

Surgical treatment and adjuvant therapies of recurrent respiratory papillomatosis

Tratamento cirúrgico e terapias adjuvantes na papilomatose respiratória

Melissa Ameloti Gomes Avelino¹, Tallyta Campos Domingues Teixeira Zaiden², Raquel Oliveira Gomes²

Keywords:

larynx;
papilloma;
papillomavirus infections;
papillomavirus vaccines;
therapeutics.

Palavras-chave:

infecções por
papillomavirus;
laringe;
papiloma;
terapêutica;
vacinas contra
papillomavirus.

Abstract

Recurrent respiratory papillomatosis or recurrent laryngeal papillomatosis is a disease of the larynx caused by human papilloma virus, characterized by verrucous epithelial lesions and usually recurring. In the literature there are several types of treatment, such as surgery to cold, laser and/or use of microdebrider, as of adjuvant therapies; all possible to decrease the permanent sequelae of the disease. **Objective:** To review the literature regarding this disease with emphasis on surgical techniques and adjuvant therapies used today. **Method:** We used the literature review, through surveys based electronic data in the public domain, to search for articles between 1992-2012, using keywords: papilloma, human papilloma virus infection, larynx, therapeutic, papilloma virus vaccine. **Results:** We surveyed 357 articles, of which 49 were used as the basis for this review. Scientific studies indicate a reduction of relapse in most adjuvant therapeutic presented. However, the survey showed different methodologies and samples, which did not allow to compare the types of treatment and adjuvant therapies. **Conclusion:** The choice of surgical technique varies among studies, but there is a trend to use the microdebrider. The newer adjuvant therapies, such as cidofovir, quadrivalent vaccine against human papilloma virus and bevacizumab, require further studies.

Resumo

Papilomatose respiratória recorrente ou papilomatose laríngea recorrente é uma doença da laringe, causada pelo papiloma vírus humano, caracterizada por lesões epiteliais verrucosas e, geralmente, recorrentes. Na literatura são descritos diversos tipos de tratamento, como cirurgia a frio, a laser e/ou uso de microdebridador, além das terapias adjuvantes; todas no sentido de diminuir possíveis sequelas permanentes da doença. **Objetivo:** Realizar uma revisão de literatura a respeito desta doença com ênfase nas técnicas cirúrgicas e terapias adjuvantes mais utilizadas atualmente. **Método:** Utilizou-se a metodologia de revisão bibliográfica, por meio de levantamentos em base de dados eletrônicos de domínio público, entre 1992-2012, utilizando-se as palavras-chave: papiloma, infecções por papillomavírus, laringe, terapêutica, vacinas contra papillomavírus. **Resultados:** Foram levantados 357 artigos, dos quais 49 foram usados como base para esta revisão. Os trabalhos científicos apontam para a redução de recidiva na maioria das terapêuticas adjuvantes. Entretanto, o levantamento demonstrou metodologias e amostras diferentes, o que não permitiu comparar os tipos de tratamento e de terapias adjuvantes. **Conclusão:** A escolha da técnica cirúrgica varia entre os autores, porém, há uma tendência atual ao uso do microdebridador. As terapias adjuvantes recentes, como cidofovir, vacina tetravalente contra o papiloma vírus humano e bevacizumab, necessitam de estudos mais amplos.

¹ Pós-doutoranda da UNIFESP-EPM (Professora Adjunta da Universidade Federal de Goiás e da PUC - GO).

² Aluna da graduação do curso de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Goiás (Aluna da graduação do curso de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Goiás). Universidade Federal de Goiás e PUC - GO.

Endereço para correspondência: Melissa Ameloti Gomes Avelino. Rua SB 44, Qd. 36, Lt. 24. Cond. Portal do Sol II. Goiânia - GO. Brasil. CEP: 74884-654.

Este artigo foi submetido no SGP (Sistema de Gestão de Publicações) do BJORL em 29 de abril de 2013. cod. 10891.

Artigo aceito em 29 de junho de 2013.

INTRODUÇÃO

A papilomatose respiratória recorrente (PRR) ou papilomatose laríngea recorrente é uma doença da laringe que se caracteriza pela proliferação de lesões epiteliais de aspecto verrucoso, denominadas de papilomas. Estes são, frequentemente, múltiplos e recorrentes^{1,2}. A doença constitui o tumor benigno mais frequente da laringe. Apresenta grande morbidade em função destas lesões serem de caráter confluyente e promoverem quadros de disфония (alteração da voz) e dispneia (alteração do padrão respiratório)^{2,3}.

A PRR é causada pela infecção do papiloma vírus humano (HPV). Os subtipos virais mais frequentemente detectados são o HPV 6 e 11 em, aproximadamente, 90% dos casos^{1,2}. Os subtipos 16 e 18, por sua vez, são mais raramente encontrados em crianças com PRR³. Porém, quando presentes, associam-se a maior potencial de malignização.

