

Recidiva da papilomatose laríngea após tratamento cirúrgico

Laryngeal Papillomatosis recurrence after surgical treatment

Líliá Ferrária • Joana Castro • Hugo Rodrigues • Carla André • Maria Helena Rosa • Luis Antunes

RESUMO

Objetivos: Analisar série de casos de papilomatose laríngea (PL) no Hospital Garcia de Orta. Rever técnicas cirúrgicas e terapêuticas adjuvantes atualmente existentes.

Métodos: Estudo retrospectivo dos doentes com PL entre 2009 e 2014. Analisados parâmetros epidemiológicos, clínicos e terapêuticos.

Resultados: Registaram-se 17 casos de PL, 88,2% do sexo masculino com média de idade 60,6±9,2 anos, 82% apresentavam hábitos tabágicos e 47% etanólicos. O sintoma de apresentação mais frequente foi a disfonia em 88% dos casos. A recidiva foi de 43,8%, com tempo médio de primeira recidiva de 13 meses, tendo sido a microcirurgia laríngea com remoção das lesões a frio a abordagem de eleição (75%). Em 3 casos, observou-se evolução para carcinoma pavimento-celular.

Conclusões: A PL apresenta comportamento recorrente. O tratamento cirúrgico continua a ser o pilar na abordagem, com uma nova tendência em relação ao microdebridor. É fundamental aumentar o tempo entre recidivas, considerando as terapêuticas adjuvantes disponíveis atualmente.

Palavras-chave: Papiloma; Doenças da Laringe; Neoplasias; Papillomaviridae; Cirurgia; Quimioterapia Adjuvante.

ABSTRACT

Aims: To analyze a case series of laryngeal papillomatosis (LP) at Hospital Garcia de Orta. To review the surgical and adjuvant treatment currently in use.

Methods: Retrospective study of LP cases diagnosed between 2009 and 2014. Epidemiological, clinical and therapeutic parameters analysis.

Results: There were 17 cases of LP, predominantly male (88,2%) with a mean age of 60,6±9,2 years. Addictions of 82% on tobacco and 47% on ethanol were found. Most frequent preoperative symptom was dysphonia in 88% of cases. Recurrence rate was 43,8%, with first recurrence mean time of 13 months, being the laryngeal microsurgery with cold removal the initial approach of choice (75%). In 3 cases there was evolution to squamous-cell carcinoma.

Conclusions: LP has a recurrent behaviour. Surgical treatment remains the gold standard in management of this disease, with a new trend toward microdebrider. It is crucial to increase time between relapses considering the adjuvant therapeutic currently available.

Keywords: Papilloma; Laryngeal Diseases; Neoplasms; Papillomaviridae; Surgery; Chemotherapy, Adjuvant.

INTRODUÇÃO

A papilomatose laríngea (PL) é a principal causa de neoplasia benigna da laringe, que se caracteriza pela proliferação de papilomas no trato respiratório.¹ Estas lesões são frequentemente múltiplas e recorrentes, e afetam mais comumente a laringe, em especial as pregas vocais, a epiglote e as bandas ventriculares.^{2,3} Em aproximadamente 30% dos casos, a PL acomete locais extralaríngeos, em particular, a cavidade oral e a traqueia.³ Apresenta grande morbidade, dado que estas lesões são de carácter confluyente e promovem quadros de disfonia e dispneia.¹

A PL é causada pela infecção do papiloma vírus humano (HPV) no epitélio traumatizado onde as células basais estão expostas e susceptíveis a infeção.⁴ Os subtipos mais frequentemente detectados são o HPV 6 e 11 em aproximadamente 90% dos casos.¹ Os subtipos 16 e 18, por sua vez, são mais raramente encontrados em doentes com papilomatose laríngea. Porém, quando presentes, associam-se a maior potencial de malignização.¹

Tem uma distribuição etária bimodal com um pico na

Líliá Ferrária
Hospital de Garcia de Orta

Joana Castro
Hospital de Garcia de Orta

Hugo Rodrigues
Hospital de Garcia de Orta

Carla André
Hospital de Garcia de Orta

Maria Helena Rosa
Hospital de Garcia de Orta

Luis Antunes
Hospital de Garcia de Orta

Correspondência:
Líliá Ferrária
liliaferraria@gmail.com

infância (até aos 5 anos) e outro na idade adulta (entre os 20 e os 40 anos de idade).⁵ Por este facto, Lindeberg et al propôs a sua classificação em formas juvenil e adulta.⁶

