

## Papilomatose de laringe

Carla von Mülen<sup>1</sup>; Cristiane Rigol<sup>1</sup>; Raquel Melchior<sup>1</sup>;  
Rodrigo Argenta<sup>1</sup>; Mariana M. Smith<sup>2</sup>; Maurício S. Miura<sup>2</sup>; Gabriel Kuhl<sup>3</sup>

*A papilomatose de laringe é a neoplasia benigna que mais freqüentemente acomete a laringe, tanto em crianças quanto em adultos. É causada pelo papiloma vírus humano, em especial pelos tipos 6 e 11. A apresentação clínica é variável e a evolução praticamente imprevisível, devido especialmente ao alto grau de recorrência típico desta entidade. Existem diversos relatos que demonstram associação entre esta doença e o carcinoma de células escamosas de laringe e de árvore traqueobrônquica. Acredita-se que a papilomatose seja um dos fatores que predisponham o paciente ao câncer, assim como o são o álcool, o fumo e a exposição à radiação ionizante. O objetivo do tratamento é a manutenção da via aérea e da função vocal. Para tanto, a microcirurgia com laser tem demonstrado os melhores resultados, apesar de não impedir as recorrências. Assim, os pobres índices de cura cirúrgica têm estimulado o desenvolvimento de estudos com quimioterápicos. A proposta do uso destes é reduzir a extensão da doença e a freqüência das recidivas, lentificando o crescimento do papiloma. Essas terapias adjuvantes, entretanto, ainda apresentam pouco sucesso a longo prazo. Realizamos aqui uma revisão da literatura a respeito do assunto, com ênfase nos aspectos de fisiopatologia, apresentação clínica e tratamento.*

*Unitermos: Papilomatose laríngea; papiloma vírus humano (HPV); laser CO<sub>2</sub>; tratamento adjuvante.*

### Laryngeal papillomatosis

*Laryngeal papillomatosis is the most frequent benign neoplasm of the larynx, occurring in children and adults. It is caused by the human papilloma virus, especially types 6 and 11. The clinical course is unpredictable and recurrence is frequent in children. There have been reports of association between this disease and tracheobronchial tree and squamous cell carcinoma of the larynx. Papillomatosis is probably one of the factors that can predispose a patient to the development of cancer, similarly to alcohol, tobacco, and radiation exposure. Treatment aims at maintaining airway patency and speech. Surgery with carbon dioxide laser is able to achieve this objective, however, without preventing recidivation. The low rates of surgical cure have been stimulating new research with chemotherapics. Unfortunately these have not been successful. Their main purpose is to reduce the extension of the disease and rates of recidivation,*

<sup>1</sup> Doutorandos, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

<sup>2</sup> Monitores, Disciplina de Otorrinolaringologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Correspondência: Mariana M. Smith, Rua Artur Rocha 825, CEP 90450-171, Porto Alegre, RS, Brasil. Fone: +55-51-332-6002. E-mail: thims@zaz.com.br

<sup>3</sup> Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

*slowing down papilloma growth. The present study reviews pathophysiology, the clinical presentation and treatment aspects .*

*Key -words: Laryngeal papillomatosis; human papilloma virus (HPV); carbon dioxide laser; adjuvant treatment.*

Revista HCPA 1999;19(2):251-60

## Introdução

A papilomatose de laringe foi inicialmente descrita no século XVII como “verrugas na garganta”(1). Esta definição, um tanto grosseira, cumpriu o importante papel de diferenciar estas lesões das demais massas que acometem a laringe. Em 1871 a entidade foi pela primeira vez denominada de papilomatose (2).

A evolução clínica das crianças afetadas tende a ser pior que a dos adultos, devido principalmente ao alto grau de recidivas. Além disso, em alguns casos as lesões neste grupo de pacientes podem causar obstrução respiratória importante, aumentando significativamente a morbi-mortalidade da doença entre os pacientes pediátricos (3).

Vários tratamentos – clínicos e/ou cirúrgicos – têm sido propostos desde as primeiras descrições da patologia. Entretanto, todas as abordagens ainda apresentam falhas quanto à erradicação da doença. Isto, associado a elevada morbidade e eventual mortalidade da afecção, fazem da mesma alvo de inúmeros estudos.

## Fisiopatologia e manifestações clínicas

### Papiloma vírus

A papilomatose de laringe é a neoplasia benigna que mais comumente acomete o órgão em questão, tanto em crianças como em adultos (2). É causada pelo papiloma vírus humano (HPV), um vírus DNA que já conta com aproximadamente 77 genótipos identificados até o momento (3). Além da papilomatose de laringe, este vírus também pode ser encontrado

em verrugas de pele, condiloma acuminado genital, cistos epiteliais, neoplasia uterina intracervical, ceratoacantomas, neoplasias anogenitais e em neoplasias de pele do tipo não-melanoma (1-3). Nos papilomas de laringe, os agentes mais freqüentemente encontrados são o HPV 6 e o HPV 11 (4-6). Em alguns casos são identificados os tipos 16, 18, 31, 33 e 35, sendo que estes apresentam maior relação com o desenvolvimento de carcinoma de células escamosas (7,8).

