

O Uso do Cidofovir na Papilomatose Respiratória

Seth M. Pransky

A papilomatose respiratória recorrente é um processo crônico que pode ser devastador, devido à necessidade de múltiplas intervenções cirúrgicas, necessárias para manter o controle das vias aéreas. O impacto sobre o paciente e a família, até mesmo sobre a equipe cirúrgica, pode ser bastante forte. E infelizmente não existe nenhuma intervenção terapêutica definitiva para o tratamento dessa doença.

O histórico, em geral, é de um paciente que se apresenta rouco, que pode ter um diagnóstico de asma, ou até mesmo crupe recorrente. Em geral, é identificado ao redor da idade de três anos, ainda que possa ser identificado até mesmo em crianças com alguns meses de idade. Quando o paciente apresenta suspeita de papilomatose, é necessário perguntar à mãe a respeito da presença de condiloma vaginal. Se a criança é pré-adolescente, pode-se pensar na possibilidade de abuso sexual.

O otorrinolaringologista faz o diagnóstico com laringoscópio flexível no consultório. Em geral, o tratamento é fazer o debridamento cirúrgico para manter a via aérea aberta e manter a voz. Isso pode ser feito com laser, ou apenas com pinça ou ainda com um microinstrumento para fazer esta limpeza. Faz-se importante uma abordagem mais conservadora e cuidadosa, procurando evitar que haja presença de cicatriz na comissura anterior, protegendo-a e evitando que se desça pela árvore brônquica.

Há uma variedade de tratamentos disponíveis. Infelizmente, nenhum deles se mostrou curativo na maioria dos pacientes. O interferon é o que tem maior utilização e tem sido usado há 18 anos, e é curativo em cerca de 40% das vezes, mas requer múltiplas injeções, três vezes durante a semana, muitas vezes durante meses e com complicações.

O indol 3 Carbinol, um novo produto obtido do repolho também pode ter bons resultados. O aciclovir, o ácido retinóico, o 5FU e a ribavirina não foram eficientes na maioria dos casos como terapia antiviral. Atualmente estudos estão sendo realizados com vacina HSP-E7, ainda em fase muito preliminar de teste.

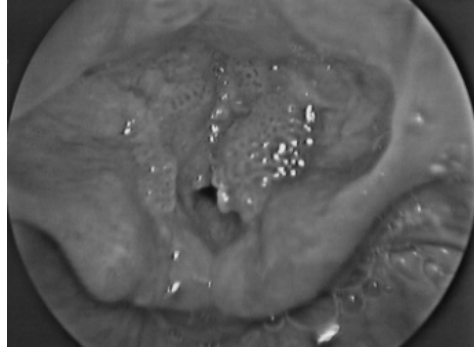
Do ponto de vista cirúrgico, tem-se o debridamento seqüencial. A terapia fotodinâmica pode ser usada, ainda que com melhores resultados em adultos.

Atualmente usa-se o Cidofovir como injeção dentro da lesão. O Cidofovir é uma medicação antiviral para a família DNAvírus, da qual o HPV é um membro, e inibe a DNA polimerase. Tem uma meia-vida intracelular relativamente longa e nos Estados Unidos foi aprovada apenas para retinite por citomegalovirus (CMV) em pacientes com HIV. A técnica consiste em remover a lesão mais volumosa e

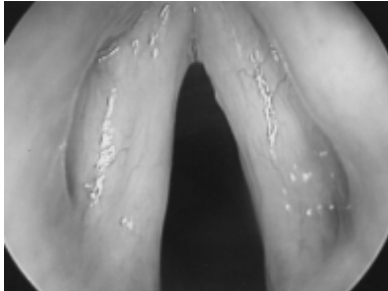
injetar diretamente dentro da lesão, branqueando a mucosa. Podemos fazer isto usando uma agulha laríngea ou agulha esclerosante.

A melhor abordagem é usar principalmente nas lesões subglóticas. No estudo original, iniciado em 1996 e publicado em 1999, trataram-se cinco crianças com quadros graves, com tratamento intralesional de Cidofovir que precisava ser utilizado a cada quatro semanas ou menos, para manter as vias aéreas permeáveis. Os pacientes receberam 8-13 injeções, com duas semanas de intervalo, começando com 2,5 mg e passando a 5 mg. No início dos estudos, todos os pacientes tiveram uma melhoria significativa no processo e uma menor necessidade de debridamento cirúrgico.

Este foi o primeiro paciente que usou o Cidofovir (**Foto 1**) e essa foi a sua primeira apresentação no consultório e com 56 meses, praticamente ao término do tratamento, foi feita uma biópsia e verificou-se que não havia papilomas e a laringe estava limpa (**Foto 2**).



(Foto 1)



(Foto 2)

No segundo estudo, após os cinco pacientes iniciais, procurou-se verificar se quatro injeções seriam adequadas para controlar a doença e foram incluídos cinco pacientes. Também houve uma resposta dramática ao Cidofovir.

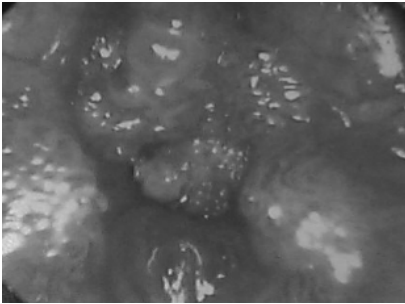
No acompanhamento a longo prazo, um paciente permaneceu sem recidiva do papiloma, com apenas quatro injeções. Um paciente melhorou, teve uma recidiva e depois houve a eliminação com a repetição do tratamento.

