

Papilomatose Respiratória Recorrente em Pediatria

Charles Q. Yang e Diego A. Preciado

Introdução

A papilomatose respiratória recorrente (PRR) da laringe é uma resposta direta à infecção pelo vírus do papiloma humano (*human papilloma virus* – HPV) sendo mais comuns os tipos 6 e 11. Estas lesões benignas são de natureza recorrente e podem aparecer em qualquer lugar do trato aerodigestivo, mas em especial nas zonas de transição epitelial, tais como na junção do epitélio colunar pseudoestratificado e estratificado escamoso, ao nível das pregas vocais. Apresentam sintomas, na população pediátrica, que podem incluir rouquidão, estridor, infecções respiratórias recorrentes, disfagia, e desconforto respiratório. O diagnóstico pode ser feito por biópsia do tecido. Os fatores de risco incluem a criança que nasce primeiro (primogênito), verrugas genitais ativas durante o parto via transvaginal (normal), e tendo nascido de mãe com idade abaixo de 20 anos. A média da idade para o diagnóstico na população pediátrica é de 3,8 anos. Uma idade mais precoce no aparecimento da doença está associada com uma doença muito mais agressiva¹. A patogênese é atribuída a uma infecção das células tronco da camada da mucosa basal e subsequente inativação viral dos genes supressores de células tumorais do hospedeiro, levando a uma proliferação celular. As teorias de ativação viral por desregulação imunológica têm ganho terreno, pois muitos dos portadores do HPV permanecem livres da doença durante toda suas vidas. Não existe cura para esta condição; ao invés disto, os pacientes são tratados sintomaticamente através de procedimentos cirúrgicos periódicos. Muitas vezes os pacientes com PRR passam por entre 50 – 100 cirurgias durante suas vidas. A ressecção mais agressiva não demonstrou modificar para melhor o controle da doença, em longo prazo, duração entre as recorrências ou melhora funcional. O sistema de estadiamento Derkay quantifica a carga anatômica da PRR sendo correlacionado positivamente com o Índice de Handicap da Voz (*Voice Handicap Index-10 -VHI-10*) na população adulta². A classificação com o sistema de estadiamento Derkay é útil para monitorar a extensão da doença, podendo ser um substituto útil para a qualidade de vida relacionada à voz.

Abordagem cirúrgica

Um princípio importante para abordar a PRR pediátrica é a manutenção de uma via aérea permeável, sem exigir uma traqueostomia, porque a criação de um novo local de transição epitelial nas vias aéreas, e a ocorrência de PRR no traqueostoma resulta em um aumento significativo na complexidade de atenção e cuidados ao paciente. Os pacientes pediátricos têm risco maior de propagação extralaringea da PRR que os adultos³. A taxa de transformação maligna para carcinoma espinocelular é baixa, portanto a cirurgia enfatiza a preservação da anatomia normal para otimizar a voz e função da deglutição e minimizar as complicações pós-operatórias, como cicatrizes das pregas vocais, membrana glótica ou estenose das vias aéreas.

Historicamente o laser de dióxido de carbono (CO₂) tem a preferência sobre outros métodos de retirada das lesões, pelos benefícios da precisão e da hemostasia. Ele vaporiza o tecido através da entrega de energia para a água intracelular de forma concentrada e controlada, sob microlaringoscopia. Os inconvenientes incluem o risco de incêndio nas vias aéreas e a segurança do pessoal da sala de cirurgia exposto à fumaça do laser, a qual poderá conter o DNA viral. O laser de potássio-titanil-fosfato (KTP) fornece energia a 532nm de comprimento de onda, específico para a oxihemoglobina. Induz a coagulação vascular, evitando danos à lâmina própria superficial. Além disso, sua fibra mais fina (0,3 mm) pode ser usada através do canal de trabalho do broncoscópio flexível, permitindo o tratamento em unidades de sedação.

O laser de pulso (*pulsedye laser* PDL) funciona em um comprimento de onda de 585nm, específico para o sangue. Ele induz a coagulação microvascular, preservando os tecidos supracitados, e suas vantagens são maximizadas em papilomas sésseis e áreas com escaras anteriores.