### Apresentação clínica

A infecção pelo HPV pode ser assintomática, mesmo quando há desenvolvimento de papilomas. Os sintomas vão depender da localização e do tamanho da lesão, sendo os sintomas de obstrução respiratória os mais graves (2). Os pacientes podem se apresentar com rouquidão, alteração do padrão da voz, estridor, crupe e dispnéia (2). Cabe lembrar que pacientes com sibilância recorrente pouco responsiva ao tratamento usual devem ser submetidos à laringoscopia para descartar a possibilidade de papilomatose de laringe como causa dos sibilos (2,9).

No caso de acometimento pulmonar pode-se encontrar pneumonias recorrentes e abscesso pulmonar (10). Os achados radiológicos de envolvimento pulmonar consistem em lesões nodulares e múltiplas na via aérea distal, sejam estas cavitárias ou não (11). Entre as lesões secundárias encontradas estão atelectasias, infecções e bronquiectasias (12).

A evolução clínica individual é imprevisível, variando desde múltiplos papilomas de laringe e esôfago totalmente assintomáticos (13) até mesmo morte por

asfixia (14). Infelizmente, é praticamente impossível definir um paciente como curado após determinado tratamento, uma vez que existem relatos de recidivas tardias, até mesmo após 47 anos de remissão (15).

Tendo em vista o que foi exposto, têm-se procurado identificar os pacientes com papilomatose laríngea que terão pior evolução. Até o momento são citados como fatores de risco para o desenvolvimento de doença mais severa as seguintes características: a) desenvolvimento da doença na infância (9,16); b) HPV tipo 6 e, mais precisamente, o subtipo 6C (2,17); c) ocorrência de lesões pulmonares (1% dos casos), devido à destruição causada pelo vírus no parênquima pulmonar (11,18) e d) coexistência de outras infecções virais (principalmente Herpes Simples e Epstein-Barr) (19). A ocorrência de doença subglótica, história de traqueostomia, diversas ressecções endoscópicas e duração prolongada da doença são fatores que predisõem à disseminação do papiloma para porções mais distais da árvore respiratória (20, 21) e que guardam, conseqüentemente, pior prognóstico.

A papilomatose laríngea recorrente em crianças é denominada papilomatose juvenil recorrente. Estudos sugerem que a recorrência deve-se à presença de infecção viral latente em células da mucosa aparentemente normais (4,22,23), que servem assim de reservatório para futuras infecções. O número de recorrência é inversamente proporcional à idade de surgimento da patologia (24), assim como o acometimento do terço anterior da prega vocal (25). Foi demonstrado que a alteração hormonal da adolescência não é fator importante para a redução do número de recorrências da papilomatose, hipótese levantada por alguns autores (6,20,27).

## Contágio

A forma de contaminação da laringe pelo HPV ainda guarda grande controvérsia. Diversos autores acreditam que as crianças adquirem o vírus por contato, durante a passagem pelo canal de parto, com condilomas genitais aí presentes (2, 28). Estes vêm o parto cesariano como fator de proteção nos casos de mães com lesão genital ativa na gestação

(29). Porém, outros grupos questionam firmemente esta forma de transmissão (30-32). Em algumas situações, deve ser considerada a hipótese de abuso sexual em crianças com papilomatose de laringe (33). No caso da papilomatose em pacientes adultos também ainda não se estabeleceu uma causa. Acredita-se que a contaminação possa ocorrer devido a reativação de uma infecção assintomática prévia e latente, ou por uma infecção primária através de contato com condilomas genitais (sexo oral).

Relatos da literatura mostram prevalência de 25% do HPV 11 em laringes normais de pacientes que foram à necrópsia sem história de papilomatose (23). A partir deste dado pode-se sugerir que nem todos pacientes que apresentam infecção pelo HPV desenvolvem a doença, devendo existir algum(ns) fator(es) desencadeante(s). Alguns relatos consideram alterações da imunidade do paciente, mais especificamente deficiências da subclasse Ig12 e redução da atividade *natural killer* (34), como responsável pelo surgimento das lesões (35). Pacientes com resolução das lesões apresentam aumento na resposta imunológica mediada por células e anticorpos específicos contra antígenos virais quando comparados com pacientes com lesões ativas (35), fortalecendo a hipótese de correlação entre imunidade do paciente e surgimento/resolução dos papilomas.