A incidência estimada na forma juvenil é de 3,6-4,3 por 100.000 crianças, atinge ambos os sexos de modo semelhante, e os papilomas são frequentemente múltiplos e difusos. A papilomatose na forma adulta tem uma incidência de 1,8 por 100.000 adultos, é mais comum no sexo masculino² e é geralmente caracterizada por papilomas únicos cuja malignização é mais frequente.⁷

O modo de transmissão do HPV ainda não está totalmente esclarecido.¹ Presume-se que a infecção nas crianças ocorra após o nascimento ou até mesmo durante a gestação através de uma infecção genital materna por HPV (transmissão vertical). Relativamente à papilomatose laríngea na idade adulta, existem duas formas de infecção: durante o parto, em que o HPV fica latente e só se manifesta mais tarde em infecção ativa quando ocorre falência do sistema imunitário; ou mais tarde por via sexual.⁵

Uma meta-análise recente demonstrou que em aproximadamente 20% dos casos a transmissão do HPV se dá por meio de transmissão vertical. A exposição das vias aéreas superiores ao HPV (subtipos 6 e 11) acontece com 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 afetados.¹ Os fatores que predisõem para a conversão da exposição ao HPV em infecção ativa e proliferação epitelial estão mal esclarecidos.²

A PL ocorre preferencialmente na zona de transição entre o epitélio pavimentoso e o ciliado, em áreas como as pregas vocais, bandas ventriculares e superfície laríngea da epiglote. O HPV tem um tropismo especial para o tecido epitelial, infetando as células da camada basal através de micro abrasões, libertando o genoma viral no núcleo das células com consequente formação de papilomas.⁴

Clinicamente, os sintomas típicos de apresentação são a disфония, a dispneia e o estridor.² O diagnóstico é realizado por meio da videonasofibrosopia (endoscópio flexível) e videolaringoscopia (endoscópio rígido), sendo confirmado por meio anatomopatológico. Os papilomas laríngeos, macroscopicamente, são caracterizados por lesões exofíticas, pediculadas ou sésseis, irregulares e de tamanhos variáveis. Quanto à histologia, são constituídos por projecções digitiformes de tecido conjuntivo coberto por epitélio pavimentoso estratificado, extremamente vascularizado, e em geral, queratinizado.¹ Nestas lesões estão geralmente presentes anomalias da maturação epitelial tais como a disqueratose, a paraqueratose e a hiperplasia da membrana basal. É característica em microscopia

óptica, a presença de células vacuoladas com inclusões citoplasmáticas claras, denominadas coilócitos, que sugerem infecção viral.²

Quanto à evolução clínica da doença, a PL é usualmente caracterizada segundo a gravidade do quadro, sendo dividida em forma agressiva e 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 que menos de três dos procedimentos são realizados no período de um ano, e ausência de acometimento distal à subglote.¹

A PL tem uma evolução agressiva em 17% e 19% dos casos, na forma juvenil e adulta respetivamente. Alguns fatores identificados que foram associados à evolução agressiva da doença foram: infecção pelo HPV 11, disseminação rápida dos papilomas para a subglote, início da doença antes dos 3 anos de idade, refluxo gastroesofágico e infecção simultânea por outros vírus.⁵ Em casos mais raros, os papilomas podem atingir o trato respiratório inferior, que está associado a pior prognóstico.⁸

A remissão espontânea da doença é imprevisível e variável. As circunstâncias que levam à remissão são desconhecidas, mas podem estar relacionadas com fatores endócrinos, imunológicos ou hormonais.⁹

Atualmente, não existe cura clínica ou cirúrgica para a infecção laríngea por HPV.⁴ O tratamento é paliativo e tem como objetivos a manutenção de uma via aérea patente, a melhoria da qualidade vocal, além da prevenção das complicações.¹ Assim, a ressecção cirúrgica dos papilomas é a terapêutica de eleição, visando preservar os tecidos não afetados, por meio de microcirurgia laríngea utilizando micropinças a frio, laser CO₂ ou mais recentemente por microdebridor. Os dye lasers, também têm sido usados com sucesso no tratamento da papilomatose laríngea devido seu efeito angiolítico nos vasos sanguíneos dos papilomas.⁵ Porém, mesmo quando todas as lesões são ressecadas, o vírus persiste nos tecidos e a doença tende a reincidir, havendo necessidade de múltiplos procedimentos cirúrgicos, com maior probabilidade de se formarem sinéquias entre as pregas vocais.¹ Com o objetivo de reduzir ou eliminar a necessidade de futuras cirurgias, são propostos diversos tratamentos adjuvantes.³