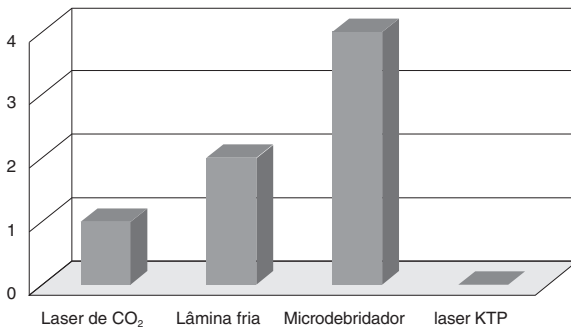


Figura 1. Instrumentos cirúrgicos preferidos pelos ORL pediátricos (n=59) para abordar a PRR. Cada instrumento cirúrgico usado para o debridamento do papiloma foi avaliado como “Não usado” (0) até “Usado mais” (4). Os valores da média são mostrados. KTP = potassium titanyl phosphate. De: Derkay CS, Volsky PG, Rosen CA, Pransky SM, McMurray JS, Chadha NK, Froehlich P. Current use of intralésional cidofovir for recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope*. 2013 Mar;123(3):705-12.

-se segurar a lâmina do microdebridador 1 – 2 mm sobre a lesão papilomatosa, permitindo a sucção dos papilomas na lâmina, para minimizar o dano às estruturas normais adjacentes. As lesões bilaterais da comissura anterior podem ser tratadas de forma escalonada para minimizar a formação de cicatrizes a partir da aposição de duas superfícies cruentas.

As técnicas com lâmina fria podem ser aconselháveis para lesões nas pregas vocais verdadeiras onde o risco de transferência inadvertida de calor com o laser, ou a remoção das lesões do papiloma por excesso de zelo com um microdebridador, seria inaceitável. Se for realizado um microrretalho, a incisão deverá ser adjacente

Uma enquete recente entre os membros da ASPO (**Figura 1**) concluiu que a maioria dos otorrinolaringologistas pediátricos prefere o microdebridador endoscópico em oposição ao laser KTP para crianças, enquanto que o laser KTP é mais popular entre os laringologistas que tratam o paciente adulto com PRR. Pasquale *et al* realizaram um pequeno estudo randomizado mostrando melhora da voz, menor tempo na sala de cirurgia, menor lesão da mucosa e custo/benefício maior do microdebridador em relação ao laser de CO₂.⁴ Recomenda-

à interface do papiloma e da mucosa normal. As lesões das pregas vocais verdadeiras podem ser capturadas com um microfórcipe para diminuir a possibilidade da sua laceração. O telescópio angular pode ajudar a visualizar o papiloma no intraoperatório.

Modalidades adjuvantes

Embora a cirurgia seja o padrão ouro na PRR, 20% dos pacientes com a doença terão necessidade de terapia adjuvante. Os critérios amplamente aceitos para “PRR grave” que irão se beneficiar com a terapia adjuvante são:

1. quatro ou mais procedimentos cirúrgicos /ano;
2. disseminação da doença para sítios distais;
3. crescimento novo, muito rápido, da lesão, com comprometimento da árvore respiratória.

O interferon é uma terapia adjuvante inicial historicamente utilizada na RRP. Estas proteínas modulam a resposta imunológica do hospedeiro, codificando endonucleases que clivam o DNA e inibem a replicação viral. O interferon está associado com efeitos secundários significativos, incluindo convulsões febris, náuseas, vômitos, trombocitopenia, hepatotoxicidade, displicia espástica, erupção cutânea, alopecia e prurido. Um ensaio randomizado multicêntrico seguiu 169 pacientes (85 crianças) em um estudo com um único braço, durante dois anos e verificou que 73% acabaram o estudo sem lesões, mas 77% apresentaram recaída⁵. Nos últimos 10 anos, o uso do interferon diminuiu de 10% para 4% para tratar a PRR em crianças, em razão das novas terapias, com perfis de toxicidade melhores⁶.

