

## Estudo do efeito do Cidofovir na papilomatose laríngea recorrente em crianças: relato preliminar

Melissa A. G. Avelino<sup>1</sup>, Raquel L. Gutzman<sup>2</sup>,  
Reginaldo R. Fujita<sup>3</sup>, Shirley Pignatari<sup>4</sup>,  
Luc L. M. Weckx<sup>5</sup>, Paulo Pontes<sup>6</sup>

## Study of the effect of Cidofovir on recurrent laryngeal papillomatosis in children: preliminary report

Palavras-chave: papilomatose laríngea, cidofovir, HPV vírus.  
Key words: laryngeal papillomatosis, cidofovir, HPV virus.

### Resumo / Summary

**O**bjetivo: Demonstrar o efeito do uso do Cidofovir (aplicações locais) em crianças com papilomatose laríngea recorrente (PLR), respeitando um protocolo adotado desde 2002 na Disciplina de Otorrinolaringologia Pediátrica da UNIFESP. Forma de Estudo: Preliminar/clínico-prospectivo. Material e Método: Foram incluídas inicialmente 5 crianças portadoras de PLR acompanhadas no nosso ambulatório de laringologia pediátrica. Estas já haviam sido submetidas há no mínimo 3 cirurgias prévias ao uso do Cidofovir, com confirmação anatomopatológica de papilomatose (critérios inclusão) e não apresentavam alterações renais ou hepáticas (critérios de exclusão). O protocolo consistia em exérese das lesões e aplicação de até 3ml Cidofovir (7,5mg/ml). O ciclo de tratamento consistia de, no mínimo, 3 aplicações, e a qualquer sinal de recidiva iniciava-se novo ciclo de aplicações. Resultados: Observamos nas 5 crianças estudadas que as recidivas das lesões (antes do Cidofovir) ocorreram em intervalos muito curtos (1 a 3 meses) necessitando de intervenção cirúrgica. Após inclusão no protocolo ocorreu mudança na evolução da doença nas 5 crianças, pois permanecem por período de no mínimo 1 ano sem necessidade de cirurgia. Nenhuma criança apresentou nenhum tipo de alteração nos exames laboratoriais, e nenhum tipo de efeito colateral local ou sistêmico com a injeção local de Cidofovir. Os resultados deste estudo preliminar nos permitem observar que a aplicação local de cidofovir utilizado em crianças com PLR, respeitando o protocolo adotado, demonstrou um bom controle das recidivas das lesões durante o período estudado.

**A**im: To demonstrate the effect of local application of Cidofovir in children with recurrent laryngeal papillomatosis (RLP), following our 2002 institutional protocol of RLP treatment. Study Design: Preliminary/clinical prospective. Material and Method: Our casuistic included 5 RLP pediatric patients assisted at the otolaryngologic pediatric clinic of the Federal University of São Paulo. They were all submitted to local application of Cidofovir and had up to a year follow-up. Before starting the treatment with Cidofovir, these patients had been submitted to at least three surgical procedures with histopathological exam confirming the diagnosis of papillomatosis (inclusion criteria); with no clinical evidence of nephropathy or hepatic disturbs (exclusion criteria). The protocol consisted of surgical removal of the lesions, followed by local application of 3 ml of Cidofovir (7,5mg/ml). The treatment cycle included a minimum of 3 applications, and at any signs of recurrences, another cycle of application would begin. Results: We observed that before the Cidofovir the recurrences in all of the 5 children had shorter intervals (one each three months). After the Cidofovir application, the evolution of the illness changed dramatically and the 5 patients stayed more than one year without need of surgery. No children presented laboratorial exams alteration, local or systemic collateral effects with local injection of Cidofovir. Based on our preliminary results we observed that local application of Cidofovir in children, promotes a good short-term control of the recurrences of RLP.

<sup>1</sup> Pós-graduanda (Doutorado) na Disciplina de Otorrinolaringologia Pediátrica da UNIFESP-EPM.

<sup>2</sup> Especializanda da Disciplina de Otorrinolaringologia Pediátrica da UNIFESP-EPM.

