitura do título (em inglês), um total de 95 artigos considerados pertinentes foram selecionados. Estes foram recolhidos (quando possível) e sofreram um 2º processo de seleção, com base na leitura dos respetivos Resumos/*Abstracts* e na língua utilizada (foram incluídos artigos redigidos em Português, Inglês, Espanhol e Alemão). No final, foram incluídos 57 artigos, cuja informação foi recolhida e analisada.

Adicionalmente, foi consultada informação relativa à epidemiologia da artrite reumatoide em Portugal recorrendo aos dados do *Estudo Epidemiológico de Doenças Reumáticas em Portugal* (EpiReumaPt / ReumaCensus 2011-2013).

EPIDEMIOLOGIA

Nos poucos estudos *post-mortem* encontrados (de pequena dimensão amostral), a prevalência de envolvimento laríngeo da AR variou entre 45-88%, pese embora estes estudos tenham reportado sobretudo o envolvimento da articulação cricoaritenóidea [9][13][31]. Já no que respeita a estudos clínicos, a prevalência de achados sugestivos de envolvimento laríngeo variou entre 17-75% [6][9][12][16][29][31][36][41][42]. Quanto aos achados radiológicos, a sua prevalência foi ainda maior, 45-81,8% [8][12][36][41]. Na Tabela 1 detalham-se os achados de uma seleção de estudos. Contudo, tal como referem *Geterud et al.*, a grande variabilidade de prevalências reportadas pode ser parcialmente explicada pelo facto de os estudos utilizarem métodos de avaliação diferentes, bem como por utilizarem amostras pequenas e com significativas diferenças em termos de idade, género, duração e gravidade da doença sistémica [29]. Adicionalmente, são poucos os estudos que foram realizados após o advento de medicamentos modificadores da doença (DMARDs), em particular dos fármacos biológicos, o que nos faz questionar acerca destes dados epidemiológicos e da sua adequação à realidade atual. Estas afirmações são corroboradas por estudos mais recentes. Um estudo de base populacional de *Hah et. Al*, realizado na Coreia do Sul, em 2016, indicou não haver diferenças estatisticamente significativas entre doentes com AR e controlos quanto à incidência de

doenças laríngeas orgânicas, exceto laringite [32]. Também *Beirith et al.*, num estudo clínico de 2013, não verificou diferenças significativas na prevalência de anomalias laríngeas observadas por laringoscopia direta entre doentes com AR e controlos [6].

Tabela 1 – Alterações laríngeas na AR numa seleção de estudos

Autores do estudo	Ano do estudo	Descrição da amostra	Métodos utilizados	Achados principais
<i>Grossman et al.</i> ^[31]	1961	55	Laringoscopia indireta	Artrite cricoaritenóideia na LI: 32,7% (52,9% em sintomáticos; 23,7% em assintomáticos)
<i>Lofgren & Montgomery</i> ^[42]	1962	100	Exame físico laríngeo (palpação) Laringoscopia indireta	Artrite cricoaritenóideia na LI: 26% Maior afeção em mulheres e em doentes c/AR ativa
<i>Bienenstock et al.</i> ^[9]	1963	64 + 6 (c/queixas laríngeas)	Laringoscopia indireta	Artrite cricoaritenóideia na LI: 17,1% (42% em sintomáticos; 9% em assintomáticos)
<i>Jurik & Pedersen</i> ^[36]	1984	22	Laringoscopia indireta Radiografia da laringe	Artrite CA na LI e/ou Radiografia: 55% Artrite CA erosiva na Radiografia: 45% Afeção bilateral mais comum que a unilateral Maior afeção em mulheres 58% dos que tinham afeção da CA na radiografia eram assintomáticos
<i>Lawry et al.</i> ^[41]	1984	45	Laringoscopia indireta TC da laringe	Anomalias na LI: 52% (92% nos que tinham dispneia inspiratória e 68% nos que tinham odinofagia) Alterações das cordas vocais na LI: 32% Anomalias das cordas vocais na TC: 55% Anomalias da CA na TC da laringe: 27%
<i>Brazeau-Lamontagne et al.</i> ^[12]	1986	32	Exame físico laríngeo (palpação) Laringoscopia direta TC da laringe	Anomalias na LD: 75% Anomalias na TC da laringe: 72% Erosão da CA na TC: 44% Luxação da CA na TC: 31%
<i>Geterud et al.</i> ^[29]	1991	29 doentes + 30 controlos	Exame físico laríngeo (palpação) Laringoscopia direta e/ou indireta Radiografia da laringe	Anomalias na LD e/ou LI: 59% AR+, 0% controlos [§] Diâmetro glótico menor nos RA+ do que nos controlos [§] Maior tendência para AR severa em doentes com envolvimento laríngeo [#]
<i>Berjawi et al.</i> ^[8]	2010	11 doentes + 8 controlos	Laringoscopia direta TC da laringe	Edema moderado/severo das cordas vocais na LD: 27,3% AR+, 0% controlos [#] Diminuição da mobilidade das cordas vocais na LD: 9,1% AR+, 0% controlos [#] Anquilose de CT na TC: 9,1% AR+, 0% controlos [#] Estreitamento do espaço articular da CT: 81,8% nos AR+, 0% controlos [§] Estreitamento do espaço articular da CA: 45,5% nos AR+, 12,5% controlos [#]
<i>Castro et al.</i> ^[16]	2012	27	Videolaringoestroboscopia	Anomalias na VLE: 48% Subluxação da CA na VLE: 25,9% Edema da CA na VLE: 14,8%
<i>Beirith et al.</i> ^[6]	2013	47 doentes + 40 controlos	Laringoscopia direta	Alterações na LD: 72,3% AR+, 65% controlos [#]

§ - p<0,05 (estatisticamente significativo); # - p>0,05 (sem significância estatística)

LI – laringoscopia indireta; LD – laringoscopia direta; CA – articulação cricoaritenóideia; CT – articulação cricótiroides; AR+ – doentes c/artrite reumatóide; VLE – videolaringoestroboscopia

MANIFESTAÇÕES LARÍNGEAS DE ARTRITE REUMATOIDE

A laringe pode ser atingida direta ou indiretamente pelos processos patológicos inerentes à artrite reumatoide.

No que concerne ao atingimento direto, incluem-se todas as afeções específicas de estruturas laríngicas pela doença, entre elas a artrite cricoaritenóideia, a artrite cricotiroideia e a presença de nódulos reumatóides na laringe, e que constituem o tema nuclear desta revisão. Para a avaliação e diagnóstico destas alterações, a laringoscopia direta e/ou indireta e os exames imagiológicos, em particular a TC da laringe, são complementares, na medida em que a laringoscopia permite visualizar alterações da mucosa e da biomecânica da laringe, enquanto os exames de imagem permitem avaliar a integridade anatômica e estrutural do órgão, das suas cartilagens e das suas articulações [8][12][14][17][23][36][40][41][54].

Por outro lado, a laringe também pode ser afetada indiretamente pela AR, quando esta envolve estruturas adjacentes, como a coluna vertebral cervical ou as estruturas vasculares e nervosas que suprem a laringe.