O cidofovir é um nucleosídeo análogo que se incorpora ao DNA viral e inibe a replicação do *Herpes* virus. Atualmente tem aprovação do FDA para o tratamento de pacientes HIV positivos, com infecção pelo CMV. Nos últimos 10 anos, numerosos relatos de injeção intralesional do cidofovir em PRR estimularam o interesse em seu uso, como uma terapia adjuvante eficaz. É agora o fármaco adjuvante mais utilizado para a PRR. Uma revisão sistemática de 158 pacientes tratados com cidofovir intralesional em 17 séries de casos em 2007 mostrou 57% de resolução completa, 35% de resposta parcial, 8% de melhora⁷. Outros estudos mostram resultados igualmente promissores, porém há uma grande variação na literatura, com respeito a dose, frequência e intervalo do tratamento. Em nossa experiência, realizamos a injeção de cidofovir em 5mg/mL em doses de 1-3mL (agulha de calibre fino), no plano subepitelial da base das lesões, e ao mesmo tempo a excisão cirúrgica obtém um controle melhor da PRR. Injeções seriadas podem ser feitas até 5 vezes quinzenalmente. O tratamento bem sucedido da PRR grave, com disseminação pulmonar em pacientes pediátricos, também tem sido relatado, empregando o cidofovir inalado e o sistêmico⁸. O cidofovir tem sido associado à displasia e à transformação maligna. Gilead emitiu uma nota através do FDA, em 2003, depois que roedores que receberam cidofovir intravenoso desenvolveram tumores sólidos. Isto ocorreu após 19 semanas de injeções dadas uma vez por semana, embora estes fossem em níveis 0,04 vezes da exposição sistêmica humana à dose intralesional recomendada⁹. Uma meta-análise recente mostrou displasia em 2,7% dos pacientes que receberam a injeção intralesional em comparação com a taxa de transformação espontânea de 2,3% na progressão

natural da PRR¹⁰. Esses resultados são corroborados em uma revisão retrospectiva de espécimes de biópsias feitas em crianças¹¹. Uma pesquisa realizada com 82 otorrinolaringologistas que atuam coletivamente em 3.043 pacientes com PRR resultou na aprovação de 18 declarações de consenso da Força de Trabalho (*Task Force*) da PRR, patrocinada pela ASPO, recomendando: (1) cidofovir intralesional como uma opção de tratamento viável para pacientes com doença moderada-grave que não melhora com cirurgias frequentes (a cada 2 – 3 meses), em conjunto com pelo menos uma terapia adjuvante; (2) recomendação contra cidofovir para pacientes com doença leve, até que seja obtido um entendimento melhor do perfil de efeitos colaterais em longo prazo; (3) obtenção do consentimento informado e o aconselhamento em relação ao estado dos efeitos adversos desconhecido em longo prazo da terapêutica, podendo incluir o potencial carcinogênico e nefrotóxico deste fármaco; (4) monitorar de perto os eventos adversos, sendo que, qualquer evidência de transformação maligna em pacientes que recebem tratamento para PRR com cidofovir, deve ser reportada ao FDA e à Força de Trabalho da PRR.

O indol-3-Carbinol (I3C) é um suplemento nutricional disponível no balcão das farmácias, livre de prescrição, encontrado naturalmente em brócolis, repolho e couve-flor. Acredita-se que o I3C iniba a proliferação do HPV por inibição do estrogênio, aumentando a expressão do gene do HPV¹². Estudos têm mostrado uma formação reduzida de tumores induzidos por HPV em ratos imunocomprometidos tratados com I3C, em 75%. Um estudo prospectivo realizado em 2003 com pacientes adultos e pediátricos com PRR mostrou resposta parcial ou até mesmo melhora em 70% dos pacientes tratados com I3C, embora as crianças não respondessem tão bem quanto os adultos¹³. Embora o I3C seja bem tolerado, com mínimos efeitos colaterais, não há estudos controlados em grande escala que demostre o benefício.

A exposição a maior teor de acidez, relacionada com o refluxo gastro esofágico, é conhecida por causar alterações inflamatórias da mucosa aerodigestiva. Não está claro qual o papel que esta inflamação local tem na virulência do HPV. Uma pequena série de casos demonstrou um melhor controle da PRR com a cimetidina¹⁴. Em nossa experiência, o controle adequado do refluxo é um complemento útil com excelente relação risco / benefício para o paciente pediátrico com PRR.

O bevacizumab intralesional (Avastina) é um anticorpo monoclonal murino contra VEGF que prejudica a angiogênese. É aprovado pela FDA para o câncer colorretal metastático sendo também amplamente utilizado, com sucesso, para o câncer de pulmão avançado de células não escamosas, carcinoma metastático de células renais e glioblastoma multiforme. Estudos de investigação indicam seu uso recente, como uma terapia adjuvante na PRR pediátrica grave, com eficácia. Um estudo prospectivo para avaliar a segurança da dose elevada do bevacizumab em 43 pacientes mostrou relativa segurança e tolerabilidade em adultos¹⁵. Uma série de casos de crianças com PRR grave, submetidas a debridamento cirúrgico, laser KTP e bevacizumab intralesional de 1,25 mg mostrou melhora significativa no escore de Derkay e maior tempo entre as intervenções operatórias¹⁶. Outra série de casos com 10 crianças com PRR grave submetidas a 3 injeções consecutivas de bevacizumab com 2,5mg / mL em intervalos de 2 – 3 semanas mostrou aumento da duração média do tempo entre as cirurgias de 5,9 semanas,