O modo de transmissão do HPV ainda não está totalmente esclarecido. Embora a transmissão sexual esteja estabelecida, os modos possíveis de transmissão não sexual incluem a transmissão vertical, horizontal e a autoinoculação. Recente meta-análise demonstrou que em aproximadamente 20% dos casos a transmissão do HPV se dá por meio de transmissão vertical. No entanto, a possibilidade de transmissão horizontal através da saliva ou outros contatos existe^{2,4}. A exposição das vias aéreas superiores ao HPV (subtipos 6 e 11) acontece com certa frequência durante a vida. É provável que esta exposição seja tão comum como a exposição a outros vírus, uma vez que estudos mostraram que o DNA do HPV pode ser detectado nas vias aéreas superiores de até 25% de crianças e adultos não afetados⁵.

Segundo Derkay⁶, cerca de 1.500 a 2.500 casos novos de PRR ocorrem a cada ano nos EUA. Tasca et al.⁷ relatam incidência de 6,9 casos por 1000 nascimentos em mães com história de lesões genitais, contra 0 casos por 1000 nascimentos em mães sem história de lesões genitais; relatam, ainda, um risco 231,4 vezes maior de PRR em nascidos de mães com lesões durante a gravidez em relação àquelas sem história de lesão genital. A incidência estimada na população pediátrica é de 4,3 por 100.000 crianças e de 1,8 por 100.000 adultos⁶.

A doença é usualmente caracterizada segundo a gravidade do quadro, sendo dividida em forma agressiva ou forma não agressiva. A forma agressiva caracteriza-se pela necessidade de dez ou mais procedimentos cirúrgicos, sendo três ou mais no período de um ano, ou extensão da doença em direção distal à subglote. Em contraste, a forma não agressiva é caracterizada pela necessidade de menos de dez procedimentos, sendo menos de três procedimentos no período de um ano, ou ausência de acometimento distal à subglote⁸.

O diagnóstico é realizado por meio da videona-sofibrosopia (endoscópio flexível) e videolaringscopia (endoscópio rígido), sendo confirmado por meio do anatomopatológico. Os papilomas laríngeos, no que concerne ao aspecto macroscópico, são caracterizados por tumorações nodulares pedunculadas, irregulares e de tamanhos variáveis. Quanto à histologia, são constituídos de projeções digitiformes de tecido conjuntivo coberto por epitélio escamoso estratificado, extremamente vascularizado e, em geral, queratinizado⁹.

O tratamento tem como objetivos a manutenção de uma via aérea patente, melhoria da qualidade da voz, além da prevenção das complicações. Assim, a terapia de escolha para a PRR é a cirurgia, visando preservar os tecidos não acometidos, prevenir cicatrizes e remover totalmente os papilomas, por meio de microcirurgia a frio, laser ou microdebridador^{1,10}. Entretanto, não previne quanto às recidivas; o que abre precedentes para as terapias adjuvantes.

A terapia adjuvante é, até o momento, a protagonista nas discussões que envolvem o tema. A literatura propõe várias opções, porém, sem nenhuma evidência à cura; atuando apenas como modalidade paliativa. Há relatos do uso de interferon alfa, indol-3-carbinol, terapêutica fotodinâmica, ácido cistiretinoico, cidofovir, aciclovir, ribavirina, bevacizumab e vacina tetravalente contra o HPV⁷⁻¹⁹.

Não há um consenso sobre a melhor terapêutica adjuvante e, por isso, este tema continua sendo bastante abordado e discutido. Assim, o objetivo no presente estudo foi realizar uma revisão de literatura a respeito da PRR, com ênfase nas técnicas cirúrgicas e terapias adjuvantes mais utilizadas atualmente.

MÉTODOS

A metodologia utilizada no presente trabalho foi uma revisão bibliográfica, tendo como base da investigação a seguinte pergunta: "Quais os tratamentos cirúrgicos atuais e terapias adjuvantes da papilomatose laríngea recorrente?". Para a busca de artigos, foram utilizadas as bases de dados eletrônicas Cochrane, Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *National Library of Medicine* (MedLine), PubMed e SciELO. Estas foram consultadas retrospectivamente, a partir do mês de janeiro do ano de 1992 até o mês de novembro do ano de 2012, utilizando-se as seguintes palavras chaves: papiloma, infecções por papillomavirus, laringe, terapêutica, vacinas contra papillomavirus. A busca se limitou a artigos escritos em português, espanhol e inglês.

Artigos identificados pela estratégia de busca inicial foram avaliados independentemente por dois autores. No intuito de não correr o risco de excluir estudos importantes para a revisão, após reunião de consenso, os dois revisores selecionaram todos os títulos identificados, acompanhados ou não do resumo, potencialmente relevantes ao objeto de

estudo. Após a seleção dos títulos relevantes, realizou-se a recuperação dos artigos na íntegra e avaliação de cada artigo mediante protocolo contendo os tópicos: tipo de estudo, amostra, intervenção adotada, resultados encontrados. Foram incluídos todos os estudos clínicos transversais, longitudinais prospectivos e retrospectivos, artigos de revisão, meta-análise, relatos de casos, e capítulos de livros nacionais que atendiam a estas exigências. Os artigos com conteúdos muito semelhantes foram excluídos, dando-se prioridade para citação dos autores que primeiramente publicaram sobre o tema nacional ou internacionalmente, e/ou aqueles com amostras maiores e mais recentes. Os estudos incluídos foram escolhidos norteados no sentido de responderem à pergunta que norteia esta revisão bibliográfica. O capítulo de livro, também selecionado nesta revisão, foi escolhido por ter publicação recente, de 2011, em detrimento aos demais.