Apesar de a AR se manifestar essencialmente como uma poliartrite simétrica periférica, também pode acometer o esqueleto axial e, dentro deste, apresenta uma predileção particular para a coluna cervical, e em especial para C1 e C2 (articulação atlanto-odontoideia) [48]. Aliás, é tão reconhecida esta afeção que, perante a suspeita clínica de instabilidade atlantoaxial – resultante da erosão dos ligamentos transversos e alar [37], e em especial durante a avaliação pré-cirúrgica, se recomenda a obtenção de radiografias de perfil centradas em C2, em posição neutra e em hiperflexão [48]. Esta instabilidade está presente em 15-86% dos doentes com AR, sendo independente da duração da doença ou da idade do doente, mas tão mais provável quanto maior a gravidade do envolvimento articular do esqueleto apendicular [5]. *Keenan et al.*, num estudo em que analisaram 710 pacientes intubados, identificaram 15 doentes com desvios da laringe. Em todos estes, a consulta de registos clínicos prévios revelou que a laringe se encontrava inicialmente na sua posição anatômica normal, e que foi ficando progressivamente mais desviada à medida que a doença da coluna cervical progrediu, tendo a migração superior do processo odontoide do eixo, com consequente encurtamento do pescoço, sido identificado como o fator mais relevante para o desvio da laringe da sua posição normal. Este desvio era triplanar e objetivável por palpação cervical, com a laringe a adquirir uma posição mais caudal e lateralizada para a

esquerda. As cordas vocais estavam rodadas no sentido horário e havia uma bscula anterior da laringe, com a poro anterior da abertura gltica localizada mais caudalmente do que a sua poro posterior ^[37]. Apesar de *Keenan et al.* terem verificado a mesma direo de desvio larngeo em todos os casos que observaram, um *case report* posterior, por *Bamshad et al.*, relata um caso em que a laringe se encontrava desviada para a direita e com uma rotao das cordas vocais no sentido anti-horrio, pelo que estes autores afirmam que a direo do desvio laringotraqueal no  constante ^[4]. Em qualquer dos casos, o desvio da posio anatmica habitual pode levar ao compromisso da via area, e pode dificultar a intubao endotraqueal destes doentes ^[37].

No que concerne ao envolvimento das estruturas vsculo-nervosas que suprem a laringe, *Darke, Wolman & Young*, em 2 artigos e num total de 11 casos, identificaram estridor, dificuldade respiratria e rouquido em doentes com artrite reumatoide cujas cordas vocais se encontravam aduzidas e imveis com a respirao e fonao, mas cujas cartilagens aritenoidiais eram mobilizveis, mesmo quando no exame microscpico *post-mortem* as articulaes cricoaritenoidiais apresentavam doena reumtica grave. O que verificaram nestes doentes foi a presena de alteraes degenerativas nervosas, concretamente dos nervos vago, larngeo superior e larngeo recorrente, e que resultaram na atrofia dos msculos da laringe. Estas alteraes degenerativas foram relacionadas com processos arterticos que afetavam os *vasa nervosum* – neuropatia isqumica ^{[18][57]}.

Artrite Cricoaritenoidia

A artrite cricoaritenoidia  o principal marco da AR larngea, e a AR  a sua causa mais comum ^{[38][40][45]}. Contudo, diversas outras patologias podem tambm caus-la, estando resumidas na Tabela 2 algumas das causas mais importantes.

Esta articulao  uma diartrose, com 2 superfcies articulares regulares – a base da cartilagem aritenoidia e a lmina posterior da cartilagem cricoideia, que possui movimentos de rotao, deslizamento horizontal e inclinao ntero-posterior ^{[5][13][43]}.  de vital importncia para a mobilizao das cordas vocais e, como tal, para a respirao e proteo da via area e tambm para a fonao ^{[5][38][40][43]}.

Tabela 2

Outras causas de artrite CA

Gota
LES
Esclerose sistémica
Espondilartrites
Policondrite recidivante
Artrite reativa
Extensão de infeção respiratória superior
Trauma externo ou interno (laringoscopia, broncoscopia, intubação)
Imobilização prolongada (p.ex. por paresia bilateral dos nervos laríngeos recorrentes)
Fibrose pós-radioterapia
Tumores das cordas vocais

Referências: [5][23][38][40][42][54]

Sintomas

A artrite CA possui uma fase aguda e uma fase crónica, sendo que em cada fase a apresentação clínica é distinta.

A cricoaritenoidite aguda pode ocorrer durante uma exacerbação da AR ou, mais raramente, ser um dos achados verificados durante o diagnóstico inicial da doença sistémica [5]. Durante este processo, o movimento das cordas vocais encontra-se limitado devido ao derrame que limita a mobilidade da articulação [40]. Os sintomas que daí decorrem são variáveis, e incluem sensação de corpo estranho, sensação de repleção laríngea agravada pela fala e pela deglutição (*Montgomery* refere que este é o primeiro e também o mais comum dos sintomas), disfonia, odinofagia, tosse e dor ao tossir ou falar, que pode também ser precipitada ou agravada pela palpação da cartilagem tiroideia. A dor pode irradiar para os pavilhões auriculares (otalgia referida), visto que a inervação sensitiva da articulação cricoaritenoidéia é feita por fibras do nervo vago. Os sintomas mais graves são a dispneia, diretamente proporcional ao grau de edema laríngea e de imobilização da articulação, e o estridor que, quando ocorre, pode ser agravado durante o sono ou pela sedação [14][23][38][43][56]. É, contudo, relevante referir que a dispneia é um sintoma que pode ter múltiplas causas num doente com AR, relacionadas com a própria doença, com as suas complicações ou com o seu tratamento,

sendo a artrite CA uma causa rara de dispneia no contexto de AR [10]. A Tabela 3 apresenta outras causas de dispneia na AR.

Tabela 3

Outras causas de dispneia na AR

Derrame pericárdico
Derrame pleural
Espessamento inflamatório da pleura
Pneumonia intersticial
Bronquiectasias
Bronquiolite obliterante
Nódulos reumatoides pulmonares
Hipertensão pulmonar
Fibrose induzida pelo MTX
Pneumonite ou asma induzida por AINEs

Referências: [10]

A artrite CA crónica tem uma clínica, regra geral, bem mais frustrante, e alguns doentes podem apresentar-se assintomáticos, especialmente em repouso e em períodos de melhor controlo da AR. Nesta fase, a movimentação das cordas vocais encontra-se limitada porque a articulação está danificada ou até anquilosada, sendo que os sintomas decorrem da posição de fixação das cordas vocais e da própria articulação [5][40][56]. A disfonia, quando existe, é geralmente ligeira. Pode haver estridor, particularmente com o esforço ou durante o sono, e que é inspiratório. A dispneia estará presente quando o processo artrítico já for mais generalizado e avançado, não existindo se a afeção da articulação CA for unilateral (se o doente já estiver confinado ao leito a dispneia pode não ser aparente, porque o doente não realiza esforços) [5][14][23][38][43][56]. Contudo, qualquer processo patológico que aumente de forma aguda as necessidades respiratórias – esforço, acidose metabólica, infeção – ou reduza o diâmetro da via aérea – infeção do trato respiratório alto, manipulação da via aérea – pode levar a uma rápida agudização da artrite crónica, com possível comprometimento da respiração e risco de morte [5][38].

Alterações Laringoscópicas

Tal como os sintomas, também as alterações laringoscópicas são distintas na fase aguda e na fase crónica do processo artrítico.

Os achados na fase aguda são mais marcantes. Pode haver franco edema e eritema sobre as aritenoideias, as pregas ariepiglóticas e as pregas ventriculares. Já as cordas vocais podem apresentar-se normais ou apenas vagamente edematosas. Se houver envolvimento bilateral grave, as aritenoideias podem fixar-se em adução, o que leva a que as cordas vocais se encurvem durante a inspiração. Nesta circunstância, estas cartilagens estão imóveis, e a sua manipulação é extremamente dolorosa ^{[14][38][43]}.