## Histopatologia

As lesões da papilomatose ocorrem preferencialmente na transição entre epitélio ciliar e escamoso (junção escamociliar). Estas áreas são identificadas na superfície nasofaríngea do palato mole, na zona intermediária da superfície laríngea da epiglote, na margem superior e inferior do ventrículo, na superfície inferior das pregas vocais, na carena, e na cicatriz de traqueostomia (epitélio ciliado que sofre metaplasia escamosa por trauma) (36), sendo que a maioria das lesões ocorre nas pregas vocais verdadeiras (2). Mais da metade dos casos de papilomatose apresentam extensão da doença além do sítio primário (2). Esta extensão pode ser por simples continuidade da doença da laringe, por

dispersão das partículas virais durante a manipulação da via aérea, pela entubação durante a anestesia ou pelo vapor do laser durante a cirurgia (2,37). O envolvimento traqueal é encontrado entre 17-26% dos casos (2). Em uma revisão de 39 casos de papilomatose de laringe realizada por Weiss e Kashima houve 69% de envolvimento subglótico e 26% de envolvimento traqueal (21).

A lesão característica do papiloma é exofítica, pedunculada ou nodular (2), com superfície irregular composta por inúmeras microvilosidades de vários tamanhos e formas organizadas em cordões paralelos (38). Podem ocorrer como lesões únicas ou múltiplas, de coloração rosa a avermelhada (2). Tratam-se de projeções de tecido conjuntivo altamente vascularizado coberto por epitélio escamoso estratificado com queratinização anormal (1,2). A infecção do papiloma determina uma desregulação na diferenciação celular terminal do epitélio, causando uma hiperplasia deste (39), às custas da proliferação do estrato espinhoso que acaba por conferir a forma vegetante da lesão (40). Não existe alteração na proliferação das células basais (40) e a membrana basal encontra-se intacta. São encontrados, em meio a células epiteliais, alguns coilocitos (1). Ao corte histológico as células apresentam-se muito próximas umas das outras, exceto nas camadas mais profundas que apresentam perda desta coesão (40). O citoplasma celular é constituído de um material finamente fibrilar e eletrondenso e não são encontradas mitoses anormais (40). O epitélio normal em contato com a lesão mostra aumento da atividade de crescimento e algum grau de inflamação (40).

Técnicas de imunohistoquímica das células basais dos papilomas demonstraram aumento da proteína originada pela expressão do gene p53 supressor de tumores (6,41). Esta característica foi encontrada na mesma proporção em pacientes adultos e em crianças (38, 42), tanto nos tipos 6 e 11 do HPV (5).

### **Papiloma x carcinoma**

Há vários relatos mostrando associação entre papilomatose de laringe e carcinoma de células escamosas, tanto de laringe quanto de

árvore traqueobrônquica (43). Sabe-se que o carcinoma do trato respiratório tem etiologia multifatorial e que a infecção pelo HPV, na maioria dos casos, não é a única responsável pela malignização (43). O fumo e o álcool sabidamente são os fatores etiológicos mais importantes para o desenvolvimento de doença maligna laríngea, com ou sem a presença de papilomatose (43). A evolução para carcinoma em pacientes com papilomatose tem sido fortemente associada a radioterapia (43), sendo que Lindeberg e Elbrond encontraram que a radioterapia proporciona um risco 16 vezes maior de malignização (44). O HPV 16 é o tipo mais freqüentemente encontrado em amostras de carcinoma laríngeo, podendo-se acreditar em provável participação na patogênese do carcinoma de laringe (45).

Nos pacientes que evoluem para carcinoma, o tempo decorrente entre o diagnóstico de papilomatose de laringe e sua malignização é variável. Segundo Kleinsasser e Glanz este período é de aproximadamente 5 anos (46). Outros autores admitem períodos ainda mais curtos. A literatura mostra que cerca de 2 a 3% dos casos de papiloma de laringe evoluem para carcinoma laríngeo. Este dado não foi confirmado por Lie, que estudou um dos grupos mais numerosos de papilomas associados a carcinomas, e encontrou uma taxa de malignização de aproximadamente 7% (4).

### **Tratamento**

O objetivo da terapêutica é a manutenção da via aérea e da função vocal. Tanto o tratamento cirúrgico quanto o clínico têm demonstrado limitado sucesso no controle absoluto da doença.

### **Tratamento cirúrgico**

Dentre os tratamentos cirúrgicos, a microcirurgia com laser é a que apresenta melhores resultados por apresentar reduzido número de complicações pós-operatórias, além de proporcionar uma excisão mais precisa e mais rápida das lesões.

O efeito do laser nos tecidos humanos depende do comprimento de onda inerente a

cada tipo de laser empregado. A energia pode ser refletida, absorvida, atravessar o tecido ou ainda dissipar-se nele. A utilização deste material em cirurgia, na maior parte dos casos, é baseada na transformação de sua energia em calor, causando o efeito cirúrgico desejado (47,48).