<sup>3</sup> Professor Adjunto da Disciplina de Otorrinolaringologia Pediátrica da UNIFESP-EPM.

<sup>4</sup> Professora Livre-Docente e Chefe da Disciplina de Otorrinolaringologia Pediátrica da UNIFESP-EPM.

<sup>5</sup> Professor Livre-Docente e Chefe do Departamento de Otorrinolaringologia da UNIFESP-EPM.

<sup>6</sup> Professor Titular do Departamento de Otorrinolaringologia da UNIFESP-EPM.

Endereço para correspondência: Melissa Avelino – Av. T-15, 1419 ap. 1204 Setor Bueno 74230-010 Goiânia GO.

Tel (0xx62) 8111-9885 – Fax (0xx62) 281-1091 – E-mail: Melissa.avelino@uol.com.br

Artigo recebido em 08 de julho de 2004. Artigo aceito em 10 de novembro de 2004.

---

## INTRODUÇÃO

---

A papilomatose laríngea recorrente (PLR) trata-se de uma doença que se caracteriza pela presença de lesões epiteliais de aspecto verrucoso, que podem ser sésseis ou pediculadas, únicas ou múltiplas, mas geralmente recorrentes<sup>1</sup>. Esta entidade clínica apresenta grande morbidade em função destas lesões serem de caráter confluyente e promoverem quadros de disфония (alteração da voz) e dispnéia (alteração do padrão respiratório), ambas progressivas. Estas lesões podem desencadear insuficiência respiratória por mecanismo de obstrução das vias aéreas e até mesmo morte. As recorrências têm sido motivo de grande frustração para os otorrinolaringologistas há várias décadas. É considerada uma das doenças de mais difícil controle dentro da especialidade. As lesões acometem principalmente a laringe, mas podem afetar a boca, o nariz, a faringe, o esôfago e toda a árvore traqueobrônquica. Na laringe, os locais mais freqüentemente acometidos são as pregas vocais, a epiglote, e as pregas vestibulares. Fora desta, os sítios mais comuns são: o limen do vestibulo nasal, a superfície nasofaríngea do palato mole, a carina e os brônquios<sup>2</sup>.

Esta proliferação epitelial considerada uma neoplasia benigna é causada pela infecção do papiloma vírus humano (HPV), que se trata de um DNA vírus com múltiplos tipos diferentes. Os tipos HPV-6 e HPV-11 são os mais freqüentemente encontrados na papilomatose laríngea, mas podemos encontrar também os tipos HPV-16 e HPV-18<sup>3-6</sup>; estes últimos apresentam potencial de malignização. Felizmente, é raro encontrarmos os tipos HPV-16 e HPV-18 em crianças com PLR<sup>6</sup>, mas deve-se sempre que possível realizar a tipagem do HPV, e quando estes dois tipos estiverem presentes considerar o maior potencial de malignização.

Embora se tratar de uma doença benigna, sua evolução clínica implica em recidivas freqüentes da rouquidão e obstrução das vias aéreas superiores. Assim, os pacientes são muitas vezes submetidos a múltiplas cirurgias. As crianças normalmente apresentam recidivas mais agressivas, evoluindo com piores prognósticos. Doyle, em 1994<sup>7</sup>, ao estudar pacientes com papilomatose laríngea recorrente grave demonstrou em sua casuística que nenhum adulto necessitou de traqueotomia, enquanto 60% das crianças tiveram que ser traqueostomizadas.

O controle das recidivas muitas vezes exige manipulações excessivas da laringe, o que pode levar a seqüelas permanentes como: estenoses, formação de membranas anteriores e posteriores, lesões das pregas vocais, formação de tecido de granulação, entre outras<sup>4,7,8</sup>.

Várias abordagens terapêuticas têm sido desenvolvidas para o tratamento da papilomatose laríngea recorrente incluindo a micro-cirurgia de laringe com remoção mecânica ou a laser de CO<sub>2</sub>, o uso de antimetabólicos, hormônios, podofilina, interferon alfa, indol-3-carbinol, terapia fotodinâmica e os antivirais. Os antivirais já utilizados na PLR

foram o Aciclovir, Ribavirin e Cidofovir. Os dois primeiros demonstraram resultados pouco animadores<sup>9-13</sup>. Assim, o antiviral mais utilizado têm sido o Cidofovir.