sendo que o número de procedimentos por ano diminuiu por 4, o estadiamento Derkay diminuiu por 6, com melhora significativa da pontuação de qualidade de vida pediátrica relacionada à voz (*Pediatric Voice-Related Quality of Life - PVRQOL*) no ano após o tratamento com bevacizumab, em comparação com o ano anterior ao mesmo ¹⁷. O bevacizumab intralesional é uma terapia adjuvante nova e estimulante para a PRR grave, sendo bem tolerado e promissor. São necessários mais estudos para avaliar se é ou não superior, em relação às injeções intralesionais mais amplamente utilizadas, como o cidofovir. As recentes séries de casos demonstraram eficácia e sugerem um papel potencial para o bevacizumab sistêmico para lesões de PRR disseminadas graves ou endoscopicamente inacessíveis. Uma série de casos de 5 pacientes consecutivos, com doença grave, com papilomas extralaringeos (seios paranasais e pulmão) que receberam bevacizumab intravenoso (IV), apresentaram regressão imediata dos papilomas e que se manteve, em todos os cinco pacientes ¹⁸. É para se notar que o número de intervenções caiu de 18 para 1 no ano após o tratamento, em relação ao ano anterior. Apesar de 3 pacientes mostrarem progressão da doença após a interrupção do tratamento, nenhum dos pacientes mostrou progressão da doença enquanto a terapia estava em curso. Pesquisas adicionais para o papel do bevacizumab intralesional e IV são necessárias.

A vacina quadrivalente Gardasil® (Merck Co.), contra o HPV é aprovada e indicada nos Estados Unidos para a prevenção da displasia/carcinoma vaginal e cervical associados aos HPV 6, 11, 16 e 18 em meninas de 9 a 26 anos de idade. Os dados do ensaio FUTURO I e FUTURO II da Fase 3 sugerem que a vacina pode ser mais eficaz, se administrada a indivíduos antes de terem vida sexual ativa⁵. O CDC, nos Estados Unidos, recomendou que todos os meninos e meninas com idades entre 11 e 12 anos fossem vacinados. Uma série de casos de onze pacientes com idades 13 – 46 com PRR agressiva que receberam três doses da vacina HPV tetravalente foram acompanhados por 12 – 52 meses. O número médio de cirurgias diminuiu de 2,16 no ano anterior para 0,93 no ano após a vacinação. Um paciente apresentou remissão completa da doença. Embora o Gardasil® não tenha atualmente nenhum papel terapêutico em pacientes com PRR, o uso generalizado da vacina quadrivalente nos países mais desenvolvidos pode teoricamente reduzir a transmissão vertical da PRR e a incidência de câncer associados ao HPV na área da Cabeça & Pescoço. Estudos mais amplos, com acompanhamento mais longo são necessários para determinar o papel da vacinação contra o HPV na prevenção e no tratamento da PRR.

Conclusão

A papilomatose respiratória recorrente pediátrica é uma doença rara e agressiva. Não existe cura, porém a cirurgia continua desempenhando um papel crucial no tratamneto e na manutenção funcional da patência de uma árvore respiratória (**Figura 2**). Terapias adjuvantes emergentes expandiram o armamentário e mostram um potencial importante para aliviar o peso da enfermidade e a frequência das cirurgias nos casos graves de PRR. Enquanto são aguardados novos estudos com maior número de casos, recomendamos uma seleção cuidadosa dos pacientes e um revisão crítica dos dados de investigação que dão o suporte ao emprego destas modalidades terapêuticas.

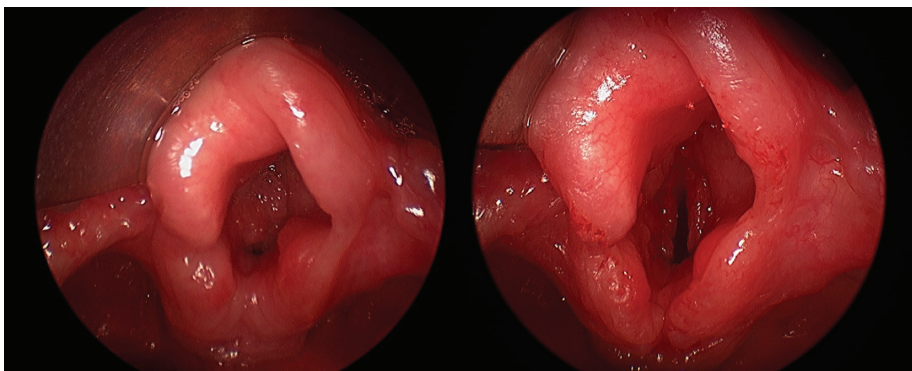


Figura 2. Criança com 4 meses de idade pré e pós microdebridamento da papilomatose