RESULTADOS

Diante dos 357 artigos levantados, 49 foram usados como base para esta revisão, demonstrando que a maioria dos trabalhos científicos aponta para redução de recidiva com associação da cirurgia e das terapias adjuvantes; no entanto, encontramos metodologias diferentes com amostras também muito diferentes, não nos permitindo comparar os tipos de tratamento e de terapias adjuvantes entre si.

É consenso na literatura que a cirurgia para remoção dos papilomas é o tratamento de escolha para a papilomatose, embora existam diferentes opções cirúrgicas. Esta microcirurgia de laringe pode ser realizada com instrumento a frio, a laser e, mais recentemente, com o uso do microdebridador. Em nossa revisão, as sequelas laríngeas variaram de 6% a 61%, independentemente da escolha cirúrgica. E estudos mais recentes apontam para uma tendência na utilização do microdebridador em detrimento dos demais instrumentos cirúrgicos.

Terapias como o interferon, muito descritas no passado, não têm sido referidas como terapia adjuvante nos estudos mais recentes, sugerindo uma tendência ao desuso deste tipo de terapêutica na literatura.

Apesar da maior parte dos artigos mais recentes ainda demonstrarem uma preferência mundial ao uso do cidofovir como terapia adjuvante para PRR, alguns estudos já sugerem que não ocorre uma melhora significativa com o uso dessa medicação. Nos primeiros estudos, o cidofovir era apenas indicado em aplicações locais ou intralesionais. Na nossa revisão da literatura, observamos, sob a forma de relatos de casos, o seu uso também inalatório (Tabela 1).

Os artigos de Zeitels et al., a partir de 2009, têm mostrado o uso do bevacizumab como uma nova opção de terapia adjuvante, associada ao uso do laser de KTP; com resultados bem positivos^{14,15}. Porém, a escassez de estudos sobre o Avastin, e também a amostragem e metodologias

Tabela 1. Resultados dos estudos com uso de cidofovir como terapia adjuvante.

Autores	Ano	Forma de administração	Resultados
Snoeck et al.	1998	Injeção local	+
Pransk et al.	1999	Injeção local	+
Pransk et al.	2000	Injeção local	+
Bielomowicz et al.	2002	Injeção local	+
Pransky et al.	2003	Injeção local	+
Lee et al.	2004	Injeção local	+
Shirley et al.	2004	Injeção local	-
Avelino et al.	2004	Injeção local	+
Kimberlin	2004	Injeção local	+
Pontes et al.	2006	Injeção local	+
Naiman et al.	2006	Injeção local	+
Naiman et al.	2006	Injeção local	+
Dijkers	2006	Injeção local	+
*Giles et al.	2006	Inalatório	+
Pudszhn et al.	2007	Injeção local	+
Broekema et al.	2008	Injeção local	+
**McMurray et al.	2008	Injeção local	-
Pontes et al.	2009	Injeção local	+
*Ksiazik et al.	2011	Inalatório	+
Carneiro et al.	2012	Injeção local	+

* Artigo de relato de caso; ** Estudo randomizado, duplo cego, placebo.

dos mesmos, ainda não nos permite ter conclusões sobre a eficácia deste como terapia adjuvante na PRR.

A vacina contra o HPV, embora seja indicada como prevenção para os quatro subtipos de HPV (6, 11, 16 e 18), tem sido utilizada também como terapia adjuvante em pacientes portadores de PRR. Em 2008, Förster et al.²⁰ sugerem benefício da vacina em pacientes com PRR, e fazem referência da necessidade de estudos multicêntricos. Em 2009, Pawlita & Gissmann²¹ sugeriram o uso da vacina tetravalente contra HPV como tratamento adjuvante para papilomatose. Em 2011, Mudry et al.¹⁷ publicaram o caso de criança com 5 anos com recidivas frequentes das lesões e necessidade de várias cirurgias; sendo que após vacinação contra HPV apresentou remissão da doença em *follow-up* de 17 meses. No entanto, esta terapêutica é ainda descrita na literatura apenas sob a forma de relatos de casos isolados.

DISCUSSÃO

A PRR pode apresentar um curso variável. Enquanto certos casos de papilomatose laríngea regredem espontaneamente, outros necessitam de múltiplas cirurgias, por várias décadas; com recidivas que podem ocorrer em menos de duas semanas. As crianças normalmente

apresentam recidivas mais agressivas, evoluindo com piores prognósticos^{1,2}. Logo, o tratamento da PRR continua sendo um grande desafio para o otorrinolaringologista. Embora a cirurgia seja o tratamento de escolha para doença, esta não irá evitar a recidiva das lesões.

A cirurgia visa preservar os tecidos não acometidos, remover totalmente os papilomas e evitar cicatrizes; podendo esta ser realizada, como observado em nossa revisão, com o uso de instrumentos a frio, laser CO₂ ou microdebridadores^{1,2,10}. Ao longo do tempo, novas técnicas cirúrgicas vêm surgindo, sendo a mais antiga delas o da microcirurgia de laringe com o uso do instrumento a frio. Neste sentido, no início da década de 70, o advento do laser iniciou uma nova modalidade cirúrgica, com novas perspectivas, que se mostrava com as seguintes vantagens: melhor controle de sangramento, melhor precisão e um maior tempo de controle entre as recidivas, como acreditavam. Assim, esta modalidade passou a ser defendida como primeira linha de escolha no tratamento da PRR²²⁻²⁴.