O Cidofovir [(S)-1-(3-Hydroxy-2-Phosphonyimethoxypropyl) Cytosine, HPMP, Vistide<sup>®</sup>] é um antiviral que têm mostrado ser potente na inibição da replicação de vírus como: herpes vírus, adenovírus, citomegalovírus e papiloma vírus<sup>14-16</sup>. Esta droga foi aprovada pelo (FDA) Food and Drug Administration para uso na retinite por citomegalovirus em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida. Os primeiros relatos com o uso do Cidofovir foram em 1993, com Kurtzman et al.<sup>14</sup>, que mostraram resultados em modelos animais. Snoeck et al.<sup>17</sup>, 1995, foram os primeiros pesquisadores a utilizarem o cidofovir, em humanos, em lesões por HPV na região anal através de formulação em gel em três pacientes, e os seus resultados foram muito positivos. O uso em PLR foi relatado pela primeira vez por Snoeck em 1998<sup>16</sup>. Desde então vários autores têm demonstrado bons resultados com uso desta medicação no tratamento da PLR<sup>18-25</sup>. Embora quando utilizado por via endovenosa o Cidofovir possa causar hepatotoxicidade e nefrotoxicidade, quando foi utilizado em aplicações locais não houve relatos de nenhum tipo de efeito colateral local ou sistêmico.

A aplicação do Cidofovir como tratamento das papilomatoses laríngeas recorrentes é relativamente recente, mas os trabalhos publicados são unânimes em mostrar uma efetividade absoluta, entretanto há ainda diferenças na padronização do controle das recidivas, assim como na forma de utilização do medicamento. Por este motivo, há necessidade que sejam realizados mais estudos utilizando esta droga, padronizados e controlados de forma que possamos avaliar a expectativa de cura ou do controle das recidivas.

O objetivo deste trabalho é demonstrar através deste estudo preliminar o efeito do uso do Cidofovir em crianças com PLR, respeitando um protocolo adotado desde 2002 em nosso serviço.

---

## MATERIAL E MÉTODO

---

Neste estudo foram incluídas 5 crianças acompanhadas no nosso ambulatório de laringologia pediátrica e que respeitaram um protocolo de utilização do Cidofovir, e que já apresentavam follow-up de no mínimo 1 ano. Todos assinaram um termo de Consentimento Livre e Esclarecido determinado pelos padrões do Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina.

Para serem incluídos neste protocolo os pacientes respeitaram alguns critérios de inclusão e exclusão:

### A. Critérios de inclusão:

1. Confirmação do diagnóstico através do anatomopatológico.
2. No mínimo 2 recidivas, após tratamento cirúrgico.
3. Coleta de material para tipagem do HPV.

### B. Critérios de exclusão:

1. Uso crônico de drogas hepatotóxicas.
2. Alterações hepáticas.
3. Alterações renais.

Depois de preenchido os critérios de inclusão e exclusão, o protocolo consiste em tratamento cirúrgico através da laringoscopia de suspensão com remoção a frio das lesões papilomatosas e injeção local de Cidofovir na concentração e dose de 7,5 mg/ml com utilização de até 3 ml. Estas crianças foram submetidas a um ciclo de no mínimo 3 aplicações com intervalos de 2-3 semanas entre estas quando na ausência de lesões. Caso ocorresse qualquer sinal de recidiva de lesão, realizava-se retirada da mesma e reiniciava-se um novo ciclo de aplicações.

Quando havia comprometimento traqueal, a mesma dose era utilizada, também após remoção das lesões, que era feita através de broncoscopia com uso de endoscópio rígido de 0° e 4 mm e com pinças sacabocado.

As lesões retiradas em todas as cirurgias foram enviadas para estudo anatomopatológico. Uma parte foi retirada antes do início do uso do Cidofovir e encaminhada para laboratório de Biologia Molecular para tipagem do HPV envolvido. A realização da tipagem proposta no estudo foi através do método de PCR (Polimerase Chain Reaction).