Referências bibliográficas

1. Buchinsky FJ, Donfack J, Derkay CS, *et al.* Age of child, more than HPV type, is associated with clinical course in recurrent respiratory papillomatosis. *PLoS ONE*. 2008;3(5):e2263.
2. Kupfer RA, Çadalli tatar E, Barry JO, Allen CT, Merati AL. Anatomic Derkay Score Is Associated with Voice Handicap in Laryngeal Papillomatosis in Adults. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;154(4):689-92.
3. Derkay CS: Task force on recurrent respiratory papillomas. A preliminary report. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 121:1386, 1995.
4. Pasquale K, Wiatrak B, Woolley A, Lewis L. Microdebrider versus CO2 laser removal of recurrent respiratory papillomas: a prospective analysis. *Laryngoscope*. 2003;113(1):139-43.
5. Healy GB, Gelber RD, Trowbridge AL, Grundfast KM, Ruben RJ, Price KN. Treatment of recurrent respiratory papillomatosis with human leukocyte interferon. Results of a multicenter randomized clinical trial. *N Engl J Med*. 1988;319(7):401-7.
6. 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.
7. Chadha NK, James AL. Antiviral agents for the treatment of recurrent respiratory papillomatosis: a systematic review of the English-language literature. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;136(6):863-9.
8. Ksiazek J, Prager JD, Sun GH, *et al*: Inhaled cidofovir as an adjuvant therapy for recurrent respiratory papillomatosis. *Otolaryngology Head Neck Surg* 144(4):639–641, 2011.
9. Derkay C. Cidofovir for recurrent respiratory papillomatosis (RRP): a re-assessment of risks. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2005;69(11):1465-7.
10. Broekema F, Dikkers F: Side-effect of cidofovir in the treatment of recurrent respiratory papillomatosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 265:871–879, 2008.
11. Lindsay F, Bloom D, Pransky S, *et al*: Histological review of cidofovir treated recurrent respiratory papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 117(2):113–117, 2008.
12. Newfield L, Goldsmith A, Bradlow HL, *et al*: Estrogen metabolism and human papillomavirus-induced tumors of the larynx: chemo-prophylaxis with indole-3-carbinol. *Anticancer Res* 13:3371, 1993.
13. Rosen CA, Bryson PC. Indole-3-carbinol for recurrent respiratory papillomatosis: long-term results. *J Voice*. 2004;18(2):248-53.
14. McKenna M, Brodsky L: Extraesophageal acid reflux and recurrent respiratory papilloma in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngology* 69:597, 2005.

15. Best SR, Friedman AD, Landau-Zemer T, *et al*: Safety and dosing of bevacizumab (Avas-tin) for the treatment of recurrent respiratory papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 121(9):587–593, 2012.
16. Maturo S, Hartnick CJ: Use of 532-nm pulsed potassium titanyl phosphate laser and ad-juvant intralesional bevacizumab for aggressive respiratory papillomatosis in children: initial experience. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 136(6):561–565, 2010.
17. Rogers DJ, Ojha S, Maurer R, Hartnick CJ. Use of adjuvant intralesional bevacizumab for aggressive respiratory papillomatosis in children. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;139(5):496-501.
18. Mohr M, Schliemann C, Biermann C, *et al*. Rapid response to systemic bevacizumab therapy in recurrent respiratory papillomatosis. *Oncol Lett*. 2014;8(5):1912-1918.
19. Carifi M, Napolitano D, Morandi M, Dall’olio D. Recurrent respiratory papillomatosis: current and future perspectives. *Ther Clin Risk Manag*. 2015;11:731-8.
20. Derkay CS, Volsky PG, Rosen CA, *et al*. Current use of intralesional cidofovir for recur-rent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope*. 2013;123(3):705-12.
21. Lee AS, Rosen CA. Efficacy of cidofovir injection for the treatment of recurrent respira-tory papillomatosis. *J Voice*. 2004;18(4):551-6.
22. Block SL, Nolan T, Sattler C, *et al*. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. *Pediatrics*. 2006;118(5):2135-45.