A terapia adjuvante é, até ao momento, a protagonista nas discussões que envolvem o tema. Esta é necessária em 10% dos doentes com formas agressivas da doença.⁵ É recomendada nos casos de doença agressiva, quando as recidivas são frequentes ou existe comprometimento de via aérea distal. Estão disponíveis várias opções, porém, sem nenhuma evidência de cura.¹⁰ Não há um consenso sobre a melhor terapêutica adjuvante e, por isso, este tema continua a ser bastante abordado e discutido.¹

Em cerca de 3 a 14% pode ocorrer degeneração maligna dos papilomas, principalmente nos casos originados pelos HPV dos subtipos 16 e 18.⁷ Os principais fatores de risco para malignização referidos na literatura são a irradiação prévia e o tabagismo.⁴ Contudo, mesmo na ausência destes fatores está descrita a possibilidade de degenerescência maligna.¹¹

Este estudo tem como objetivos analisar os aspetos epidemiológicos, clínicos e evolutivos, avaliando as abordagens cirúrgicas, bem como a incidência da recidiva da lesão após tratamento cirúrgico dos doentes do Hospital Garcia de Orta (HGO) com papilomatose laríngea. Pretende-se ainda rever as técnicas cirúrgicas e terapêuticas adjuvantes atualmente existentes.

MÉTODOS

Foi realizada uma revisão casuística retrospectiva de todos os processos clínicos com diagnóstico histológico de papiloma laríngeo no serviço de ORL do HGO entre 2009 e 2014. A caracterização epidemiológica da população fez-se com base na idade, sexo, hábitos tabágicos e etanólicos. Clinicamente, avaliaram-se a sintomatologia de apresentação, localização tumoral, técnica cirúrgica realizada, recidiva, transformação maligna e tempo de seguimento pós-operatório.

Os dados quantitativos foram descritos através de média e desvio-padrão, e os dados categóricos, por frequências e percentagens. A análise estatística foi realizada no programa SPSS® (*Statistical Package for the Social Sciences*) versão 20.0 para Microsoft Windows®.

RESULTADOS

De 2009 a 2014, registaram-se 17 casos de papilomatose laríngea (Tabela 1), sendo observada uma maior prevalência de doentes do sexo masculino (88,24%) com média de idade de 60,6±9,2 anos (44-75 anos). Oitenta e dois por cento apresentavam hábitos tabágicos e 47% etanólicos. A sintomatologia de apresentação mais frequente foi a disфонia em 88% dos casos, tendo-se verificado um predomínio no envolvimento da glote (88,2%). O período médio desde a 1ª consulta de ORL até ao diagnóstico final histológico foi de 3 meses. A microcirurgia laríngea com remoção das lesões a frio foi a abordagem cirúrgica inicial de eleição em 12 dos casos (75%), seguida da cirurgia a laser em 4 dos casos (25%). Em 1 caso, a abordagem cirúrgica não constava no processo clínico e como tal não se contabilizou. Histologicamente, em 5 dos casos, observou-se inicialmente a coexistência de papilomatose e displasia (29,4%), e em 1 caso, degenerescência maligna em carcinoma pavimento-celular (CPC) (5,9%). O tempo de seguimento variou de 1 a 5 anos, com uma taxa de recidiva total de 43,8% (Tabela 2). Nos doentes que foram submetidos a ressecção dos papilomas com abordagem a frio, 6 em 12 recidivaram (50%). Na abordagem a laser verificou-se que em 4 doentes, apenas 1 recidivou (25%). O tempo médio da primeira

TABELA 1

Caracterização da população do estudo, constituída por 17 doentes, submetidos a cirurgia com diagnóstico histológico de papilomatose laríngea, entre 2009 e 2014 no Hospital Garcia de Orta.