Após cada aplicação eram solicitados exames laboratoriais como hemograma, fosfatase alcalina, gama-GT, TGO, TGP, uréia e creatinina.

Estas crianças passaram a ser acompanhadas a cada 2 semanas através de videonasofibrosopia e videolaringoscopia (sempre que possível), e a qualquer sinal de recidiva ao exame eram então submetidas a remoção da lesão e novo ciclo de 3 aplicações como preconizado.

Após 2 meses sem recidivas passaram a ser acompanhadas mensalmente através de exames de videonasofibrosopia e videolaringoscopia para detecção precoce de qualquer sinal de recidiva.

Adotamos o protocolo descrito acima para observarmos a resposta dos pacientes a terapêutica adotada de forma padronizada.

---

## RESULTADOS

---

Foram incluídos neste estudo preliminar 5 crianças com follow-up de mais de 1 ano, eram 3 do sexo masculino e 2 do sexo feminino, entre 3 e 9 anos de idade com média de 5,2 anos.

Destas crianças apenas uma encontrava-se traqueostomizada e com disseminação da doença para vias aéreas inferiores.

A criança número 1, 6 anos, masculino, natural e procedente de Aracaju, já havia sido submetido a 5 cirurgias prévias com intervalos de aproximadamente 2 meses entre cada procedimento. Foi incluído no protocolo e submetido

a 9 aplicações de Cidofovir no total. Após 6 aplicações permaneceu 11 meses sem recidivas, após este período apresentou pequeno foco lesão em prega vocal esquerda (assintomático); foi então submetido a novo ciclo de 3 aplicações, e encontra-se com follow-up de 1 ano e 2 meses sem sinais de recidiva das lesões. O tipo de HPV responsável pela PLR neste paciente foi o HPV-11.

A criança número 2, 5 anos, masculino, natural e procedente do Rio de Janeiro, já havia sido submetido a 10 cirurgias prévias, encontrava-se traqueostomizado há 1 ano, e com disseminação da doença em toda traquéia até carina. O intervalo entre cada procedimento foi de aproximadamente 2-3 meses. Após inclusão no protocolo foi submetido a 9 aplicações de Cidofovir em laringe e traquéia, e após a 5ª aplicação de Cidofovir foi decanulado. No momento, com follow-up de 1 ano e 3 meses. Neste paciente ainda não foi possível a realização da tipagem do HPV, mas o material encontra-se armazenado no laboratório de Biologia Molecular, em condições ideais para conservação da estrutura do vírus.

A criança número 3, 3 anos, masculino, natural e procedente de São Paulo, já havia sido submetido a 4 cirurgias prévias, com intervalos de 1-2 meses entre cada procedimento. Após a inclusão no protocolo foi submetido a 10 aplicações de Cidofovir. No momento, com follow-up de 1 ano e 3 meses sem sinais de recidivas. O tipo de HPV responsável pela PLR neste paciente foi o HPV-6.

A criança número 4, 3 anos, feminina, natural e procedente do Maranhão, já havia sido submetida a 3 cirurgias prévias, com intervalo de aproximadamente 3 meses. Após inclusão no protocolo foi submetida a 5 aplicações de Cidofovir. Apresentou controle das recidivas por 11 meses quando foi observado pequeno foco de lesão em prega vestibular, como no momento não dispúnhamos de Cidofovir, foi optado por conduta expectante. Continua sendo acompanhada mensalmente há cerca de 5 meses e permanece com mesmo foco de lesão com aumento discreto do tamanho mas ainda assintomática. A criança encontra-se há 1 ano e 4 meses sem sintomas. O material para tipagem encontra-se também armazenado no laboratório de Biologia Molecular.

A criança número 5, 9 anos, feminina, natural e procedente de São Paulo, já havia sido submetida a 3 cirurgias prévias, com intervalo de 3 meses entre cada cirurgia. Após inclusão no protocolo foi submetida a 5 aplicações de Cidofovir. Após 3 aplicações permaneceu 12 meses sem recidivas. Apresentou então após este período uma lesão pequena em face vestibular de prega vocal direita, iniciou-se então novo ciclo de 3 aplicações, mas foram realizadas apenas 2 aplicações deste novo ciclo, pois a paciente não compareceu na última aplicação. Como também não seguia regularmente os retornos foi excluída do protocolo. Continuou em acompanhamento no ambulatório e permaneceu 1 ano sem recidivas, atualmente apresentou uma pequena lesão em prega vocal direita, mas ainda encontra-se

assintomática. O material para tipagem encontra-se também armazenado no laboratório de Biologia Molecular.