A transformação da energia eletromagnética em térmica se dá pela interação do laser com o tecido. A absorção da energia pelo tecido ocorre em componentes teciduais chamados de cromóforos, específicos de cada tipo de laser. Assim, por exemplo, o cromóforo para o laser de dióxido de carbono é a água.

Existem basicamente três possíveis reações laser-tecido: a) efeito térmico; b) efeito mecânico; e c) reação química. A terapia fotodinâmica é um exemplo do último tipo de reação laser-tecido. Nesse caso, um fármaco absorvido pelas células é alvo de um determinado comprimento de onda de laser. Sua energia altera ligações moleculares levando a modificações na célula, com liberação de radicais livres de oxigênio, produtos altamente tóxicos para a célula.

No laser de dióxido de carbono ( $\text{CO}_2$ ), a presença de água nos tecidos permite que a energia eletromagnética seja absorvida, com elevação da temperatura tecidual. Ao atingir 60 a 65° C as proteínas desnaturam, e aos 100°C ocorre a vaporização da água intracelular, vacuolização e contração do tecido. O grande aquecimento causado pelo laser leva à vaporização do alvo e transmissão do calor aos tecidos subjacentes, formando uma área de necrose. Nessa zona de necrose térmica os pequenos vasos sanguíneos e linfáticos e nervos são literalmente selados, fato que, juntamente com a mínima manipulação, provavelmente seja responsável pela quase ausência de edema encontrado no pós-operatório destes pacientes.

O laser de  $\text{CO}_2$  é considerado atualmente o tratamento padrão para a papilomatose recorrente de laringe, permitindo a remoção do papiloma de maneira eficiente, precisa e com danos mínimos aos nobres tecidos vizinhos, como cordas vocais e cartilagens laríngeas. Chegou-se a inferir a existência de DNA viral no vapor resultante da utilização do laser de

$\text{CO}_2$ , levando a maior disseminação do papiloma com este tratamento. Este fato felizmente não se confirmou, comprovando-se ser o vapor resultante livre de DNA viral (49).

Existem ainda outros tipos de laser aplicados em otorrinolaringologia, como o laser de argônio e o YAG laser, que variam no comprimento de onda, meios utilizados e resultado no tecido.

### **Tratamento adjuvante**

Os pobres índices de cura cirúrgica têm estimulado o desenvolvimento de estudos com quimioterápicos, como hormônios, esteróides, podofilina, antibióticos, antimetabólicos e drogas citotóxicas. O objetivo da terapia adjuvante com estas drogas é a diminuição da extensão da doença e a lentificação do crescimento das lesões, com conseqüente diminuição das recidivas (50).

O conhecimento estabelecida de que o papiloma de laringe é causado por um vírus iniciou a pesquisa de agentes terapêuticos antivirais. O alfa interferon leucocitário humano ( $\alpha$ -IFN) tem conhecidas propriedades antivirais e antiproliferativas. O exato mecanismo do interferon (IFN) ainda não é conhecido. Acredita-se que haja modulação da resposta imune, com produção de proteínas quinases e endonucleases, o que resulta na inibição da síntese de proteínas virais e destruição do DNA viral.

Em 1981, Hagland et al. mostraram encorajadores resultados com  $\alpha$ -IFN no controle do papiloma de laringe (51). Um ano mais tarde, Goepfert et al. reportaram resultados similares (52). Ambos foram estudos pilotos, usando interferon preparado na Finlândia. Mc Cabe e Clark tiveram resultados positivos adicionais em um terceiro estudo piloto, usando interferon similar preparado em outro centro (Nova Iorque) (53).

Em ensaio clínico, randomizado, cruzado e multicêntrico, Leventhal et al. trataram 66 pacientes com papilomatose juvenil recorrente, por 6 meses, com interferon  $\alpha$  n-1 (Wellferon) na dose de 5 UM/m (2) por 28 dias consecutivos e 3x/sem durante 5 meses. Os autores acompanharam a evolução destes pacientes nos 6 meses seguintes. Houve significativa

melhora nos grupos durante o tratamento, sendo que 47% dos paciente reduziram à metade os escores iniciais que consideraram extensão e severidade da doença. Foi observado um efeito benéfico rápido, significativo nos primeiros 2 meses, com retorno da doença e piora da severidade após interrupção do tratamento. Nenhum paciente teve resposta completa durante o período de observação. Não houve correlação entre a resposta ao tratamento e a idade, duração ou extensão da doença. A presença de traqueostomia teve um impacto negativo na resposta ao IFN. Neste estudo a dose de IFN usada foi a máxima considerada tolerável pela literatura. Sete pacientes não completaram o estudo devido aos efeitos tóxicos. O grau de tolerância foi inversamente proporcional à idade. Os autores concluem que o IFN retarda o crescimento do papiloma mas não há uma resposta duradoura (54). Lusk et al. também mostraram dados similares com 75% de resposta positiva e 25% de cura (considerada a ausência de sintomas ou sinais clínicos durante o período de acompanhamento – 6 meses) (50).