Características	N	%
Epidemiológicas		
Sexo		
Feminino	2	11,8
Masculino	15	88,2
Idade		
<50 anos	4	23,5
50-65 anos	5	29,4
>65 anos	8	47,1
Hábitos tabágicos		
Fumador	14	82,4
Não fumador	3	17,6
Hábitos etanólicos		
Sim	8	47,1
Não	9	52,9
Clínicas		
Sintomatologia de apresentação		
Disфонia	15	88,2
Dispneia	1	5,9
Disfagia	2	11,8
Localização papilomas na glote		
Prega vocal direita	4	26,7
Corda vocal esquerda	5	33,3
Ambas as cordas vocais	6	40,0
Displasia		
Sim	5	29,4
Não	12	70,6
Carcinoma pavimento-celular		
Sim	3	18,8
Não	14	82,4
Terapêuticas		
Abordagem cirúrgica		
Microcirurgia laríngea a frio	12	75
Microcirurgia laríngea a laser	4	25
Recidiva		
Sim	7	43,8
Não	9	56,3
Tempo cirurgia-recidiva		
1 mês	2	28,6
4 meses	1	14,3
5 meses	1	14,3
12 meses	2	28,6
48 meses	1	14,3
Follow-up		
1 ano	3	17,6
2 anos	1	5,9
Ainda mantém follow-up	10	58,8
Perdeu seguimento	2	11,8

TABELA 2

Caracterização da população com recidiva de papilomatose laríngea, constituída por 7 doentes

Características	N	%
Epidemiológicas		
Sexo		
Feminino	0	0
Masculino	7	100
Idade		
<50 anos	1	14,3
50-65 anos	2	28,6
>65 anos	4	57,1
Hábitos tabágicos		
Fumador	6	85,7
Não fumador	1	14,3
Hábitos etanólicos		
Sim	3	42,9
Não	4	57,1
Clínicas		
Localização papilomas glote		
Corda vocal direita	2	28,6
Corda vocal esquerda	2	28,6
Ambas as cordas vocais	3	42,9
Displasia		
Sim	4	57,1
Não	3	42,9
Carcinoma pavimentocelular		
Sim	3	42,9
Não	4	57,1
Terapêuticas		
Abordagem cirúrgica primária		
Microcirurgia laríngea a frio	6	85,7
Microcirurgia laríngea a laser	1	14,3

recidiva foi de 13 meses. A recidiva ocorreu sempre na localização da lesão primária e em 2 dos casos recidivantes observou-se evolução para CPC (28,6%).

Não foi encontrada, nesta amostra, associação entre a recidiva da papilomatose laríngea e o sexo, idade, hábitos tabágicos, etanólicos ou técnica cirúrgica (Tabela 3).

Não foi encontrado nesta amostra nenhum fator de risco estatisticamente significativo para displasia ou malignização (Tabela 4).

TABELA 3

Análise bivariada dos possíveis fatores de risco para recidiva da papilomatose laríngea

Variáveis	Recidiva da papilomatose laríngea	
	% recidiva	p
Sexo		
Feminino	0/1 (0%)	0,533
Masculino	7/14 (50%)	
Idade		
<50 anos	1/4 (25%)	0,394
50-65 anos	2/5 (40%)	
>65 anos	4/6 (66,7%)	
Hábitos tabágicos		
Fumador	6/12 (50%)	0,554
Não fumador	1/3 (33,3%)	
Hábitos etanólicos		
Sim	3/7(42,9%)	0,595
Não	4/8 (50%)	
Abordagem cirúrgica		
Microcirurgia laríngea a frio	6/12 (50%)	0,338
Microcirurgia laríngea a laser	1/4 (25%)	

*Teste exato de Fisher, nível de significância 0,05

TABELA 4

Análise bivariada dos possíveis fatores de risco para malignização da papilomatose laríngea

Variáveis	Degeneração maligna papiloma laríngeo	
	% CPC	p
Sexo		
Feminino	0/2 (0%)	0,629
Masculino	3/13 (23,1%)	
Idade		
<50 anos	10/4 (0%)	0,155
50-65 anos	2/4 (50%)	
>65 anos	1/7 (14,3%)	
Hábitos tabágicos		
Fumador	3/12 (25%)	0,484
Não fumador	0/3 (0%)	
Hábitos etanólicos		
Sim	1/6(16,7%)	0,659
Não	2/9 (22,2%)	
Abordagem cirúrgica		
Microcirurgia laríngea a frio	2/11 (18,2%)	0,637
Microcirurgia laríngea a laser	1/4 (25%)	
Recidiva		
Sim	3/7 (42,9%)	0,096
Não	0/7 (0%)	

*Teste exato de Fisher, nível de significância 0,05

DISCUSSÃO

No nosso estudo, o sexo, a sintomatologia e localização mais frequente da PL correlacionaram-se com a grande maioria da literatura revista.^{3,7,10} Doentes com papilomatose laríngea são tipicamente do sexo masculino com queixas de disфония.