Observamos nas 5 crianças estudadas um bom controle das recidivas das lesões quando comparamos o intervalo entre as cirurgias antes do início da medicação e após o uso desta.

Nenhuma criança apresentou nenhum tipo de alteração nos exames laboratoriais, e nenhum tipo de efeito colateral local ou sistêmico com a injeção local de Cidofovir.

## DISCUSSÃO

Vários autores demonstraram resultados positivos com uso de Cidofovir para PLR, Pransky et al. em 1999 e 2000<sup>20,21</sup> foram os primeiros a demonstrarem resultados na população pediátrica. No primeiro trabalho apresentaram casuística de 5 crianças, e utilizavam o Cidofovir numa concentração inicialmente de 2,5mg/ml com dose máxima de 1mg/kg. Durante o estudo aumentaram a concentração para 5mg/ml, com aplicação de 1 a 2ml, e a dose total utilizada variou entre 2,5 e 10mg, em intervalos de 2-3 semanas. Depois no segundo trabalho acrescentaram mais 5 crianças na casuística, mantiveram a mesma concentração de 5mg/ml, mas administravam de 2 a 4 ml por aplicação, e realizavam no mínimo 4 aplicações com intervalos de 2 semanas. Preconizavam também a remoção prévia das lesões. Já Snoeck<sup>16</sup> e Willian<sup>22</sup> apresentaram metodologias diferentes, realizaram aplicação local do Cidofovir sem remoção das lesões. Snoeck que foi o pioneiro na utilização do Cidofovir para PLR preconizava concentração de 2,5mg/ml e realizava aplicações até remissão das lesões, mas seu estudo foi na população adulta.

Embora já existam alguns trabalhos com uso de Cidofovir, a metodologia utilizada varia muito na literatura, não há um consenso quanto à dose ideal a ser utilizada, o número de aplicações e o intervalo entre estas aplicações. Além de que alguns autores são adeptos a aplicação local exclusiva nas lesões, enquanto outros associam a exérese das lesões com aplicações locais da medicação.

Em nosso serviço temos utilizado o Cidofovir há cerca de 4 anos e tivemos excelentes resultados em trabalho realizado com adultos<sup>25</sup>. Nestes pacientes realizávamos retiradas das lesões com aplicação de 18mg de Cidofovir, e novas aplicações só eram realizadas na vigência de recidivas das lesões.

Ao iniciarmos o uso em crianças observamos que os resultados não eram tão positivos como observado anteriormente em adultos, então preconizamos um protocolo baseado naquele utilizado por Pransky, onde realizavam no mínimo 4 aplicações de Cidofovir com intervalos de 2 semanas. Entretanto, a concentração e dose que utilizamos foi de 7,5mg/ml até 3 ml, maior que a preconizada até então na literatura. Concordamos com metodologia adotada por Pransky quanto à associação da aplicação do Cidofovir com

a remoção das lesões, principalmente na população pediátrica, onde é menor o calibre das vias aéreas, existindo maior risco de obstrução.

Em nossos resultados, com estas 5 crianças, observamos um bom controle das recidivas quando comparado o tempo entre cada cirurgia antes do início do uso da medicação e após o uso desta. Estas 5 crianças apresentavam recidivas das lesões (antes do Cidofovir) em intervalos muito curtos (1 a 3 meses) necessitando de intervenção cirúrgica. Após inclusão no protocolo ocorreu mudança na evolução da doença nas 5 crianças, pois permanecem por período de no mínimo 1 ano sem necessidade de cirurgia. E as recidivas nos pacientes 4 e 5 só foram observadas devido ao controle rigoroso destes pacientes, pois estes ainda encontravam-se assintomáticos. Milczuk, em 2003<sup>23</sup>, também demonstrou resultados positivos em 4 crianças tratadas com Cidofovir.