Entretanto, a indicação e utilização do laser de CO₂ vêm sendo questionadas há alguns anos por vários autores. Alguns estudos demonstraram que há maior risco de queimaduras do trato respiratório em potencial, maior predisposição a estenoses e cicatrizes laríngeas graves, lesões distais com fístulas traqueoesofágicas e maior custo, quando comparado com o microdebridador^{2,25,26}. Outros autores, como Morgan e Crockett, mostraram altas incidências de complicações com uso do laser, 61% e 36%, respectivamente^{1,2}. Um estudo retrospectivo sobre as complicações com o uso do laser CO₂, realizado com 17 pacientes, observou que 10 deles evoluíram com cicatrizes laríngeas²⁷. Já Preuss et al.¹², em 2007, demonstraram apenas 6% de complicações nas suas cirurgias a laser contra 20% de complicações com a técnica convencional.

Neste contexto, o microdebridador ganhou espaço na prática médica e vem substituindo o laser como primeira escolha na terapia cirúrgica. Alguns autores enfatizam suas vantagens como menor tempo cirúrgico, menor custo, menores riscos de complicações e melhor qualidade vocal, quando comparado ao uso de laser de CO₂^{2,12,23}. Acredita-se que o risco de sequelas pode variar, dependendo do tipo de procedimento cirúrgico empregado, assim, enquanto alguns autores julgam ser o laser responsável pelas maiores cicatrizes laríngeas, outros já defendem o seu uso. No entanto, independentemente da técnica/instrumento utilizados, o vírus permanece latente mesmo após ressecção completa, o que conduz à recorrência¹. O controle destas recidivas muitas vezes exige manipulações excessivas da laringe, o que pode levar a sequelas permanentes como estenoses, formação de membranas anteriores e posteriores, lesões das pregas vocais, formação de tecido de granulação, entre outras². Em estudo retrospectivo de 50 crianças com PRR,

observou-se que as sequelas laríngeas são complicações muito frequentes, principalmente as sinéquias de comissura anterior e as estenoses glóticas¹.

No intuito de minimizar as recidivas, suas complicações, o impacto negativo na vida dos indivíduos portadores e ainda reduzir ou eliminar a necessidade de futuras cirurgias, as terapias adjuvantes ganharam espaço na prática médica. Os critérios mais aceitos para o início da terapia adjuvante são: necessidade de mais de quatro procedimentos cirúrgicos por ano, extensão subglótica das lesões e intervalos de recorrência curtos, ocasionando comprometimento da via aérea²⁸. Entre 12,6% e 47,6% das crianças com PRR recebem terapias adjuvantes^{7,10,18,29}, recomendadas nos casos de doença agressiva, quando as recidivas são frequentes ou existe comprometimento de via aérea distal^{10,30}.

O interferon alfa foi a primeira modalidade de terapia adjuvante para pacientes com PRR, porém, mesmo que alguns centros ainda o utilizem como uma opção terapêutica, seu espaço na atualidade diminuiu. Inicialmente, o interferon parecia demonstrar bons resultados, sobretudo no início do uso (primeiros meses), mas os pacientes apresentavam também uma série de efeitos colaterais. Diante disso, outras terapias foram também estudadas e utilizadas ao longo do tempo, como indol-3-carbinol, terapêutica fotodinâmica, ácido cistiretinoico, porém, nenhuma delas se concretizou como modalidade terapêutica na PRR^{3,10}.

Nos últimos anos, destacou-se o uso do antiviral cidofovir [(S)-1-hydroxy-2-phosphonylmethoxypropyl cytosine HPMC, *vistide*], que surgiu como potente inibidor da replicação dos seguintes vírus: HPV, adenovírus, citomegalovírus e herpesvírus^{2,10,31-41}.

O cidofovir é utilizado como terapia adjuvante desde 1998 e os primeiros estudos publicados com uso de injeção de cidofovir para controle da PRR foram de Snoeck et al. em 1998 na população adulta, e de Pransky et al. em 1999 e 2000 na população pediátrica³¹⁻³³. A droga é um análogo do nucleotídeo citosina e um potente inibidor da replicação de vírus. Dentre os efeitos colaterais relatados com o uso da droga, destaca-se a nefrotoxicidade, tanto pela frequência de aparecimento quanto pela significância. Outros efeitos adversos são neutropenia, fraqueza, náuseas e diarreia¹⁰. Entretanto, em estudo referindo tratamento de pacientes pediátricos com PRR utilizando-se aplicação local do cidofovir apontou-se ausência de alterações nos exames laboratoriais ou efeitos adversos à medicação, reafirmando sua aparente segurança quanto ao uso local^{3,7,32-39}. Na literatura, há uma grande diversidade de trabalhos acerca do uso do cidofovir. No entanto, nem todos mostram resultados semelhantes, visto que alguns trouxeram resultados favoráveis (remissão ou diminuição na gravidade da doença na maioria dos pacientes)³³⁻³⁹, enquanto outros não observaram melhora significativa em relação às recidivas^{40,41}.