A idade média de diagnóstico na nossa casuística foi de 60 anos, com um pico aos 49 anos de idade, idades mais tardias comparativamente à descritas em outros estudos como Derkay et al,¹² que verificou um pico da PL entre os 20 e 30 anos. Já Castillo et al⁷ apresentou resultados semelhantes aos da nossa casuística em que a média de idades ocorreu aos 51 anos, sendo o sexo masculino o mais afetado (65,5%).

Relativamente à localização da lesão, é descrito na literatura uma maior frequência no envolvimento da região glótica, preferencialmente a área da comissura anterior.¹³ O mesmo se verificou na nossa casuística em que 88,2% das lesões papilomatosas se encontravam localizadas na glote.

A principal sintomatologia da nossa amostra encontra-se de acordo com a descrita por outros autores, sendo a disфония a mais frequente em 88% dos casos descritos. Disfagia e dispneia constituíram também sintomas de apresentação em alguns casos (11,8% e 5,9%, respectivamente). Esta sintomatologia em doentes com hábitos tabágicos impõe uma inspeção cuidadosa da laringe de forma a excluir patologia laríngea. Na nossa casuística, verificou-se que 82% dos doentes com papilomatose laríngea apresentavam hábitos tabágicos. O tratamento cirúrgico continua a ser o pilar na abordagem desta patologia.¹⁵ Vários métodos têm sido descritos para remoção de lesões. Contudo, nenhuma medida foi suficientemente eficaz no controle de múltiplos papilomas e recorrências, não existindo atualmente nenhum tratamento curativo.^{4,10}

O tratamento para papilomatose laríngea é a microcirurgia laríngea com remoção das lesões a frio, através da vaporização a laser ou microdebridor.¹ O tratamento com laser proporciona as seguintes vantagens: melhor controle de hemorragia, melhor precisão, menor edema laríngeo no pós-operatório e um maior tempo de controle entre as recidivas. Nas últimas décadas, tornou-se o procedimento de escolha para o tratamento da papilomatose laríngea, devido às suas vantagens em relação às microcirurgias convencionais a frio.^{1,4,10} Assim, esta modalidade passou a ser defendida como primeira linha de escolha no tratamento da PL. No entanto, alguns autores têm questionado a indicação e utilização do laser de CO₂. Alguns estudos demonstraram que há maior risco de lesão térmica do trato respiratório, maior predisposição a estenoses e sinéquias laríngeas graves, lesões distais com fístulas traqueo-esofágicas e maior custo, quando comparado com o microdebridor.¹ Outros autores como Morgan e Crockett mostraram altas incidências de complicações com uso do laser, 61% e 36%, respetivamente.¹⁴ Está

descrito que o tratamento através da vaporização a laser de papilomas apresenta um potencial risco de infecção para o cirurgião e para o próprio doente, uma vez que as partículas vaporizadas contêm vírus viáveis.⁴ Assim, neste contexto, o microdebridor ganhou espaço na prática médica e tem substituído o laser como primeira escolha na terapia cirúrgica.¹⁵ Alguns autores realçam as suas vantagens como menor tempo cirúrgico, menor custo, menor risco de complicações e melhor qualidade vocal, quando comparado ao uso de laser de CO₂.¹⁵ No entanto, independentemente da técnica/instrumento utilizado, o vírus permanece latente mesmo após ressecção completa o que conduz à recorrência.¹ O controle destas recidivas muitas vezes exige manipulações excessivas da laringe, o que pode levar a sequelas permanentes como estenoses, sinéquias laríngeas, lesões das pregas vocais, formação de tecido de granulação, entre outras.¹

Na nossa experiência, 75% (12 doentes) foram submetidos a abordagem por microcirurgia laríngea a frio e 25% (4 doentes) foram submetidos a abordagem por microcirurgia laríngea a laser.

A incidência da recidiva da lesão da papilomatosa laríngea após tratamento cirúrgico é bastante alta,¹⁶ como confirma este estudo realizado no Hospital Garcia de Orta onde foi observada a recidiva da lesão em 43,8% dos doentes estudados. Filho et al¹⁰ mostra essa grande incidência onde de 44 doentes estudados, 29 (65,91%) apresentaram recidiva da lesão. Assim, Harries et al¹⁷ (1994) preconiza que o tratamento da lesão papilomatosa deve ser o menos invasivo possível, porque verificou que a área de reconstrução do trauma cirúrgico foi o local de reativação do vírus e recidiva da lesão. O HPV parece migrar da mucosa de aspecto normal para áreas de trauma (junção pavimentocelular) causadas pela exérese prévia, promovendo a recorrência. Possivelmente essas áreas de mucosa normal podem servir de foco latente, determinando as recorrências.¹⁰

De acordo com Aaltonen et al,¹⁸ somente a idade e a localização das lesões tem algum valor prognóstico, visto que os doentes jovens e com lesões que se estendam ao terço anterior das pregas vocais apresentavam um maior risco para recidiva. Na nossa amostra, não se identificou nenhum fator estatisticamente significativo associado a maior taxa de recidiva da papilomatose laríngea (Tabela 3). No entanto, o nosso estudo tem como limitação o tamanho reduzido da amostra.