Observamos, entretanto, que foram necessárias várias aplicações para obtenção de uma boa resposta, e os pacientes 1, 2 e 3 que receberam de 9 a 10 aplicações de Cidofovir tiveram os melhores resultados e estão sem doença há mais de 14 meses.

Acreditamos que as crianças, talvez por apresentarem evolução mais agressiva da papilomatose laringea recorrente, necessitem de doses maiores e maior número de aplicações do Cidofovir que os pacientes adultos. A dosagem utilizada em nosso protocolo é um pouco maior do que o descrito até então na literatura<sup>20,21,23,24</sup>. E foram necessários mais de 1 ciclo de 3 aplicações para obtenção de um bom controle das recidivas. Entretanto, estas crianças não apresentaram nenhum tipo alteração nos exames laboratoriais, anatomopatológico ou qualquer outro efeito colateral local ou sistêmico, fato este que está de acordo com a literatura<sup>15,16,20,21,26</sup>. O único trabalho encontrado na literatura que relata efeito colateral no uso tópico do Cidofovir foi descrito em 2002 por Bienvenu<sup>27</sup>. Este consistia em um relato de caso de um paciente imunodeprimido com insuficiência renal crônica prévia e que desenvolveu condiloma acuminado extenso, sendo então submetido à aplicação tópica do Cidofovir sob a forma de gel 4% por 12 dias consecutivos. Embora tenha ocorrido involução das lesões, no 19º dia o paciente evoluiu com insuficiência renal aguda. Mas o próprio autor destaca que o paciente recebeu uma dose acima do utilizado por outros autores, que apresentava escoriações genitais durante o tratamento além da presença de insuficiência renal crônica. Não acreditamos, diante de todas as condições prévias deste paciente, que este relato deva ser considerado relevante no que diz respeito a efeitos colaterais do uso local do Cidofovir.

Embora a tipagem do HPV através do estudo de Biologia Molecular (PCR) faça parte do protocolo, só foi possível ser realizado nos pacientes 1 e 3. Nos demais pacientes o material encontra-se armazenado e será tipado assim que possível, devido a limitações de custo.