Quando a artrite evolui para a cronicidade, as aritenoideias começam a apresentar-se mais móveis e a abertura glótica aumenta, ainda que fique estreitada. Contudo, a aparência da laringe pode ser quase normal, sem edema ou eritema. O achado mais comum é o espessamento e enrugamento da mucosa sobre as aritenoideias. Na fase terminal do processo, com o avanço da doença, as articulações ficam cada vez menos móveis, até que ficam anquilosadas, e as aritenoideias deixam de ser móveis ou mobilizáveis pela manipulação (algo que distingue este processo da paresia do nervo laríngeo recorrente, cuja imagem laringoscópica pode ser muito semelhante). Se a anquilose ocorrer em adução, a abertura glótica fica bastante estreitada e as cordas vocais encurvam-se na inspiração e fonação, tal como na artrite aguda ^{[14][38][43]}.

Alterações Imagiológicas

O diagnóstico de artrite CA nem sempre é fácil, e a realização de laringoscopia apenas nos permite avaliar a mucosa e a mobilidade das articulações e cordas vocais. Mas, mesmo quando não há sintomas (ou os mesmos são pouco importantes) e a laringoscopia é inocente, pode haver afeção da articulação CA pela AR. Assim, a radiografia de baixa voltagem e sobretudo a TC da laringe providenciam indispensáveis informações complementares ^{[12][14][36][40]}.

As alterações imagiológicas verificadas nos diversos estudos foram amplamente variáveis e de diversa gravidade – aumento do volume ou densidade da articulação (proeminência da CA), anomalias das cordas vocais (localização paramediana e diminuição dos seus artefactos imagiológicos de mobilidade), luxação/subluxação da CA, erosão da articulação ou até a destruição parcial ou total das cartilagens cricoideia e/ou aritenoideia. Estes estudos não demonstraram a existência de uma correlação significativa entre quaisquer sintomas e uma maior probabilidade de serem detetadas alterações imagiológicas, e a relação entre a maior gravidade da doença periférica e a presença de mais e/ou mais graves alterações nos exames de imagem é duvidosa. *Brazeau-Lamontagne et al.* afirmaram que quanto a maior gravidade da AR periférica,

mais numerosas foram as anomalias na TC. *Jurik & Pedersen* não encontraram esta relação [12][36][41].

Patologia

A Figura 1 apresenta cortes histológicos normais da articulação CA.

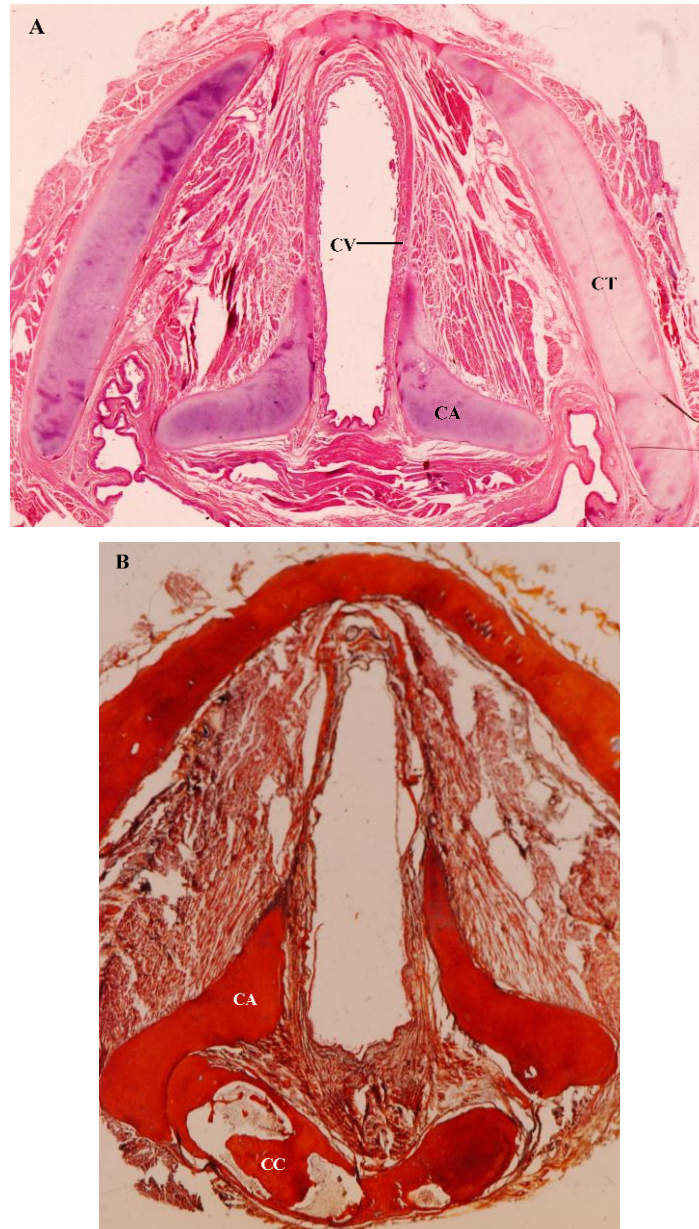


Figura 1: **A** – Corte histológico horizontal de uma laringe humana ao nível das cordas vocais; identificam-se a cartilagem tiroideia, as aritenóideas, o ligamento vocal, e músculos laríngeos como o tiroaritenóideu; verifica-se que o esqueleto laríngeo é de estrutura cartilaginosa, não se identificando ainda núcleos de ossificação, o que permite supor tratar-se de uma laringe de um jovem.

B – Corte histológico horizontal de uma laringe em que se observa a articulação cricoaritenóidea normal; observando a estrutura e disposição dos elementos que constituem a laringe, torna-se evidente o impacto que a artrite reumatóide poderá ter na laringe, na prática clínica.

(CA – Cartilagem aritenóidea; CT – Cartilagem tiroideia; CV – Corda vocal; CC – Cartilagem cricoideia)

Fonte: Coleção de cortes histológicos do Clínica Universitária de Otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa; imagens graciosamente cedidas para este trabalho.

O processo histopatológico da artrite CA é bem conhecido, e são múltiplos os relatos na literatura que retratam as suas progressivas alterações. Inicia-se com uma sinovite proliferativa e exsudativa. A membrana sinovial apresenta-se inicialmente espessada devido a uma infiltração fibroblástica (agregados focais) e linfoplasmocitária (mais difusa), adquirindo posteriormente um aspeto papilar pela hiperplasia das células da membrana, ainda sem distorção óbvia da arquitetura articular, embora possa já haver algum material fibrinoide na cavidade articular. Com a progressão da doença, o tecido de granulação (*pannus*) invade o pericôndrio a partir da membrana sinovial e de seguida a própria cartilagem articular, substituindo o tecido conjuntivo da mesma e dando início à destruição articular. À medida que uma porção da cartilagem articular é substituída pelo *pannus*, dá-se um crescimento compensatório da cartilagem oposta, levando à gradual aproximação das superfícies articulares, à irregularidade da interlinha articular e, finalmente, à obliteração da cavidade articular pelo tecido inflamatório fibroso, cujo aumento de densidade acaba por conduzir à anquilose fibrosa da articulação. Nalguns casos, pode haver ossificação e subsequente anquilose óssea ^{[9][13][14][31][43]}.