O uso do cidofovir foi relatado como a terapia adjuvante mais utilizada em pesquisa realizada entre membros da Sociedade Americana de Otorrinolaringologia Pediátrica, sendo o uso do interferon o segundo mais relatado. Nos doentes acompanhados pelos serviços dos profissionais envolvidos na pesquisa, 61% melhoraram ou ficaram livres da doença, em contraste com apenas 4% que experimentaram suposta piora. Porém, este estudo pode ter erros de viés e amostragem, além de ter sido utilizado uma avaliação subjetiva referente à resposta do paciente ao tratamento; o que pode ter prejudicado os resultados¹⁸.

Em 2006, estudo realizado por membros da Sociedade Britânica de Otorrinolaringologia demonstrou que o cidofovir era o método mais utilizado pelos médicos daquela realidade; no entanto, o mesmo não conseguiu estabelecer o papel do cidofovir neste processo, nem quantificar a diminuição das recorrências⁷. Passou-se também a questionar um possível potencial de malignização do uso intralesional do cidofovir. O *Food and Drug Administration* (FDA) o considera possivelmente carcinogênico em humanos, uma vez que há propensão em causar adenocarcinoma de mama em ratos⁴². Houve também alguns relatos de displasia em humanos após o uso do cidofovir intralesional⁴³⁻⁴⁵. Embora Broekema & Dikkers relatem degeneração maligna em um grupo de pacientes submetidos a aplicações de cidofovir de 2,7%, eles destacam que a degeneração maligna espontânea em pacientes com PRR é em torno de 2%-3%, não havendo, assim, maior potencial de malignização; pois o próprio HPV já tem potencial de malignização, independentemente do uso de cidofovir⁴³.

Lindsay et al.¹³, em 2008, analisaram histologicamente espécimes de papiloma antes e após aplicação de cidofovir, não sendo observado nenhum grau de displasia nos pacientes. Os autores também relatam que o cidofovir teria o potencial de causar cicatrizes das cordas vocais e por isso deveria ser usado com cautela nas pregas vocais¹³.

O uso do cidofovir inalatório também pode ser observado na literatura, mas apenas sob a forma de relatos de casos. Em 2006, um relato de caso é publicado descrevendo a utilização do cidofovir inalatório a fim de chegar às lesões pulmonares^{43,46}. Neste caso, em uma menina com 11 meses de idade com insuficiência respiratória e estridor (devido à PRR) foi realizada uma traqueostomia. Com a finalidade de atingir os papilomas do pulmão, usou-se cidofovir via nebulização através do seu tubo de traqueostomia. Sua única complicação foi hemoptise, sendo resolvida com a diminuição da dose utilizada. Suas lesões das vias aéreas inferiores responderam e diminuíram de tamanho; evoluindo para o desaparecimento macroscópico e ausência de complicações⁴⁶.

Em 2011, relatou-se caso de um paciente de 4 meses de idade, previamente hígido, que apresentou choro enfraquecido progressivamente, rouquidão e aumento do trabalho respiratório. Em nasofibrolaringoscopia

flexível, foram detectadas papilomas em glote, que foram removidos por microdebridador. Apesar do uso do microdebridador de série quinzenal, cidofovir intralesional e interferon- α sistêmico, a saúde do paciente diminuiu substancialmente, uma vez que complicações de sua doença persistiram. Cidofovir inalatório foi então iniciado após a falha de todos os tratamentos convencionais. Em 6 semanas de tratamento, houve melhora substancial de seu quadro. Entretanto, é necessária investigação quanto à eficácia a longo prazo e perfil de segurança do cidofovir inalatório⁴⁷.

De acordo com a nossa revisão de literatura, observamos que, embora o cidofovir ainda seja a terapia adjuvante mais utilizada, esta não foi capaz de gerar aceitação universal, culminando na necessidade de buscar novas alternativas para o cenário da terapia adjuvante no tratamento da PRR. Neste contexto, recentemente surgiram novas modalidades de tratamento como o bevacizumab e a vacina tetravalente contra o HPV.

Em relação ao uso do bevacizumab (Avastin), esta revisão observou que se acredita que a vascularização seja o fator determinante na rapidez do reaparecimento do papiloma. Neste sentido, o bevacizumab atuaria como inibidor da angiogênese; o que dificultaria/impediria o crescimento da lesão e suas consequências^{15,16}. Os autores advogam que a associação de injeção local do bevacizumab com a cirurgia a laser KTP traria benefício ao paciente portador, uma vez que os mesmos possuem mecanismos de ação complementares e parecem ser relativamente seguros. Devido ao grande sucesso clínico do bevacizumab e do laser KTP, ao longo dos últimos dois anos e do fato de que não houve complicações associadas com mais de 200 injeções de bevacizumab na laringe, este tratamento tem sido preconizado para PRR^{15,16}. No entanto, estudos maiores e mais significantes precisam ser realizados a fim de comprovar os benefícios do uso desta opção terapêutica. E muitas dúvidas são bem pertinentes a este novo tipo de terapia adjuvante, pois em nossa revisão observamos que o uso bevacizumab esteve em associação ao uso do laser KTP. Então, seria necessária a ativação do laser para o benefício adequado do bevacizumab? Este poderia ser utilizado isolado sem o uso laser KTP?