Consideramos, baseados nestes resultados prelimina-

res, que o Cidofovir é uma terapêutica promissora para controle das papilomatoses laríngeas recorrentes em crianças com doença agressiva. O protocolo utilizado nos permitiu padronizar a dose utilizada, assim como o momento de realizar novas aplicações além da observação rigorosa de possíveis recidivas. Contudo, não temos follow-up suficientemente longo para falarmos em cura. Julgamos que, por tratar-se de uma terapêutica nova (pouco mais de 5 anos), é importante um acompanhamento rigoroso destes pacientes, e desenvolvimento de protocolos de estudos com maior número de pacientes e com follow-up mais prolongado. Com este intuito continuamos desenvolvendo este protocolo em nosso serviço e incluindo novos pacientes.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cummings CH, Fredrickson JM et al. Otolaryngology Head & Neck Surgery. Mosby. Third Edition Copyright ©; 1998.
2. Kashima HK, Leventhal B et al. Sites of Predilection in Recurrent Respiratory Papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1993; 102: 580-3.
3. Bauman NM; Smith RJ et al. Recurrent Respiratory Papillomatosis. *Pediatr Clin North Am* 1996; 43: 1385-401.
4. Doyle DJ, Henderson LA et al. Changes in Human Papillomavirus Typing of Recurrent Respiratory Papillomatosis Progressing to Malignant Neoplasm. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 120: 1273-6.
5. Gaylis B, Hayden RE. Recurrent Respiratory Papillomatosis: Progression to Invasion and Malignancy 1991; 12: 104-12.
6. Pignatari SSN, Smith EM, Shive C et al. Detection of human papillomatosis infection in diseased and nondiseased sites of the respiratory tract in recurrent respiratory papillomatosis patients by DNA hybridization. *Oto-rhino-laryngol* 1992; 101: 408-12.
7. Doyle DJ, Gianoli GJ et al. Recurrent Respiratory Papillomatosis: Juvenile versus Adult Forms. *Laryngoscope* May 1994; 104: 523-7.
8. Hartley C, Hamilton J et al. Recurrent Respiratory Papillomatosis – The Manchester Experience, 1974-1992. *The Journal of Laryngology and Otology* 1994; 108: 226-9.
9. Aguado LD, Pinero BP et al. Acyclovir in the Treatment of Laryngeal Papillomatosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1991; 21: 269-74.
10. Endres DR, Burke D et al. Acyclovir in The Treatment of Recurrent Respiratory Papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1994; 103: 301-5.
11. Kiroglu M, Cetik F et al. Acyclovir in the Treatment of Recurrent Respiratory Papillomatosis: A Preliminary Report. *American Journal of Otolaryngology* 1994; 15: 212-4.
12. McGlennen RC, Adams GL et al. Pilot Trial of Ribavirin for the Treatment of Laryngeal Papillomatosis. *Head & Neck* nov/dec 1993; 504-13.
13. Ostrow R, Forslund K, et al. Ribavirin Inhibits Wart Growth in Rabbits Infected with Cottontail Rabbit Papillomavirus. *Antiviral Res* 1992; 17: 99-113.
14. Kurtzman G, Pickel M et al. Phosphonate Nucleoside Analogs Are Potent Anti-papillomavirus Agents in Animal Models. 33<sup>rd</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, New Orleans, October 1993. Abstract n1593.
15. Snoeck R, Wellens W et al. Treatment of severe recurrent laryngeal papillomatosis by local injections of (S)-1-(3-hydroxy-2-phosphonylmethoxy-propyl)cytosine(cidofovir). In: Programs and Abstracts of the Ninth International Conference on Antiviral Research; May 19-24, 1996; Fukushima, Japan.
16. Snoeck R et al. Treatment of Severe Laryngeal Papillomatosis with Intralesional Injections of Cidofovir. *Journal of Medical Virology* 1998; 54: 219-25.
17. Snoeck R, Ranst MV et al. Treatment of anogenital Papillomavirus Infections with na Acyclic Nucleoside Phosphonate Anlogue. *The New England Journal of Medicine* 1995; 333(4): 943-4.
18. Bielamowicz S, Villagomez V et al. Intralesional Cidofovir Therapy for Laryngeal Papilloma in an adult Cohort. *Laryngoscope* 2002; 112: 696-9.
19. Christensen ND, Han R et al. Combination Treatment with Intralesional Cidofovir and Viral-DNA Vaccination Cures Large Cottontail Rabbit Papillomavirus-Induced Papillomas and Reduces Recurrences. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* Apr. 2001, p. 1201-9.
20. Pransky SM et al. Intralesional Cidofovir for Recurrent Respiratory Papillomatosis in Children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*; 1999; 125: 1143-8.
21. Willian RW, Hashemiyoon R et al. Intralesional cidofovir for recurrent laryngeal papillomas: Preliminary report. *ENT- Ear, Nose & Throat Journal* April 2000.
22. Milczuk HA. Intralesional Cidofovir the Treatment of Severe Juvenile Recurrent Respiratory Papillomatosis: Long-Term Results in 4 Children. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 128(6): 788-94.
23. Chhetri DK, Shapiro NL. A Scheduled Protocol for the Treatment of Juvenile Recurrent Respiratory Papillomatosis with Intralesional Cidofovir. *Arch Otol Head Neck Surg* 2003; 129: 1081-5.
24. Avelino, MAG. Efeito da aplicação local do cidofovir no controle da papilomatose laríngea recorrente. São Paulo: UNIFESP-EPM, 2003. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, 2003.
25. Van Cutsem EV, Snoeck R et al. Successful Treatment of a Squamous Papilloma of the Hypopharynx-Esophagus by Local Injections of (S)-1-(3-Hydroxy-2-Phosphonylmethoxypropyl) Cytosine. *Journal of Medical Virology* 1995; 45: 230-5.
26. Bienvenu B, Martinez F et al. Topical use of Cidofovir Induced Acute Renal Failure. *Brief Communications* February 2002; 73(4): 661-2.