Complicações

São as complicações da artrite CA que tornam a AR laríngea possivelmente perigosa para a vida do doente, e que reforçam a sua importância para especialistas de diversas áreas – otorrinolaringologistas, anesthesiologistas, internistas, intensivistas e reumatologistas.

A principal, mais grave e mais reportada das complicações da artrite CA é a obstrução aguda da via aérea. Isto pode ocorrer num processo de cricoaritenoidite aguda, mas é mais comum num processo de agudização da artrite crónica, por uma das causas já mencionadas nesta revisão (*vide Sintomas*) ^[40]. A imobilização das cordas vocais e redução da abertura glótica leva a alterações espirométricas características de uma obstrução extratorácica das vias aéreas – o rácio entre o volume expiratório forçado no primeiro segundo e o débito expiratório máximo instantâneo (FEV1/PEF) é superior a 10 mL/L/min (embora estes estudos apenas tenham sido realizados em condições não-urgentes) ^{[10][38][46]}. A obstrução grave das vias aéreas requer uma rápida identificação e pode implicar a intubação endotraqueal urgente do doente ou, na impossibilidade de o fazer (a abertura glótica pode não permitir a passagem de um tubo oro ou nasotraqueal), de uma traqueostomia, sendo que alguns afirmam que a traqueostomia é o procedimento mais adequado, dado que a intubação poderá condicionar um aumento do edema glótico

(particularmente se a intubação for traumática), o que pode levar a uma nova obstrução respiratória aguda após a extubação [25][38][40].

Gatland, Kenen & Brookes descreveram um caso com outra possível complicação da artrite CA avançada, também potencialmente grave – ulceração hipofaríngea que se desenvolveu a partir de uma das articulações CA, totalmente necrosada e substituída por tecido inflamatório crónico. Este tecido estendia-se continuamente desde a articulação até à base da úlcera hipofaríngea. Estes autores afirmam que a gravidade desta complicação implica que o seu tratamento, caso o doente seja *fit for surgery*, seja a laringectomia total [27].

Tratamento

O tratamento da artrite CA varia consoante falemos de artrite aguda ou crónica.

No caso da cricoaritenoidite aguda, o tratamento é sintomático e depende da gravidade dos sintomas. Em casos mais ligeiros, sem estridor ou obstrução da via aérea, os sintomas poderão ser aliviados com descanso vocal, aplicação de calor local, AINEs e glucocorticoides (GC) sistémicos (embora alguns autores advoguem o uso de corticoides em altas doses, o seu uso é controverso) ou, em alternativa, tópicos, por aerossóis [5][7][17][19][27][38]. Caso os sintomas sejam mais graves, havendo estridor, mas o doente consiga respirar autonomamente, pode ser benéfica a utilização de uma mistura 80:20 hélio : oxigénio, para diminuir o esforço ventilatório e melhorar o fluxo aéreo [5]. Nestes casos, já com algum grau de obstrução das vias aéreas, os glucocorticoides sistémicos parecem, ainda assim, ser uma terapia frequentemente eficaz [5][17][38][40]. Quando não o é, deve ser ponderada a injeção intra ou periarticular de GC (*Dockery, Sismanis & Abedi* indicam o uso de triamcinolona), que se demonstrou eficaz na melhoria da mobilidade articular, mesmo que seja necessário recorrer a intubação endotraqueal ou traqueostomia. E deve ser considerada antes de abordagens cirúrgicas, uma vez que a imobilidade das articulações CA pode não se dever à sua anquilose (que é característica da artrite CA crónica, mas cuja apresentação se pode confundir com a artrite CA aguda), mas apenas a uma exacerbação da componente inflamatória da AR [5][7][17][19][27][38]. As terapêuticas cirúrgicas, idênticas às utilizadas no tratamento da artrite CA crónica, devem ser reservadas para casos em que a terapêutica médica se revela infrutífera [17][19].

Por outro lado, a artrite CA crónica progride de forma insidiosa e é muitas vezes assintomática ou paucissintomática, pelo que o seu tratamento variará com o grau de

obstrução respiratória identificado e com as especificidades de cada doente, já que para doentes com diminuição da mobilidade ou anquilose das articulações CA não existe um tratamento standardizado. O uso de GC parece ter benefícios muito menores do que na artrite CA aguda, pelo que as abordagens cirúrgicas parecem ser mais úteis ^[40]. Nestas circunstâncias, a decisão terapêutica deve ser individualizada, balanceando sempre o desejo de obter uma via aérea patente com as desvantagens que os procedimentos cirúrgicos acarretam, nomeadamente o enfraquecimento das capacidades vocais e o aumento do risco de aspiração ^{[5][20][27]}. Existem múltiplas abordagens cirúrgicas possíveis, e que incluem a aritenoidectomia (via aberta ou via endoscópica, a laser), a lateralização endoscópica de uma das cordas vocais (aritenoidopexia) e a cordotomia a laser/resseção em cunha de uma das cordas vocais ^{[5][17][23][27]}. Caso estas abordagens falhem ou não sejam possíveis, deve realizar-se uma traqueostomia permanente ^{[5][17]}.

Um caso especial são os doentes com AR periférica avançada e deformações reumatoides dos dedos das mãos, que os tornam incapazes de realizar os cuidados adequados para preservar o estoma traqueal viável e limpo. Nesta situação, a cirurgia de lateralização de uma das cordas vocais parece ser mais vantajosa ^[23]. Outro caso especial são os doentes com artrite CA e que possuem, igualmente, afeção da coluna cervical pela AR, visto que a maioria das técnicas cirúrgicas referidas são de pouca utilidade, sendo a traqueostomia permanente a estratégia mais adequada ^[40].

Deve ainda ser dada uma atenção particular ao doente com AR que vai realizar procedimentos cirúrgicos eletivos, recomendando-se que seja realizada, *a priori*, uma avaliação otolaringológica em doentes disfónicos, intolerantes ao exercício ou com respiração ruidosa e, caso haja risco de obstrução aguda das vias respiratórias durante a cirurgia ou no período pós-operatório, devem ser usadas estratégias preventivas. Estas podem passar pela administração sistémica de GC no pré-operatório, pela utilização de broncofibroscopia para auxiliar a intubação e evitar que a mesma seja traumática, pela preferência por técnicas de anestesia locorregional, se forem possíveis, pelo atraso na extubação no pós-operatório ou pela realização de uma traqueostomia previamente à indução anestésica ^[40].

É, no entanto, premente não esquecer que a maioria dos estudos e *case reports* encontrados na literatura são prévios à utilização clínica de DMARDs convencionais e biológicos, altamente eficazes no controlo da AR, pelo que é provável que haja um decréscimo da incidência da artrite CA, quer aguda, quer crónica, e, por isso, uma

diminuição da necessidade de terapêuticas cirúrgicas, de intubação endotraqueal, ou traqueostomia ^{[23][46]}.

Artrite Cricotiroideia

A articulação cricotiroideia, entre o corno inferior da cartilagem tiroideia e a cartilagem cricoideia, é uma articulação sinovial, tal como a articulação cricoaritenóideia, podendo igualmente sofrer as alterações patológicas características da artrite reumatóide ^{[5][36]}. Apesar disso, os relatos sobre artrite cricotiroideia na literatura são muito mais escassos do que os de artrite CA, talvez, como referem *Berjawi et al.*, pela sua menor relevância para a patência das vias aéreas superiores ^[8].