A vacina tetravalente contra HPV, por sua vez, protege contra os subtipos 6, 11, 16 e 18; atua em um mecanismo de imunidade adquirida caracterizado por especificidade e memória, sendo mediada por linfócitos B, linfócitos T, além de anticorpos e citocinas^{48,49}. Quando um determinado antígeno entra em contato com tais células, produz uma resposta específica. Com isso, o antígeno gera uma forte resposta qualitativa e quantitativa, com altos níveis de anticorpos, o que configura memória imunológica e proteção de longa duração. A imunogenicidade, que é a capacidade de induzir uma resposta imune específica, é usualmente mensurada pela quantificação de anticorpos⁴⁸. Esta vacina é inativada, uma vez que não inclui antígenos

REFERÊNCIAS

com capacidade de replicar-se no indivíduo que a recebeu, sendo produzida por técnicas de biologia molecular. A vacina tetravalente contra o HPV contém partículas semelhantes a vírus, que são produzidas *in vitro* a partir de proteínas virais, que culminam em uma organização espontânea de estruturas que se assemelham ao vírus inteiro^{48,49}. É importante ressaltar que a mesma não possui potencial infeccioso, nem oncogênico, sendo, então, muito segura. Em ensaios clínicos de desenvolvimento, não foram identificados eventos adversos significativos, tendo-se como reações adversas atribuídas à vacina apenas a dor, vermelhidão, edema no local de injeção, febre baixa, cefaleia e síncope⁴⁸.

Embora até o momento se tenha a vacinação apenas como prevenção para pacientes ainda não infectados pelo HPV, a mesma tem sido motivo de estudos também em pacientes já com a PRR. Förster, em 2008, relatou caso de criança de 2 anos com papilomatose laríngea agressiva, que após 3 doses da vacina tetravalente contra HPV, evoluiu com estabilização da doença sem necessidade de cirurgias por período de 10 meses de acompanhamento^{2,20}.

Em 2009, Pawlita & Gissmann sugeriram o uso da vacina tetravalente contra HPV como tratamento adjuvante para papilomatose, reforçando a possibilidade da sua ação imunoterapêutica em pacientes já infectados diante dos riscos muito baixos inerentes à sua utilização^{2,21}.

Em 2011, Mudry et al. publicaram o caso de criança com 5 anos com recidivas frequentes das lesões e necessidade de várias cirurgias, sendo que após vacinação contra HPV apresentou remissão da doença em *follow-up* de 17 meses, configurando até o momento um dos maiores períodos livre de doença relatado na literatura^{2,17}.

Vários casos descritos na literatura mostraram uma alteração do curso natural da doença com estabilização ou redução significativa da recidiva de papilomas após a vacinação, mas tratam-se apenas de relatos de casos isolados, havendo, assim, necessidade de estudos multicêntricos abrangentes que permitam avaliar o verdadeiro benefício da vacina no tratamento da PRR^{16,17,20,21}.

Diante da nossa revisão de literatura, observamos que a utilização da técnica cirúrgica e da terapia adjuvante ainda depende da realidade de cada serviço, da experiência do médico envolvido, dos possíveis efeitos adversos e, principalmente, da aceitação dos pacientes acometidos e não apenas da eficácia da mesma.

CONCLUSÃO

Nesta revisão de literatura observou-se que ainda existem divergências quanto ao tratamento cirúrgico preconizado, porém, há uma nova tendência em relação ao uso do microdebridador. E quanto às terapias adjuvantes, embora o cidofovir seja o método mais utilizado, ainda não existe um consenso sobre a sua eficácia, necessitando de estudos maiores e multicêntricos.