Dado que as recidivas podem ocorrer até vários anos após a ressecção dos papilomas⁷ recomenda-se um seguimento rigoroso com videolaringoscopia de forma a detectar e tratar atempadamente as recidivas. No nosso estudo, o tempo médio desde a intervenção cirúrgica à recidiva foi de 13 meses. Tem-se descrito uma média de 4,5 a 13,7 procedimentos cirúrgicos.

As taxas de malignização descritas na literatura⁷ variam de 3% a 14%. No nosso estudo, foram diagnosticados

3 casos de carcinoma pavimentocelular (18,8%). Em 1 dos casos foi encontrado na primeira biópsia; nos outros 2 casos verificou-se um intervalo de 1 ano e de 4 anos entre a primeira biópsia (positiva para papiloma e displasia) e a segunda biópsia (positiva para papiloma e carcinoma). A diferença encontrada nestes últimos dois casos, relativamente ao intervalo de tempo para transformação maligna, pode justificar-se pelo grau de displasia encontrado, sendo que no caso com menor tempo para transformação maligna, a displasia era de alto grau.

Não se pode, contudo, afirmar que a transformação maligna na papilomatose ocorre exclusivamente associada à presença do HPV, ou se trata de um fenómeno paralelo associado a outros estímulos carcinogénicos a que a laringe está exposta (álcool, tabaco, vírus herpes simplex e citomegalovirus) que podem agir como iniciadores responsáveis pela oncogénese.¹⁰ Na nossa casuística, não foi encontrado nenhum fator de risco estatisticamente significativo para displasia ou malignização (Tabela 4).

Apesar do tabaco estar descrito na literatura como factor de risco para degeneração maligna,¹⁹ na nossa amostra, este não constituiu um fator de risco estatisticamente significativo ($p=0,484$).

O tratamento permanece ainda um desafio para o otorrinolaringologista, sendo fundamental aumentar o tempo entre as recidivas e diminuir o trauma na área da lesão papilomatosa, considerando para isso recorrer às diversas terapêuticas adjuvantes disponíveis atualmente.

O interferão alfa foi a primeira modalidade de terapia adjuvante para doentes com PL, verificando-se erradicação da doença em 30-50% dos doentes.⁴ Contudo, verificou-se que tem vários efeitos secundários, o que limitou o seu uso. Diante disso, outras terapias foram também estudadas e utilizadas ao longo do tempo, como indol-3-carbinol, terapêutica fotodinâmica, ácido cistiretinóico, porém nenhuma delas se concretizou como modalidade terapêutica na PL.¹

Nos últimos anos, destacou-se o uso do antiviral cidofovir que surgiu como potente inibidor da replicação não só do HPV, bem como de outros vírus (adenovírus, citomegalovirus, herpes simplex, varicela zoster, Epstein-Barr).⁴ O cidofovir é utilizado como terapêutica adjuvante desde 1998 em doses variando entre 2,5 e 30 mg, aplicadas sob a forma de injeção intralesional.³ Têm como efeitos secundários a nefrotoxicidade, neutropenia, náuseas e diarreia.¹ Apesar da maioria dos estudos demonstrarem resultados favoráveis, a sua via de administração, dose e segurança não estão estabelecidas para o tratamento da doença. Outra preocupação em utilizar-se o cidofovir no tratamento da PL é a possibilidade de este induzir carcinogénese. A FDA considera-o possivelmente carcinogénico em humanos uma vez que há propensão em causar adenocarcinoma

de mama em ratos.²⁰ Em 2005, Wemer et al²¹ relataram um caso de PL que evoluiu para displasia grave durante o tratamento com cidofovir. Uma revisão recente de artigos sobre o tratamento adjuvante com cidofovir na PL²² relatou apenas 5 casos (2,7%) de displasia entre 188 doentes, número que se encontra dentro da percentagem esperada de degeneração maligna espontânea que pode ocorrer na evolução da doença, observada em 2%-3% dos casos.