Estes resultados são contrastantes com os obtidos por Healy et al., que usou IFN leucocitário humano em doses de 2UM/m (2) por 7 dias e 3x/semana, subseqüentemente, por 1 ano, acrescido de 1 ano de observação após término do tratamento, em ensaio clínico randomizado comparando terapia adjuvante com IFN e cirurgia isolada. Foi observada melhora nos primeiros 6 meses do estudo associada a redução do índice de crescimento do papiloma, porém a diferença entre os grupos reduziu-se, tornando-se estatisticamente não significativa no segundo semestre de tratamento. Os autores concluem que não há benefício curativo ou de valor substancial com a utilização de INF como terapia adjuvante a longo prazo, pois o benefício inicial não foi sustentado. A discrepância dos resultados entre os estudos pode ser atribuída às baixas doses usados e à fonte diferente de IFN (55).

Leventhal et al. seguiram os pacientes do primeiro estudo após 4 anos e conforme orientação dos médicos assistentes alguns continuaram usando IFN linfoblastóide (alfa-n1) na dose de 2UM/m (2). Foram obtidos dados

de 60 dos 66 pacientes. Vinte e dois pacientes tiveram remissão completa e 25 remissão parcial, do total 13 pacientes não responderam ao tratamento. A média de duração da remissão completa foi de 550 dias, sendo que 15 pacientes mantiveram a remissão completa. Por isso, estes autores concluem que há uma resposta sustentada e repetida com o tratamento com interferon linfoblastóide alfa-n1 recomendando-o para os paciente com papilomatose respiratória recorrente que necessitam cirurgia a cada 2-3 meses (56).

Steinberg et al. demonstraram a persistência da expressão do HPV tipo 6 e 11 através de técnicas de hibridização em papilomas do trato respiratório durante tratamento com interferon. A persistência do HPV DNA e a recorrência durante a terapia é atribuída a falha do tratamento com INF em eliminar o vírus latente, apesar de geralmente ocorrer alguma melhora clínica durante a utilização da droga. O DNA do HPV também foi detectado em tecidos normais adjacentes aos papilomas durante a terapia com interferon da mesma forma que o vírus latente pode ser encontrado em tecido normal de pacientes que não receberam INF. Esses achados não esclarecem se o interferon age como um agente antiviral ou anticelular de alguma forma, ou se sua maior função na remissão de lesões papilomatosas é pela estimulação da resposta imune. Mas fica claro que a persistência e expressão do HPV em papilomas de laringe não é necessariamente bloqueada pelo interferon. Não houve evidência de que o tipo de HPV afete a resposta ao tratamento, talvez devido a pequena amostra (57).

Além dos pobres resultados com a terapia adjuvante com o INF, existem ainda os efeitos adversos do tratamento que limitam sua utilização. A toxicidade do interferon resulta em sintomas envolvendo múltiplos órgãos e sistemas. Em estudos com pacientes em tratamento para papilomatose de laringe, esses sintomas tem sido em sua maioria bem tolerados, controlados e reversíveis. Os efeitos adversos mais comuns com a administração de interferon incluem febre, eritema e enduração no local da injeção, *rash* maculopapulares, ressecamento da pele, alopecia parcial, cefaléia, fadiga, mialgia,

anorexia, náuseas e vômitos. Mais raramente pode haver neurotoxicidade manifesta por sonolência, letargia, confusão e até convulsões. Alguns estudos relacionam evidências de retardo de crescimento em crianças recebendo terapia a longo prazo com interferon. Evidências laboratoriais de toxicidade incluem redução da contagem de leucócitos, hemácias e plaquetas e aumento de enzimas hepáticas. Nos paciente tratados para papilomatose de laringe não observou-se toxicidade cardiovascular ou renal (58).

Um estudo recente avaliou a evolução da terapia adjuvante em 34 pacientes com doença moderada a severa inicialmente tratados com excisão com laser CO<sup>2</sup> no mínimo 5x antes de iniciar IFN. Houve resposta positiva em 82% dos casos e completa em 47% (sem evidência de doença em 6 meses). Cinco pacientes que falharam ao tratamento com IFN receberam isotretinoína sem resposta nenhuma observada e três pacientes com papilomatose juvenil recorrente mais severa usaram metotrexate por 3 a 6 meses. Desses três, nenhum teve resposta completa mas houve aumento do intervalo de tempo de necessidade de nova cirurgia (59).

A isotretinoína é um composto retinóide que reverte a diferenciação anormal das células epiteliais através do controle da expressão de genes de queratina e sua subsequente produção. Não tem atividade antiviral direta conhecida. Na papilomatose, hipotetiza-se que permitindo a normalização da epitelização da mucosa, reduz-se os efeitos virais e as alterações papilomatosas no epitélio. Alberts et al. tiveram resposta parcial com seu uso, com mínimos efeitos adversos (60). Bell et al., em estudo randomizado, não encontraram melhora clínica superior a placebo (61).