Em geral, os pacientes vêm com um escore de gravidade bastante elevado, administramos cidofovir, com grande melhora, pequena doença residual e a cura. Este é um paciente que veio para endoscopia inicial, com obstrução total pelo papiloma (**Foto 3**). A (**Foto 4**) mostra a via aérea como se apresentou, duas semanas após sua primeira injeção de cidofovir. A resposta foi bastante dramática. A criança retornou quatro meses depois e apresentava um pouco do papiloma envolvendo a região da prega vocal. Esse material foi retirado facilmente e não houve necessidade de procedimentos subseqüentes. A (**Foto 5**), quatro anos após a última injeção de cidofovir, mostra evidência de remissão durável, ou controle, ou cura da sua papilomatose.

Concluindo, temos um total de 11 pacientes, cinco da primeira série, cinco da segunda série e mais um paciente que foi incluído posteriormente. Seis dos 11 pacientes tiveram cura, apenas um deles foi do grupo de quatro injeções e o tempo

de acompanhamento foi de 22 meses até cinco anos e meio. A doença melhorou em quatro dos 11 pacientes. Houve uma redução significativa da necessidade de re-intervenção. Um paciente estabilizou, com alguma melhora, e um teve uma programação de injeções erráticas e um mínimo de melhora, não permitindo uma conclusão final do tratamento.

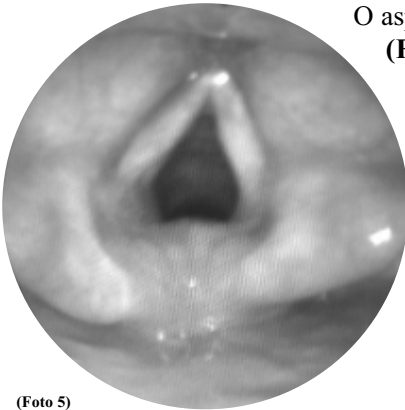
Temos um paciente do último grupo, que depois de 30 procedimentos anteriores numa outra instituição (**Foto 6**), apresenta tecido cicatricial e tem uma doença bastante difusa.



(Foto 3)



(Foto 4)



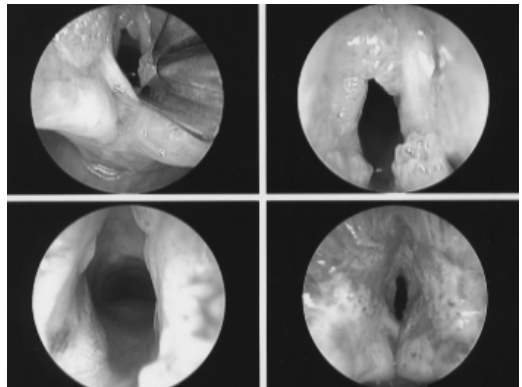
(Foto 5)

O aspecto do papiloma depois da primeira injeção (**Foto 6**), primeira à esquerda superior): o papiloma foi eliminado. Observam-se bandas cicatriciais e depois da nona injeção o paciente teve um pouco de doença residual na prega direita (**Foto 6**, segunda à direita superior). Depois o tratamento foi interrompido após a nona injeção e agora há necessidade de debridamento cirúrgico apenas a cada 3 meses (**Foto 6** inferiores

direita e esquerda).

Com frequência, observamos uma resposta inicialmente dramática ao Cidofovir.

Pode-se conseguir uma cura a longo prazo, mas provavelmente é melhor considerar este fármaco como controle para uma doença grave do que considerá-lo como uma cura para todos os pacientes.



(Foto 6)

Verifica-se que, intervalos mais longos que 2 semanas, no início do tratamento, torna mais difícil o controle da doença.

Concluindo, os pacientes que têm um ciclo de injeção mais prolongado: seis, oito ou até mesmo 12 injeções, parecem responder melhor, mas não foi identificado ainda qual a duração ideal do tratamento. Naquele paciente em que o Cidofovir foi re-injetado depois que houve uma recorrência, observamos a evolução para a cura e parece que quando temos a doença residual com o tratamento por Cidofovir, podemos manter as vias aéreas de uma forma mais segura, sendo que a voz e o bem estar emocional estão melhores. A possibilidade de danos iatrogênicos para a laringe, por causa da limpeza, é assim reduzida, bem como a frequência da intervenção cirúrgica.

Leitura recomendada

1. Silverman DA, Pitman MJ. Current diagnostic and management trends for recurrent respiratory papillomatosis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004 Dec;12(6):532-7. Review
2. Kimberlin DW. Current status of antiviral therapy for juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Antiviral Res.* 2004 Sep;63(3):141-51. Review
3. Wiatrak BJ. Overview of recurrent respiratory papillomatosis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003 Dec;11(6):433-41. Review
4. El Hakim H, Waddell AN, Crysdale WS. Observations on the early results of treatment of recurrent respiratory papillomatosis using cidofovir. *J Otolaryngol.* 2002 Dec;31(6):333-5. Review
5. Auburn KJ. Therapy for recurrent respiratory papillomatosis. *Antivir Ther.* 2002 Mar;7(1):1-9. Review.
6. Dancey DR, Chamberlain DW, Kraiden M, Palefsky J, Alberti PW, Downey GP. Successful treatment of juvenile laryngeal papillomatosis-related multicystic lung disease with cidofovir: case report and review of the literature. *Chest.* 2000 Oct;118(4):1210-4. Review.
7. Pransky SM, Albright JT, Magit AE. Long-term follow-up of pediatric recurrent respiratory papillomatosis managed with intralesional cidofovir. *Laryngoscope.* 2003 Sep;113(9):1583-7.
8. 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 Oct;126(10):1239-43.
9. Pransky SM, Magit AE, Kearns DB, Kang DR, Duncan NO. Intralesional cidofovir for recurrent respiratory papillomatosis in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999 Oct;125(10):1143-8.