Contudo, esta articulação é extremamente importante para a fonação, quer para a voz falada, quer para a voz cantada ^[8]. Como tal, a sua afeção pode ter um enorme impacto social, sobretudo em pessoas que utilizem a sua voz de forma profissional, como, por exemplo, cantores ou locutores de rádio. Adicionalmente, esta articulação também tem um papel na mobilidade da laringe durante a deglutição ^[40].

Sintomas

Por ação do músculo cricotiroideu, o movimento basculante da cartilagem cricoideia aumenta a distância entre a comissura anterior da cartilagem tiroideia e os processos vocais das cartilagens aritenóideias, onde se inserem as verdadeiras cordas vocais. Com este movimento, produz-se um alongamento e aumento da tensão das cordas vocais ^[43], o que é de extrema relevância para emissão de sons mais altos/agudos. Por isso, a articulação cricotiroideia é a principal reguladora do tom de voz ^[8].

Assim, as anomalias da estrutura da articulação cricotiroideia, a sua fixação ou subluxação, podem levar a sintomas como alterações do tom de voz, roturas de tom, maior fadiga vocal, perda de amplitude vocal ou incapacidade em sustentar uma nota musical ^[8].

Alterações Imagiológicas

No que respeita a alterações imagiológicas, são muito poucas as referências na literatura a alterações específicas da articulação cricotiroideia. Na realidade, apenas 2 das referências encontradas mencionavam diretamente esta articulação.

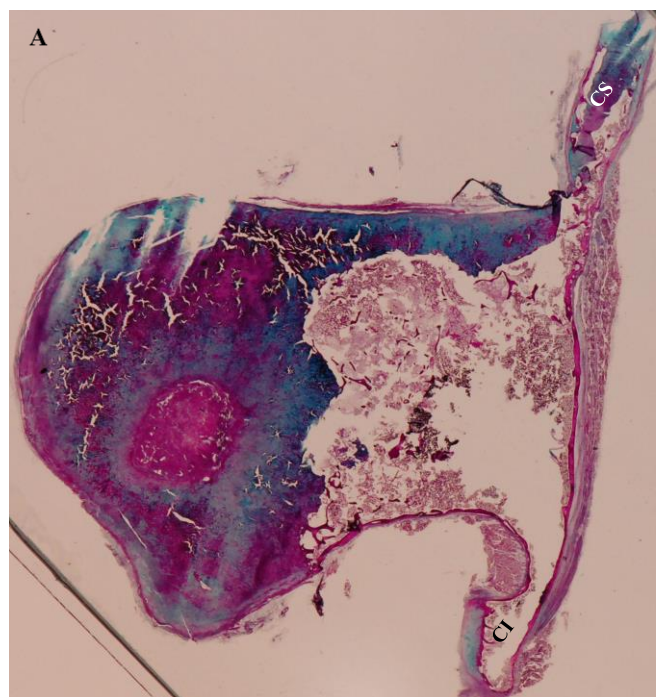
Jurik & Pedersen, num estudo onde empregaram radiografias de pescoço de baixa voltagem, observaram destruição óssea da cartilagem cricoideia e/ou do corno inferior da cartilagem tiroideia em 18,2% dos doentes com RA que analisaram (4 em 22) – no adulto, as cartilagens cricoideia, tiroideia e aritenoideias do esqueleto da laringe sofrem um processo de ossificação, tornando-se estruturas ósseas onde persistem ilhas cartiláneas ^[13]. Contudo, com as projeções que utilizaram não conseguiram visualizar as facetas articulares ^[36].

Já *Berjawi et al.* verificaram por TC de alta resolução a presença de estreitamento do espaço articular da articulação cricotiroideia, aumento de densidade articular e anquilose da articulação nos doentes com AR avançada estudados (ver Tabela 1) ^[8].

Patologia

As melhores informações acerca das alterações patológicas que a articulação cricotiroideia sofre durante o processo artrítico advêm de um estudo necróptico de *Bridger et al.* .

Em condições normais, a articulação cricotiroideia é histologicamente idêntica à articulação cricoaritenoideia. As superfícies articulares são regulares e encontram-se lubrificadas por uma fina camada de líquido sinovial. A título de exemplo, a Figura 2 apresenta o corte histológico da cartilagem tiroideia e de uma articulação cricotiroideia normal.



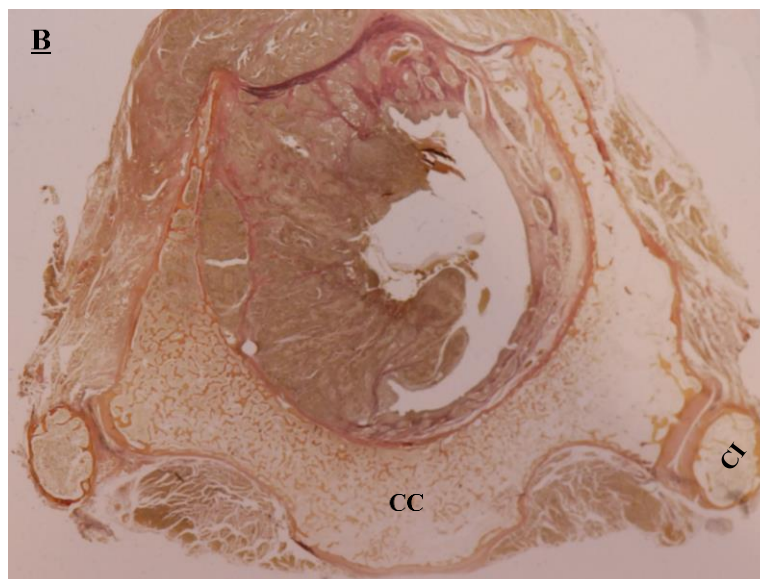


Figura 2: A – Corte histológico de uma das asas da cartilagem tiroideia de um adulto. Observa-se o processo de ossificação que vai decorrendo ao longo da vida. Nesta preparação a parte anterior (à esquerda) ainda tem uma estrutura cartilaginosa, apresentando ainda assim focos de ossificação, enquanto toda a parte posterior da cartilagem e os cornos superiores e inferiores (lado direito da imagem) já estão ossificados; é o corno inferior da cartilagem tiroideia que na sua face interna articula com a superfície articular correspondente da cartilagem cricoideia constituindo a articulação cricotiroideia.

B – Corte histológico de um peça operatória de um tumor maligno da laringe seccionado horizontalmente ao nível da subglote. Na parte inferior da imagem observa-se a placa cricoideia e lateralmente as articulações cricotiroideias. Identificam-se as superfícies articulares cartilaginosas do corno inferior e da cricoideia, enquanto a estrutura de ambas as cartilagens já está ossificada; pela própria estrutura articular é possível imaginar o impacto de uma patologia inflamatória ao nível das articulações da laringe.

(CS – Corno Superior; CI – Corno Inferior; CC – Cartilagem cricoideia)

Fonte: Coleção de cortes histológicos do Clínica Universitária de Otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa; imagens graciosamente cedidas para este trabalho.

O processo artrítico inicia-se como uma sinovite, apresentando-se a membrana sinovial mais espessa do que o normal, devido a hiperplasia, mas também à presença de um infiltrado linfoplasmocítico ^[13]. Nesta fase precoce, as facetas articulares são poupadas. Posteriormente, a proliferação da sinovial torna-se mais marcada, e a membrana adquire uma aparência papilar. Há um aumento da produção de líquido sinovial, gerando-se um derrame articular com depósitos intracavitários de fibrina ^[13].