O metotrexate é um antimetabólico que age pela inibição da ácido dihidrofólico redutase, a qual bloqueia a síntese de purinas interferindo na síntese e reparo do DNA. As células em proliferação ativa são mais sensíveis aos efeitos do metotrexate. Há poucas referências na literatura quanto ao uso desta terapia para papilomatose respiratória com resultados sugerindo efetividade em pacientes com doença severa.

Em estudo piloto, foi usado aciclovir por

6 meses em seis pacientes com doença severa, recalcitrante, de início juvenil, sendo que em dois substituiu-se a terapia com aciclovir por interferon. Houve melhora clínica significativa na extensão da doença exceto nos pacientes que receberam interferon previamente, que pioraram drasticamente após interrupção desse. O possível efeito benéfico do aciclovir nesse pacientes foi sobreposto pelo fenômeno rebote do interferon. Contudo, um efeito sinérgico antiviral tem sido recentemente proposto entre aciclovir e interferon pela observação clínica do tratamento de ceratite herpética e pesquisas futuras devem examinar o efeito desta administração concomitante no tratamento de papilomatose laríngea (62).

Aguado et al. também sugere efeito benéfico do aciclovir no manejo da papilomatose de laringe (63). O mecanismo através do qual o aciclovir tem efeito terapêutico ainda não é claro. É um análogo do nucleosídeo purina acíclico que é reconhecido pela timidina quinase herpética e a ativa com subsequente fosforilação de enzimas celulares. A forma trifosfato é incorporada na replicação de DNA, causando quebra na continuidade dessa. Os efeitos adversos são raros e os mais freqüente incluem náuseas, vômitos, diarreia e cefaléia.

Há relato de casos do uso de proteases administradas oralmente, um preparado combinado contendo pancreatina, papaína, bromalina, lipase, amilase, tripsina, quimiotripsina e rutina. Com a enzimoterapia sistêmica observou-se melhora clínica e laboratorial em cinco pacientes adultos tratados no período pós-operatório com período livre de doença entre 10 e 18 meses, surgindo mais uma potencial opção para reduzir a recorrência de doença com a vantagem de ser preparada com componentes naturais e com baixa incidência de efeitos adversos (64).

O uso de 5-fluoracil (5-FU) tópico é descrito como uma terapia adjuvante a cirurgia com laser. Seu efeito foi demonstrado com administração intensiva em pacientes com doença em diversos sítios anatômicos. Seis dos oito pacientes tratados reduziram a extensão da doença. Não houve toxicidade significativa associada em vias respiratórias nem nos sistemas hepático e hematológico. O

5-FU interfere diretamente na síntese de DNA e indiretamente inibe a síntese de RNA (65).

Outros adjuvantes promissores incluem agentes antimitóticos (resina de podofilina e colchicina) que podem causar regressão do papiloma com aplicação tópica, antimetabólicos ou intercaladores de DNA (flucitocina e bleomicina) que podem causar regressão quando administrados local ou sistemicamente. Estes agentes, outros citotóxicos ou imunomoduladores devem ser combinados com interferon em futuros estudos. Cabe lembrar que o manejo ideal dos pacientes com papilomatose respiratória inclui não somente controle dos sintomas, mas a eliminação do vírus.