1. Hermann JS, Pontes P, Weckx LL, Fujita R, Avelino M, Pignatari SS. Laryngeal sequelae of recurrent respiratory papillomatosis surgery in children. *Rev Assoc Med Bras.* 2012;58(2):204-8.
2. Avelino MAG, Ferri RG. Conduta no papiloma laríngeo. In: Devitis RA, Tsuji DH, editores. *Manual Prático de Laringologia.* 1a ed. Rio de Janeiro: Di Livros Editora; 2011. p.177-84.
3. Avelino MAG, Gutzman RL, Fujita RR, Pignatari S, Weckx LLM, Pontes P. Estudo do efeito do Cidofovir na papilomatose laríngea recorrente em crianças: relato preliminar. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2004;70(6):734-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-72992004000600003>
4. Syrjänen S. Current concepts on human papillomavirus infections in children. *APMIS.* 2010;118(6-7):494-509. PMID: 20553530
5. Lee JH, Smith RJ. Recurrent respiratory papillomatosis: pathogenesis to treatment. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;13(6):354-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.moo.0000186205.91332.46>
6. Derkay CS. Recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope.* 2001;111(1):57-69. PMID: 11192901 DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00005537-200101000-00011>
7. Tasca RA, McCormick M, Clarke RW. British Association of Paediatric Otorhinolaryngology members experience with recurrent respiratory papillomatosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2006;70(7):1183-7. PMID: 16414125 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijporl.2005.12.003>
8. Doyle DJ, Gianoli GJ, Espinola T, Miller RH. Recurrent respiratory papillomatosis: juvenile versus adult forms. *Laryngoscope.* 1994;104(5 Pt 1):523-7.
9. Bailey BJ, Calhoun KH, Derkay CS, Friedman N, Gluckman J, Healy GB, et al. Recurrent Respiratory Papillomatosis. In: Bailey BJ, Calhoun KH, Derkay CS, Friedman N, Gluckman J, Healy GB, et al., eds. *Head and Neck Surgery - Otolaryngology.* 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p.659-65.
10. Pontes P, Weckx LLM, Pignatari SSN, Fujita RR, Avelino MAG, Sato J. Aplicação local de cidofovir como tratamento adjuvante na papilomatose laríngea recorrente em crianças. *Rev Assoc Med Bras.* 2009;55(5):581-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-42302009000500023>
11. Goon P, Sonnex C, Jani P, Stanley M, Sudhoff H. Recurrent respiratory papillomatosis: an overview of current thinking and treatment. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2008;265(2):147-51. PMID: 18046565 DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00405-007-0546-z>
12. Preuss SF, Klusmann JP, Jungehulsing M, Eckel HE, Guntinas-Lichius O, Damm M. Long-term results of surgical treatment for recurrent respiratory papillomatosis. *Acta Otolaryngol.* 2007;127(11):1196-201. PMID: 17851940 DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/00016480701200350>
13. Lindsay F, Bloom D, Pransky S, Stables R, Shick P. Histologic review of cidofovir-treated recurrent respiratory papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2008;117(2):113-7. PMID: 18357834
14. Zeitels SM, Lopez-Guerra G, Burns JA, Lutch M, Friedman AM, Hillman RE. Microlaryngoscopic and office-based injection of bevacizumab (Avastin) to enhance 532-nm pulsed KTP laser treatment of global papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl.* 2009;201:1-13.
15. Zeitels SM, Barbu AM, Landau-Zemer T, Lopez-Guerra G, Burns JA, Friedman AD, et al. Local injection of bevacizumab (Avastin) and angiolytic KTP laser treatment of recurrent respiratory papillomatosis of the vocal folds: a prospective study. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2011;120(10):627-34. PMID: 22097147
16. Ramet J, van Esso D, Meszner Z.; European Academy of Paediatrics Scientific Working Group on Vaccination. Position paper--HPV and the primary prevention of cancer; improving vaccine uptake by paediatricians. *Eur J Pediatr.* 2011;170(3):309-21. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00431-010-1265-9>
17. Mudry P, Vavrina M, Mazanek P, Machalova M, Litzman J, Sterba J. Recurrent laryngeal papillomatosis: successful treatment with human papillomavirus vaccination. *Arch Dis Child.* 2011;96(5):476-7. PMID: 21220258 DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/adc.2010.198184>