Com a progressão da doença, o tecido inflamatório começa a cobrir as superfícies articulares, tornando-as irregulares, e fica mais fibrótico, formando-se o *pannus*, típico da AR ^[13]. Pode ainda haver reabsorção da cartilagem articular.

Após esta fase inflamatória destrutiva, inicia-se um processo de reparação fibrosa, que pode obliterar a cavidade articular, unindo diretamente as 2 superfícies articulares ^[13].

No seu estudo *post-mortem*, *Bridger et al.* referem que as alterações histológicas das articulações cricotiroideias eram mais graves e avançadas do que as que observaram

nas articulações cricoaritenoidéias; em 2 casos, verificaram a fusão completas das superfícies articulares por uma massa fibrosa sólida com pequenas ilhas de tecido cartilágneo dentro de áreas necróticas; noutra caso, observaram uma anquilose óssea rígida ^[13]. De certa forma, estes achados anatomopatológicos são consistentes com os achados radiológicos observados por *Jurik & Pedersen*, já descritos ^[36].

Tratamento

Embora a literatura tenha referências a múltiplas estratégias médicas e cirúrgicas para o tratamento da artrite cricoaritenoidéia, não foram encontradas quaisquer referências ao tratamento específico da artrite cricotiroideia. Mais uma vez, podemos inferir que a falta de informação se relaciona com a menor relevância clínica desta manifestação, quer em termos de sintomatologia, quer em termos de complicações relacionadas com a patência da via aérea.

Assim, o tratamento da artrite cricotiroideia passará pelo tratamento da doença sistémica, com DMARDs, aliados a terapêutica sintomática com AINEs e/ou corticosteroides, embora não haja um regime de terapêutica sistémica que seja aceite como *standard* no tratamento de doentes com envolvimento da laringe ^{[33][48]}.

Nódulos Reumatóides Laríngeos

Os nódulos reumatóides são um dos marcos extra-articulares da artrite reumatóide, estando presentes em até 25% dos doentes ^{[5][58]}. A sua dimensão é altamente variável, desde alguns milímetros até enormes massas confluentes e, embora sejam mais frequentes em áreas sujeitas a microtraumas repetidos, pontos de contacto e pressão sobre tendões e ossos ou em associação com bursas, podem envolver o tecido conjuntivo de qualquer órgão ou sistema ^{[13][14][35]}. É também sabido que doentes com artrite reumatóide a receber tratamento sistémico com metotrexato (MTX) possuem um risco aumentado de desenvolver nódulos reumatóides (5-10%), mas ainda não é claro se esta observação é extensível aos nódulos que envolvem a laringe ^{[5][22]}.

O primeiro registo na literatura de nódulos reumatóides na laringe é de 1948, quando *Raven et al.* descreveram um doente com nódulos disseminados, incluindo pequenos nódulos na região glótica e na epiglote ^[24]. *Mikkelsen et al.*, em 1955, fizeram a primeira descrição de nódulos reumatóides envolvendo as cordas vocais (também designados nódulos “em bambu”) ^{[14][24]}. Ainda assim, os nódulos reumatóides laríngeos

são entidades clínicas raras, que acometem predominantemente as cordas vocais e as pregas vestibulares, de acordo com *Bandi et al.* [5]. Já *Bridger et al.* afirmam que as regiões tirohioideia e pós-cricóideia, pela sua tendência para sofrerem traumas crônicos de baixa intensidade, serão as mais propensas a apresentar estas lesões [13].

Sintomas

Os sintomas causados pela presença de um nódulo reumatoide na laringe variam de acordo com o tamanho e com a localização anatômica do mesmo [5]. Não foram encontrados estudos clínicos que avaliem quais os sintomas mais comumente reportados por doentes que apresentam nódulos reumatoides, nem qual a porção destes nódulos que são assintomáticos. Assim, os sintomas aqui referidos resultam da conjugação de sintomas identificados em *case reports* e artigos de revisão.

O sintoma mais referido é a rouquidão/disfonia, de início insidioso e que pode ser progressiva ou intermitente, sendo sobretudo mencionada para nódulos que envolvem a região glótica e, em particular, as cordas vocais [5][21][24]. A dificuldade na deglutição/disfagia alta, também de início insidioso, é igualmente reportada com frequência [5][21][24]. Existem igualmente *case reports* que referem odinofagia como um sintoma que se pode associar à presença destas lesões [1].

Por outro lado, queixas de dispneia, sendo possíveis, não são habituais para doentes com nódulos reumatoides laríngeos que não apresentem outra forma de envolvimento deste órgão pela AR (nomeadamente, artrite cricoaritenóideia). Ainda assim, podem contribuir para as queixas de dificuldade respiratória de um doente quando associados a edema e fibrose do tecido submucoso adjacente, ou se forem de grandes dimensões e provocarem o estreitamento do lúmen laríngeo e/ou traqueal [5][13][21].

Alterações Laringoscópicas

Quando aparentes por avaliação laringoscópica, os nódulos reumatoides apresentam-se maioritariamente como massas arredondadas submucosas, por vezes com edema mucoso e eritema associados [1][24][55][58]. Como assim se percebe, a aparência macroscópica destes nódulos é bastante inespecífica, sendo por isso indistinguíveis de outras lesões nodulares (a Tabela 4 apresenta uma lista resumida de possíveis diagnósticos diferenciais). Assim, o seu diagnóstico depende de um alto índice de suspeição, particularmente em doentes com AR que apresentem rouquidão/disfonia, aliado a uma cuidadosa avaliação anatomopatológica [14][24].

Apesar desta aparência inespecífica por laringoscopia, por vezes os nódulos reumatoides podem adquirir um aspeto diferente, com ulceração da mucosa sobrejacente, como relatam alguns autores ^{[1][24][54][57]}. É possível que esta ulceração se relacione com o aumento do foco necrótico dos nódulos, e pode levar a uma severa destruição dos tecidos laríngeos ^{[27][54]}.

Tabela 4

Diagnósticos diferenciais de um nódulo reumatoide laríngeo

Quisto laríngeo simples
Pólipo laríngeo
Laringocelo
Tuberculose
Abcesso laríngeo
Granuloma sarcoide
Granuloma de contacto
Policondrite recidivante
Lúpus eritematoso sistémico
Esclerose sistémica
Amiloidose laríngea
Tumor benigno da laringe (exs: fibroma, condroma, hemangioma)
Carcinoma de células escamosas
Sinovite/derrame articular laríngeo

Referências: [6][17][23][32][33][46][47][54]

Patologia

Em termos histopatológicos, os nódulos laríngeos são idênticos aos nódulos reumatoides encontrados noutras regiões do corpo. São subepiteliais e constituídos por 3 regiões – uma região central, de tecido conjuntivo necrótico, circundada por uma camada intermédia de histiócitos, fibroblastos e monócitos densamente organizados em paliçada (esta paliçada celular é a característica mais distintiva de um nódulo reumatoide) e uma região externa fibrótica, composta essencialmente por fibroblastos, linfócitos e plasmócitos. Ocasionalmente, podem estar presentes células gigantes multinucleadas ^{[1][13][14][24][33][35][55][58]}.

Tratamento

O tratamento dos nódulos reumatóides laríngeos envolve 3 elementos – melhoria sintomática, manutenção das funções fisiológicas da laringe (em particular, a fonação) e preservação da patência da via aérea [58].