Embora o cidofovir ainda seja a terapia adjuvante mais utilizada, esta não foi capaz de gerar aceitação universal, culminando na necessidade de procurar novas alternativas para a terapia adjuvante da PL. Neste contexto, recentemente surgiram novas modalidades de tratamento como o bevacizumab e a vacina tetravalente contra o HPV.¹

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 angiogénese o que dificultaria o crescimento da lesão e suas consequências. A associação de injeção local do bevacizumab com a cirurgia a laser KTP traria benefício ao doente, 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 2 anos e do fato de que não houve complicações associadas com mais de 2000 injeções de bevacizumab na laringe, este tratamento tem sido preconizado para PL.¹ Zeitels et al.²³, mostraram através de um estudo prospetivo que, após 4 injeções de bevacizumab (7,5 a 12,5 mg em 0,3 a 0,5 mL) associadas ao laser KTP (pulsado 532 nm) com um intervalo de 6 semanas entre procedimentos, em 15% dos casos houve resolução da papilomatose laríngea, 80% apresentou redução da doença e em apenas 5% houve progressão da doença.

A vacina tetravalente contra HPV protege contra os subtipos 6, 11, 16 e 18. É uma vacina inativada, sem potencial infeccioso nem oncogénico, sendo muito segura.¹ Em 2009, Pawlita & Gissmann²⁴ sugeriram o uso da vacina tetravalente contra HPV como tratamento adjuvante para papilomatose, reforçando a possibilidade da sua ação imunoterapêutica em doentes já infetados diante dos riscos muito baixos inerentes à sua utilização. Vários casos descritos na literatura mostraram uma alteração do curso da doença com estabilização ou redução significativa da recidiva de papilomas após a vacinação²⁵ (Tabela 5), mas tratam-se apenas de casos clínicos isolados, havendo assim a necessidade de estudos multicêntricos abrangentes que permitam avaliar o verdadeiro benefício da vacina no tratamento da PL.

A diversidade dos tratamentos adjuvantes e a evolução imprevista desta patologia dificultam a valorização dos resultados. O cidofovir e o interferão são os mais utilizados atualmente segundo as revisões.^{1,7} A escassez

TABELA 5

Revisão do sucesso do tratamento com diferentes terapêuticas adjuvantes em doentes com formas agressivas de papilomatose laríngea⁵

Adjuvant drug	Patients (n)	Follow-up time (months)	Complete response	Partial response	Not successful
Acyclovir/valacyclovir	14	17-203	7	4	3
Indole-3 carbinol	5	48-84	1	2	2
Cidofovir	9	7-22	1	7	1
HPV vaccination	8	24-32	2	4	2

de casuísticas de papilomatose laríngea e resposta individual de cada tratamento adjuvante, tornam difícil estabelecer um protocolo de tratamento.⁷ Os critérios mais aceites para o início da terapia adjuvante são: a necessidade de mais de 4 intervenções por ano, a rápida recidiva com compromisso da via aérea e a disseminação distal com extensão subglótica.^{1,7} Não se verificou nenhum caso na nossa casuística com indicação para tratamento adjuvante.

CONCLUSÃO

A papilomatose laríngea é uma patologia benigna, mas com comportamento recorrente, requerendo múltiplas cirurgias ao longo da sua evolução o que compromete a qualidade de vida dos doentes. Tem um curso clínico imprevisível com possibilidade de degenerescência maligna (18,8% na nossa amostra). O tratamento cirúrgico continua a ser o pilar na abordagem desta patologia, existindo divergências quanto ao tratamento preconizado, com uma nova tendência em relação ao *microdebridor*. No entanto não há atualmente nenhum tratamento curativo, capaz de erradicar o vírus da mucosa do trato respiratório. Tal como na literatura, observou-se uma taxa elevada de recidiva da papilomatose laríngea após tratamento cirúrgico (43,8% nesta amostra). O tratamento permanece ainda um desafio para o otorrinolaringologista, sendo fundamental aumentar o tempo entre as recidivas e diminuir o trauma na área da lesão papilomatosa, considerando para isso recorrer às diversas terapêuticas adjuvantes disponíveis atualmente.