## Referências

- Abramson AL, Steinberg BM, Winkler B. Laryngeal papillomatosis: clinical, histopathologic and molecular studies. *Laryngoscope* 1987;97(6):678-85.
- Pransky SM, Seid AB. In Bluestone CD, Stool SE, editors. *Pediatric Otolaryngology*. 2ª ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1990. p.1215-8.
- Zur Hausen H. Papillomavirus infections - a major cause of human cancer. *Biochim Biophys Acta* 1996;1288(2):F55-78.
- Elo J, Hídvégi J, Bajtai A. Papova viruses and recurrent laryngeal papillomatosis. *Acta Otolaryngol* 1995;115(2):322-5.
- Gale N, Poljak M, Kambic V, et al. Laryngeal papillomatosis: molecular, histopathological and clinical evaluation. *Virchows Arch* 1994;425(3):291-5.
- Luzar B, Gale N, Kambic V, et al. Human papillomavirus infection and expression of p53 and c-erbB-2 protein in laryngeal papillomas. *Acta Otolaryngol Suppl* 1997;527:120-4.
- Popper HH, Wirnsberger G, Jütter SFM, et al. The predictive value of human papilloma virus (HPV) typing in the prognosis of bronchial squamous cell papillomas. *Histopathology* 1992;21(4):323-30.
- Lin KY, Westra WH, Kashima HK, et al. Coinfection of HPV-11 and HPV-16 in a case of laryngeal squamous papillomas with severe dysplasia. *Laryngoscope*. 1997;107(7):942-7.
- Doyle LDJ, Gianoli GJ. Laryngeal papillomatosis. *J La State Soc* 1992;144(12):551-4.
- Kerley SW, Buchon ZC, Moran J, et al. Chronic cavitary respiratory papillomatosis. *Arch Pathol Lab Med* 1989;113(10):1166-9.
- Anderson KC, Roy TM, Fields CL, et al. Juvenil laryngeal papillomatosis: a new complication. *South Med J* 1993;86(4):447-9.
- Williams SD, Jamieson DH, Prescott CA. Clinical and radiological features in three cases of pulmonary involvement from recurrent respiratory papillomatosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1994;30(1):71-7.
- Frootko NJ, Rogers JH. Oesophageal papillomata in the child. *J. Laryngol Otol* 1978;92(9):823-7.
- Balazic J, Masera A, Poljak M. Sudden death caused by laryngeal papillomatosis. *Acta Otolaryngol Suppl* 1997;527:111-3.
- Erisen L, Fagan JJ, Myers EN, et al. Late recurrence of laryngeal papillomatosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996;122:942-4.
- Gabbott M, Cossart YE, Kan A, et al. Human papillomavirus and host variables as predictors of clinical course in patients with juvenil-onset recurrent respiratory papillomatosis. *J Clin Microbiol* 1997;35(12):3098-103.
- Padayachee A, Prescott CA. Relationship between the clinical course and HPV typing of recurrent laryngeal papillomatosis. The Red Cross War Memorial Children's Hospital experience 1982-1988. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1993;26(2):141-7.
- Kramer SS, Wehunt WD, Stocker JT, et al. Pulmonary manifestations of juvenile laryngotracheal papillomatosis. *ARJ Am J Roentgenol* 1985;144(4):687-94.
- Pou AM, Rimell FL, Jordan JA, et al. Adult respiratory papillomatosis: human papillomavirus type and viral coinfections as predictors of prognosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995;104(10 Pt 1):758-62.
- Doyle DJ, Gianoli GJ, Espinola T, et al. Recurrent respiratory papillomatosis: juvenile versus adult forms. *Laryngoscope* 1994;104(5 Pt 1):523-7.
- Weiss MD, Kashima HK. Tracheal involvement in laryngeal papillomatosis. *Laryngoscope*, v 93(1): 45-48, Jan 1983.
- Bauman NM, Smith RJ. Recurrent respiratory papillomatosis. *Pediatr Clin North Am* 1996;43(6):1385-401.
- Nunez DA, Astley SM, Lewis FA, et al. Human papiloma viruses: study of their prevalence in the