Webb & Payne removeram um nódulo reumatóide de uma das cordas vocais por curetagem, com melhoria dos sintomas (disfonia) e com a corda vocal afetada a retomar a sua aparência normal [55].

Woo, Mendelsohn & Humphrey realizaram uma cordotomia com drenagem do nódulo, tendo as queixas da doente melhorado imediatamente [58].

Moroco & McGinn reportam que a possibilidade de tratar estes nódulos, não só com ressecção microcirúrgica, como também com injeções intranodulares de glucocorticóides [44].

Relativamente à terapêutica da doença sistémica, não existem referências na literatura que reportem diretamente que o tratamento e controlo da AR sistémica seja útil no tratamento dos nódulos reumatóides laríngeos, nem que existam regimes sistémicos que se associem a uma menor ocorrência destes nódulos, ainda que o MTX, como já referido, se associe a uma maior ocorrência de nódulos reumatóides subcutâneos [5][22][33].

CONCLUSÕES

A AR parece afetar a laringe mais comumente do que se supõe clinicamente, dado que as manifestações periféricas se sobrepõem às manifestações associadas à doença laríngea, em geral bem mais ligeiras e menos mutilantes. Contudo, o envolvimento da laringe pela AR pode dar origem a complicações graves e ameaçadoras da vida, particularmente pela possibilidade de obstrução aguda da via aérea, pelo que o seu reconhecimento, diagnóstico e tratamento é de vital importância e tem implicações para múltiplas áreas médicas. Pela inespecificidade dos sintomas e pela inocência do exame objetivo na maioria dos doentes, a laringoscopia e os métodos de imagem, nomeadamente a TC da laringe, são de grande interesse para estabelecer o diagnóstico de AR laríngea e permitir que o seu tratamento seja tão precoce quando possível, minimizando assim a sua morbilidade e mortalidade.

Ainda assim, é importante ressaltar que a maioria dos estudos dedicados a este tema foram realizados antes da utilização generalizada de DMARDs convencionais ou

biológicos para o tratamento da AR, pelo que devemos reforçar a relevância da realização de novos estudos para compreender quão comum é a AR laríngea atualmente, e se os novos fármacos entretanto introduzidos na prática clínica são, também eles, úteis no tratamento e prevenção desta manifestação extra-articular. É, todavia, possível especular que a mesma será hoje menos comum do que no passado, pois as terapias atuais permitem um melhor e mais prolongado controlo da doença sistémica.

AGRADECIMENTOS

À Dra. Maria Pimenta Machado, pela sua orientação e pela disponibilidade para rever todo o trabalho.

Ao Professor Óscar Dias, pela oportunidade de realizar este trabalho e também por todo o apoio e disponibilidade que sempre demonstrou durante a realização do mesmo.

À minha família – aos meus pais, à minha irmã e ao meu avô, por todo o apoio que me deram, não só durante a realização deste trabalho e durante o meu percurso académico, como também durante toda a minha vida.

À Sofia, por estar sempre lá, e por ter compartilhado comigo esta fantástica jornada.

Conflitos de Interesses: Nada a declarar.

Financiamento/Apoios: Nada a declarar.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Abadir, W. F., & Forster, P. M. (1974). Rheumatoid vocal cord nodules. *The Journal of Laryngology and Otology*, 88(5), 473–478.
- [2] Asher, R. (1964). Rheumatoid Arthritis with Laryngeal Stridor. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 57, 333.
- [3] Baker, O. A., & Bywaters, E. G. (1957). Laryngeal stridor in rheumatoid arthritis due to cricoarytenoid joint involvement. *British Medical Journal*, 1(5032), 1400.
- [4] Bamshad, M. *et al.* (1989). Acute upper airway obstruction in rheumatoid arthritis of the cricoarytenoid joints. *Southern Medical Journal*, 82(4), 507–511.
- [5] Bandi, V., Munnur, U., & Braman, S. S. (2002). Airway problems in patients with rheumatologic disorders. *Critical Care Clinics*, 18(4), 749–765.
- [6] Beirith, S. C., *et al.* (2013). Laryngeal involvement in rheumatoid arthritis. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 79(2), 233–238.
- [7] Bengtsson, M., & Bengtsson, A. (1998). Cricoarytenoid arthritis – a cause of upper airway obstruction in the rheumatoid arthritis patient. *Intensive Care Medicine*, 24(6), 643.
- [8] Berjawi, G., *et al.* (2010). Cricothyroid joint abnormalities in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Voice*, 24(6), 732–737.
- [9] Bienenstock, H., Ehrlich, G. E., & Freyberg, R. H. (1963). Rheumatoid arthritis of the cricoarytenoid joint: a clinicopathologic study. *Arthritis and Rheumatism*, 6, 48–63.
- [10] Bossingham, D. H., & Simpson, F. G. (1996). Acute laryngeal obstruction in rheumatoid arthritis. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 312(7026), 295–296.
- [11] Branco, J. C., *et al.* (2016). Prevalence of rheumatic and musculoskeletal diseases and their impact on health-related quality of life, physical function and mental health in Portugal: Results from EpiReumaPt - a national health survey. *RMD Open*, 2(1).
- [12] Brazeau-Lamontagne, L., *et al.* (1986). Cricoarytenoiditis: CT assessment in rheumatoid arthritis. *Radiology*, 158(2), 463–466.
- [13] Bridger, M. W. M., Jahn, A. F., & Peter Van Nostrand, A. W. (1980). Laryngeal Rheumatoid Arthritis. *The Laryngoscope*, 90(2), 296–303.
- [14] Brooker, D. S. (1988). Rheumatoid arthritis: otorhinolaryngological manifestations. *Clinical Otolaryngology and Allied Sciences*, 13(3), 239–246.
- [15] Campbell, S. M., Montanaro, A., & Bardana, E. J. (1983). Head and Neck Manifestations of Autoimmune Disease. *American Journal of Otolaryngology*, 4(3), 187–216.
- [16] Castro, M. A. F. de, *et al.* (2012). Videolaryngostroboscopy and voice evaluation in patients with rheumatoid arthritis. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 78(5), 121–127.
- [17] Chen, J. J., Branstetter, B. F., & Myers, E. N. (2005). Cricoarytenoid rheumatoid arthritis: an important consideration in aggressive lesions of the larynx. *American Journal of Neuroradiology*, 26(4), 970–972.