18. Schraff S, Derkay CS, Burke B, Lawson L. American Society of Pediatric Otolaryngology members' experience with recurrent respiratory papillomatosis and the use of adjuvant therapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;130(9):1039-42. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archotol.130.9.1039>
19. Silverberg MJ, Thorsen P, Lindeberg H, Grant LA, Shah KV. Condyloma in pregnancy is strongly predictive of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Obstet Gynecol.* 2003;101(4):645-52. PMID: 12681865 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0029-7844\(02\)03081-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0029-7844(02)03081-8)
20. Förster G, Boltze C, Seidel J, Pawlita M, Müller A. Juvenile laryngeal papillomatosis--immunisation with the polyvalent vaccine gardasil. *Laryngorhinootologie.* 2008;87(11):796-9. PMID: 18759217
21. Pawlita M, Gissmann L. Recurrent respiratory papillomatosis: indication for HPV vaccination? *Dtsch Med Wochenschr.* 2009;134 Suppl 2:S100-2.
22. Silva AMTC, Cruz AD, Silva CC, Borges FR, Curado MP. Genotipagem de Papiloma Vírus Humano em paciente com papilomatose laringea recorrente. *Rev Bras Cancerol.* 2003;49(3):167-74.
23. Lee JH, Smith RJ. Recurrent respiratory papillomatosis: pathogenesis to treatment. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;13(6):354-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.moo.0000186205.91332.46>
24. Dedo HH, Yu KC. CO(2) laser treatment in 244 patients with respiratory papillomas. *Laryngoscope.* 2001;111(9):1639-44. PMID: 11568620 DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00005537-200109000-00028>
25. El-Bitar MA, Zalzal GH. Powered instrumentation in the treatment of recurrent respiratory papillomatosis: an alternative to the carbon dioxide laser. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;128(4):425-8. PMID: 11926919 DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archotol.128.4.425>
26. Patel N, Rowe M, Tunkel D. Treatment of recurrent respiratory papillomatosis in children with the microdebrider. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2003;112(1):7-10. PMID: 12537050
27. Saleh EM. Complications of treatment of recurrent laryngeal papillomatosis with the carbon dioxide laser in children. *J Laryngol Otol.* 1992;106(8):715-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1017/S0022215100120663>
28. Carneiro CG, Neto AF, Filho JAX, Imamura R, DH Tsuji, Sennes UL. Laryngeal Papillomatosis: Preliminary Results with Intralesional Injections of Cidofovir. *Int Arch Otorhinolaryngol* [Acesso 15 de julho de 2012]. Disponível em: http://www.internationalarchivesent.org/conteudo/acervo_port.asp?id=265
29. Reeves WC, Ruparella SS, Swanson KI, Derkay CS, Marcus A, Unger ER. National registry for juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;129(9):976-82. PMID: 12975271 DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archotol.129.9.976>
30. Derkay CS, Wiatrak B. Recurrent respiratory papillomatosis: a review. *Laryngoscope.* 2008;118(7):1236-47. PMID: 18496162 DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MLG.0b013e31816a7135>
31. Snoeck R, Wellens W, Desloovere C, Van Ranst M, Naesens L, De Clercq E, et al. Treatment of severe laryngeal papillomatosis with intralesional injections of cidofovir [(S)-1-(3-hydroxy-2-phosphonyl-methoxypropyl)cytosine]. *J Med Virol.* 1998;54(3):219-25. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9071\(199803\)54:3<219::AID-JMV13>3.0.CO;2-C](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1096-9071(199803)54:3<219::AID-JMV13>3.0.CO;2-C)
32. Pransky SM, Magit AE, Kearns DB, Kang DR, Duncan NO. Intralesional cidofovir for recurrent respiratory papillomatosis in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999;125(10):1143-8. PMID: 10522508 DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archotol.125.10.1143>
33. Pransky SM, Brewster DF, Magit AE, Kearns DB. Clinical update on 10 children treated with intralesional cidofovir injections for severe recurrent respiratory papillomatosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;126(10):1239-43. PMID: 11031411 DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archotol.126.10.1239>
34. Bielamowicz S, Villagomez V, Stager SV, Wilson WR. Intralesional cidofovir therapy for laryngeal papilloma in an adult cohort. *Laryngoscope.* 2002;112(4):696-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00005537-200204000-00019>
35. Pransky SM, Albright JT, Magit AE. Long-term follow-up of pediatric recurrent respiratory papillomatosis managed with intralesional cidofovir. *Laryngoscope.* 2003;113(9):1583-7. PMID: 12972938 DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00005537-200309000-00032>
36. Lee AS, Rosen CA. Efficacy of cidofovir injection for the treatment of recurrent respiratory papillomatosis. *J Voice.* 2004;18(4):551-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvoice.2003.07.007>
37. Pontes P, Avelino M, Pignatari S, Weckx LL. Effect of local application of cidofovir on the control of recurrences in recurrent laryngeal papillomatosis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;135(1):22-7. PMID: 16815177 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.otohns.2005.10.060>
38. Naiman AN, Ayari S, Nicollas R, Landry G, Colombeau B, Froehlich P. Intermediate-term and long-term results after treatment by cidofovir and excision in juvenile laryngeal papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2006;115(9):667-72. PMID: 17044537
39. Naiman AN, Abedipour D, Ayari S, Fresnel E, Coulombeau B, Bour JB, et al. Natural history of adult-onset laryngeal papillomatosis following multiple cidofovir on the control of recurrences in recurrent laryngeal papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2006;115(3):175-81. PMID: 16572605
40. Peyton Shirley W, Wiatrak B. Is cidofovir a useful adjunctive therapy for recurrent respiratory papillomatosis in children? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2004;68(4):413-8. PMID: 15013606 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijporl.2003.11.007>
41. McMurray JS, Connor N, Ford CN. Cidofovir efficacy in recurrent respiratory papillomatosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2008;117(7):477-83. PMID: 18700421
42. Kimberlin DW. Current status of antiviral therapy for juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Antiviral Res.* 2004;63(3):141-51. PMID: 15451182
43. Broekema FI, Dikkers FG. Side-effects of cidofovir in the treatment of recurrent respiratory papillomatosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2008;265(8):871-9. PMID: 18458927 DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00405-008-0658-0>
44. Dikkers FG. Treatment of recurrent respiratory papillomatosis with microsurgery in combination with intralesional cidofovir--a prospective study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2006;263(5):440-3. PMID: 16328406 DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00405-005-1013-3>
45. Pudszuhn A, Welzel C, Bloching M, Neumann K. Intralesional Cidofovir application in recurrent laryngeal papillomatosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2007;264(1):63-70. PMID: 17058091 DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00405-006-0151-6>
46. Giles BL, Seifert B. CR12/339--Nebulized cidofovir for recurrent respiratory papillomatosis: a case report. *Paediatr Respir Rev.* 2006;7 Suppl 1:S330.
47. Ksiazek J, Prager JD, Sun GH, Wood RE, Arjmand EM. Inhaled cidofovir as an adjuvant therapy for recurrent respiratory papillomatosis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;144(4):639-41. PMID: 21493248 DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/0194599810395353>
48. Vespa Junior N. Vacina Quadrivalente contra HPV 6, 11, 16, 18: a Mais Nova Ferramenta de Prevenção. *J Bras Doenças Sex Transm.* 2006;18(4):220-3.
49. Nadal S, Manzione CR. Vacinas Contra o Papiloma Vírus Humano. *Rev Bras Coloproct.* 2006;26(3):337-40. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0101-98802006000300017>