Protecção de pessoas e animais

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Confidencialidade dos dados

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

Conflito de interesses

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Referências bibliográficas

1. Avelino MAG, Zaiden TCDT, Gomes RO. Surgical treatment and adjuvant therapies of recurrent respiratory papillomatosis. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2013;79(5):636–42.
2. Moura R, Fernandes J, Figueirinhas R, Costa C, et al. Papilomatose laríngea - casuístico IPOFG-EPE do Porto. *Revista Portuguesa de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial*. 2010;48:15-20
3. Pontes P, Weckx LLM, Pignatari SSN, Fujita RR, et al. Aplicação local de cidofovir como tratamento adjuvante na papilomatose laríngea recorrente em crianças. *Rev Assoc Med Bras*. 2009;55(5):581–6.
4. Kendall K a. Current treatment for laryngeal papillomatosis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;12:157–9.
5. Hočevar Boltežar I, Šereg Bahar M, Žargi M, Gale N, et al. Adjuvant therapy for laryngeal papillomatosis. *Acta Dermatovenerologica Alpina, Pannonica Adriat*. 2011;20:175–80.
6. Lindeberg H, Oster S, Oxlund I, Elbrønd O. Laryngeal papillomas: classification and course. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1986;11:423–9.
7. Gutiérrez Castillo C, Moneris García E, Duran MD, Sancho Mestre M, et al. Papilomas y papilomatosis laríngea. Tratamiento con láser CO Nuestra experiencia en 15 años. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2010;61(6):422–7.
8. Derkay CS. Task force on recurrent respiratory papillomas. A preliminary report. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995;121:1386–91.
9. Doyle DJ, Gianoli GJ, Espinola T, Miller RH. Recurrent respiratory papillomatosis: juvenile versus adult forms. *Laryngoscope*. 1994;104:523–7.
10. Ximenes Filho JA, Simoceli L, Imamura R, Tsuji DH, et al. Papilomatose laríngea recorrente: experiência de 10 anos. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2003;69(5):599–604.
11. Hasan S, Dutt SN, Kini U, Shariff S, et al. Laryngeal carcinoma ex-papilloma in a non-irradiated, non-smoking patient: a clinical record and review of the literature. *The Journal of laryngology and otology*. 1995. p. 762–6.
12. Armstrong LR, Derkay CS, Reeves WC. Initial results from the national registry for juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. RRP Task Force. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999;125:743–8.
13. Batra PS, Hebert RL, Haines GK, Holinger LD. Recurrent respiratory papillomatosis with esophageal involvement. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2001;58:233–8.
14. Hermann JS, Pontes P, Weckx LLM, Fujita R, et al. Laryngeal sequelae of recurrent respiratory papillomatosis surgery in children. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2012. p. 204–8.
15. Preuss SF, Klusmann JP, Jungehülsing M, Eckel HE, et al. Long-term results of surgical treatment for recurrent respiratory papillomatosis. *Acta Otolaryngol [Internet]*. 2007;127:1196–201. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17851940>
16. Lehto L, Aaltonen LM, Rihkanen H. Longstanding recurrent laryngeal papillomatosis: Impact on voice quality. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2007;264:777–82.
17. Harries ML, Juman S, Bailey CM. Recurrent respiratory papillomatosis in the larynx: re-emergence of clinical disease following surgery. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 1995. p. 259–62.
18. Aaltonen LM, Peltomaa J, Rihkanen H. Prognostic value of clinical findings in histologically verified adult-onset laryngeal papillomas. *Eur*

Arch Oto-Rhino-Laryngology. 1997;254:219–22.

19. Doyle DJ, Henderson LA, LeJeune FE, Miller RH. Changes in human papillomavirus typing of recurrent respiratory papillomatosis progressing to malignant neoplasm. Archives of otolaryngology–head & neck surgery. 1994. p. 1273–6.

20. Kimberlin DW. Current status of antiviral therapy for juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. Antivir Res. 2004;63:141–51.

21. Wemer RD, Lee JH, Hoffman HT, Robinson RA, et al. Case of progressive dysplasia concomitant with intralesional cidofovir administration for recurrent respiratory papillomatosis. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2005;114:836–9.

22. Broekema FI, Dikkers FG. Side-effects of cidofovir in the treatment of recurrent respiratory papillomatosis. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2008;265:871–9.

23. 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

24. Pawlita M, Gissmann L. Recurrent respiratory papillomatosis: indication for HPV vaccination? Dtsch Med Wochenschr. 2009;134 Suppl 2:S100–2.

25. Mudry P, Vavrina M, Mazanek P, Machalova M, et al. Recurrent laryngeal papillomatosis: successful treatment with human papillomavirus vaccination. Archives of disease in childhood. 2011. p. 476–7.