- [18] Darke, C. S., Wolman, L., & Young, A. (1958). Laryngeal stridor in rheumatoid arthritis. *British Medical Journal*, 1(5082), 1279–1282.
- [19] Dockery, K. M., Sismanis, A., & Abedi, E. (1991). Rheumatoid arthritis of the larynx: the importance of early diagnosis and corticosteroid therapy. *Southern Medical Journal*, 84(1), 95–96.
- [20] Eckel, H. E., *et al.* (2003). Management of bilateral arytenoid cartilage fixation versus recurrent laryngeal nerve paralysis. *The Annals of Otolaryngology, Rhinology, and Laryngology*, 112(2), 103–108.
- [21] Eddaoudi, M., Rostom, S., Amine, B., & Bahiri, R. (2019). The involvement of vocal cords in rheumatoid arthritis: a clinical case. *The Pan African Medical Journal*, 34, 102.
- [22] Erb, N., Pace, A. V., Delamere, J. P., & Kitas, G. D. (2001). Dysphagia and stridor caused by laryngeal rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 40(8), 952–953.
- [23] Foggia, M. J., & Hoffman, H. T. (2019). Cricoarytenoid joint abscess associated with rheumatoid arthritis. *American Journal of Otolaryngology - Head and Neck Medicine and Surgery*, 40(3), 459–461.
- [24] Friedman, B. A. (1975). Rheumatoid nodules of the larynx. *Archives of Otolaryngology*, 101(6), 361–363.
- [25] Funk, D., & Raymon, F. (1975). Rheumatoid arthritis of the cricoarytenoid joints: an airway hazard. *Anesthesia and Analgesia*, 54(6), 742–745.
- [26] Gairola, A., *et al.* (1991). Laryngeal and ear involvement in rheumatoid arthritis in North India. *British Journal of Rheumatology*, 30(1), 65–66.
- [27] Gatland, D. J., Keene, M. H., & Brookes, J. D. (1988). Cricoid necrosis in laryngeal rheumatoid arthritis. *The Journal of Laryngology and Otolaryngology*, 102(3), 271–275.
- [28] Geterud, A. (1991). Rheumatoid arthritis in the larynx. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 20(3), 215.
- [29] Geterud, A., *et al.* (1991). Laryngeal involvement in rheumatoid arthritis. *Acta Oto-Laryngologica*, 111(5), 990–998.
- [30] Gómez-Puerta, J. A., *et al.* (2014). Laryngeal assessment by videolaryngostroboscopy in patients with rheumatoid arthritis. *Reumatología Clínica*, 10(1), 32–36.
- [31] Grossman, A., Martin, J. R., & Root, H. S. (1961). Rheumatoid arthritis of the crico-arytenoid joint. *Laryngoscope*, 71(5), 530–544.
- [32] Hah, J. H., *et al.* (2016). A population-based study on the association between rheumatoid arthritis and voice problems. *Clinical Rheumatology*, 35(7), 1873–1878.
- [33] Hilgert, E., *et al.* (2008). Hoarseness due to bamboo nodes in patients with autoimmune diseases: a review of literature. *Journal of Voice: Official Journal of the Voice Foundation*, 22(3), 343–350.
- [34] Huang, K., & Kur, J. (2017). Laryngeal stridor in rheumatoid arthritis. *Canadian Medical Association Journal*, 189(38), E1213.
- [35] Hurd, E. R. (1979). Extraarticular manifestations of rheumatoid arthritis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 8(3), 151–176.
- [36] Jurik, A. G., & Pedersen, U. (1984). Rheumatoid arthritis of the crico-arytenoid and crico-thyroid joints: a radiological and clinical study. *Clinical Radiology*, 35(3), 233–236.

- [37] Keenan, M. A., Stiles, C. M., & Kaufman, R. L. (1983). Acquired laryngeal deviation associated with cervical spine disease in erosive polyarticular arthritis: Use of the fiberoptic bronchoscope in rheumatoid disease. *Anesthesiology*, 58(5), 441–449.
- [38] Kolman, J., & Morris, I. (2002). Cricoarytenoid arthritis: a cause of acute upper airway obstruction in rheumatoid arthritis. *Canadian Journal of Anaesthesia*, 49(7), 729–732.
- [39] Kumai, Y., *et al.* (2007). Arytenoid adduction to treat impaired adduction of the vocal fold due to rheumatoid arthritis. *Auris, Nasus, Larynx*, 34(4), 545–548.
- [40] Langford, C. A., & Van Waes, C. (1997). Upper airway obstruction in the rheumatic diseases. *Rheumatic Diseases Clinics of North America*, 23(2), 345–363.
- [41] Lawry, G. V., *et al.* (1984). Laryngeal involvement in rheumatoid arthritis. A clinical, laryngoscopic, and computerized tomographic study. *Arthritis and Rheumatism*, 27(8), 873–882.
- [42] Lofgren, R. H., & Montgomery, W. W. (1962). Incidence of laryngeal involvement in rheumatoid arthritis. *The New England Journal of Medicine*, 267, 193–195.
- [43] Montgomery, W. W. (1963). Cricoarytenoid Arthritis. *The Laryngoscope*, 73, 801–836.
- [44] Moroco, A. E., & McGinn, J. D. (2018). Head and Neck Manifestations of Systemic Disease. *Medical Clinics of North America*, Vol. 102, pp. 1095–1107.
- [45] Nanke, Y., *et al.* (2001). Cricoarytenoid arthritis with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *The Journal of Rheumatology*, 28(3), 624–626.
- [46] Peters, J. E., Burke, C. J., & Morris, V. H. (2011). Three cases of rheumatoid arthritis with laryngeal stridor. *Clinical Rheumatology*, 30(5), 723–727.
- [47] Pickhard, A., *et al.* (2012). Manifestation internistischer Erkrankungen im Larynx: Chronisch entzündliche Erkrankungen. *Laryngo- Rhino- Otologie*, 91(12), 758–766.
- [48] Ramos, F. (2013). 5 - Artrite Reumatoide. In M. V. Cabral da Fonseca, J. Eurico; Canhão, Helena; Queiroz (Ed.), *Reumatologia Fundamental* (1a edição, pp. 45–52). Lisboa: Lidel.
- [49] Redlund-Johnell, I. (1988). Upper airway obstruction in patients with rheumatoid arthritis and temporomandibular joint destruction. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 17(4), 273–279. <https://doi.org/10.3109/03009748809098796>
- [50] Reiter, R., *et al.* (2015). Erkrankungen des rheumatischen Formenkreis mit Manifestation im Larynx. *Laryngo- Rhino- Otologie*, Vol. 94, pp. 189–198.
- [51] Roy, N., *et al.* (2018). Epidemiology of Swallowing Disorders in Rheumatoid Arthritis: Prevalence, Risk Factors, and Quality of Life Burden. *Annals of Otolaryngology, Rhinology and Laryngology*, 127(9), 577–587.
- [52] Smith, R. F., & Shine, K. I. (1964). Rheumatoid Arthritis of the Cricoarytenoid Joint with Ankylosis: A Report of a Case Presenting as a Serious Medical Emergency. *Annals of Internal Medicine*, 60, 473–475.
- [53] Vassallo, C. L. (1966). Rheumatoid arthritis of the cricoarytenoid joints: cause of upper airway obstruction. *Archives of Internal Medicine*, 117(2), 273–275.
- [54] Vrabec, J. T., Driscoll, B. P., & Chaljub, G. (1997). Cricoarytenoid joint effusion secondary to rheumatoid arthritis. *The Annals of Otolaryngology, Rhinology, and Laryngology*, 106(11), 976–978.

[55] Webb, J., & Payne, W. H. (1972). Rheumatoid nodules of the vocal folds. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 31(2), 122–125.

[56] Woldorf, N. M., Pastore, P. N., & Terz, J. (1971). Rheumatoid arthritis of the cricoarytenoid joint. *Archives of Otolaryngology*, 93(6), 623–627.

[57] Wolman, L., Darke, C. S., & Young, A. (1965). The Larynx in Rheumatoid Arthritis. *The Journal of Laryngology and Otology*, 79, 403–434.

[58] Woo, P., Mendelsohn, J., & Humphrey, D. (1995). Rheumatoid nodules of the larynx. *Otolaryngology – Head and Neck Surgery*, 113(1), 147–150.

[59] Wright, M. G. (1973). Rheumatoid laryngitis. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 66(11), 1110–1111.