- normal larynx. *J Laryngol Otol* 1994;108(4):319-20.
24. Somers GR, Tabrizi SN, Borg AJ, et al. Juvenile laryngeal papillomatosis in a pediatric population. *Pediatr Pathol Lab Med* 1997;17(1):53-64.
  25. Aaltonen LM, Peltomaa J, Rihkanen H. Prognostic value of clinical findings in histologically verified adult-onset laryngeal papillomas. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1997;254(5):219-22.
  26. Benjamin B, Parson DS. Recurrent respiratory papillomatosis: a 10 year study. *J Laryngol Otol* 1988;102(11):1022-28.
  27. Lindeberg H, Elbrond O. Laryngeal papilloma: clinical aspects in a serie of 231 patients. *Clin Otolaryngol* 1989;14(4):333-42.
  28. Hallde C, Majmudar B. The relationship between juvenil laryngeal papillomatosis and maternal condylomata acuminata. *J Reprod Med* 1986;31(9):804-7.
  29. Kashima HK, Mounts P, Shah K. Recurrent respiratory papillomatosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1996;23(3):699-706.
  30. Wood CL. Laryngeal papillomas in infants and children. Relationship to maternal venereal warts. *J Nurse Midwifery* 1991;36(5):297-302.
  31. Steinberg BM. Papillomavirus. Effects upon mother and child. *Ann N Y Acad Sci* 1988;549:118-28.
  32. Kjer JJ, Eldon K, Dreisler A. Maternal condylomata and juvenil laryngeal papilloma, *Zentralbl Gynakol* 1988;110(2):107-10.
  33. Yoshpe NS. Oral and laryngeal papilloma: a pediatric manifestation of sexually transmited disease? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1995;31(1):77-83.
  34. Perrick D, Wray BB, Leffell MS, et al. Evaluation of immunocompetency in juvenile laryngeal papillomatosis. *Ann Allergy* 1990;65(1):69-72.
  35. Briggaman RA, Wheeler Jr CE. Immunology of human warts. *J Am Acad Dermatol* 1979;1(4):297-304.
  36. Kashima H, Mounts P, Leventhal B, et al. Sites of predilection in recurrent respiratory papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1993;102(8 Pt 1):580-3.
  37. Colquhoun FW, Carruth JA, Cheesman AD. Laryngeal papillomatosis with subsequent development of papillomata in the paranasal sinuses - is it seeding by intubation? *J Laryngol Otol* 1995;109(3):238-9.
  38. Horn T, Bomholt A. Ultrastructural features of the adult laryngeal papilloma. *Acta Otolaryngol* 1985;99(5-6):649-54.
  39. Steinhberg BM, Meade R, Kalinowski S, et al. Abnormal differentiation of human papillomavirus-induced laryngeal papillomas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1990;116(10):1167-71.
  40. Incze JS, Lui PS, Strong MS, et al. The morphology of human papillomas of the upper respiratory tract. *Cancer* 1977;39(4):1634-46.
  41. Clark LJ, MacKenzie K, Parkinson EK. Elevated levels of the p53 tumor suppressor protein in the basal layer of recurrent laryngeal papillomas. *Clin Otolaryngol* 1993;18(1):63-5.
  42. Lindeberg H. Laryngeal papillomas: histomorphometric evaluation of multiple and solitary lesions. *Clin Otolaryngol* 1991;16(3):257-60.
  43. Lie ES, Engh V, Boysen M, et al. Squamous cell Carcinoma of the respiratory tract following laryngeal papillomatosis. *Acta Otolaryngol* 1994;114:209-12.
  44. Lindeberg H, Elbrond O. Malignants tumors in patientes with a history of multiple laryngeal papilloma: the significance of irradiation. *Clin Otolaryngol* 1991;16:149-51.
  45. Garcia MR, Hernandez H, Panade L. Detection and typing of human papillomavirus DNA in benign and malignant tumours of laryngeal epithelium. *Acta Otolaryngol* 1998;118(5):754-8.
  46. Klainsasser O, Glanz H. Espontane Kanzerisierung Nichtbestrahlter juveniles larynxpapillome. *Laryngo-Rhinootology* 1979;58:482-9.
  47. Papparella MM, Shumrick DA. In: Duncavage JA, Ossoff RH, editors. 3<sup>rd</sup> ed. New York: WB Saunders Company; 1991. p.691-9.
  48. Strong MS, Vaughan CW, Healy GB, Cooperband SR, et al. Recurrent respiratory papillomatosis management with the CO2 laser. *Ann Otol* 1976;85:508-16.
  49. Abramson AL, Dilorenzo TP, Steinberg, BM. Is papillomavirus detectable in the plume of laser-treated laryngeal papilloma? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1990;116:604-7.
  50. Lusk RP, McCabe BF, Mixon JH. Three-year experience of treating recurrent respiratory papilloma with interferon. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1987;96:158-61.
  51. Hagland S, Lundquist P, Cantrell K, et al. Interferon therapy in juvenile laryngeal papillomatosis. *Arch Otolaryngol* 1981;107:327-

- 32.
52. Goepfert H, Sessions RB, Gutterman JU, et al. Leokocyte interferon in patients with juvenile laryngeal papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1982;91:431-6.
53. McCabe BF, Clarck KF. Interferon and laryngeal papillomatosis: the Iowa experience. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1983;92:2-7.
54. Leventhal BG, Kashima HK, Weck PW, et al. Randomized surgical adjuvant trial of interferon alfa-n1 in recurrent papillomatosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1988;113:1163-9.
55. Healy GB, Gelber RD, et al. Treatment of recurrent respiratory papillomatosis with human leukocyte interferon. *The New England Journal of Medicine* 1988;319:401-7.
56. Leventhal BG, Kashima HK, Mount P, et al. Long-term of recurrent respiratory papillomatosis to treatment with lymphoblastoid interferon alfa-n1. *N Eng J Med* 1991;325:613-7.
57. Steinberg BM, Gallagher T, Stoler M, et al. Persistence and expression of human papillomavirus during interferon therapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1988;114:27-31.
58. Crockett DM, Lusk RP, McCabe BF, Mixon JH. Side effects and toxicity of interferon in the treatment of recurrent respiratory papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1987;96:601-6.
59. Avidano MA, Singleton G. Adjuvant drug strategies in the treatment of recurrent respiratory papillomatosis. *Otolaryngology Head and Neck Surgery* 1995;112(2):197-201.
60. Alberts DS, Coulthard SW, Meyskens FL. Regression of aggressive laryngeal papillomatosis with 13-cis-retinoic acid. *J Biol Response Mod* 1986;5:124-8.
61. Bell R, Honkwk, Itri LM, et al. The use of cis-retinoic acid in recurrent respiratory papillomatosis of the larynx: a randomized pilot study. *Am J Otolaryngol* 1978;9:161-4.
62. Endre DR, Bauman NM, Burke D, Smith RJH. Acyclovir in the treatment of recurrent respiratory papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1994;103:301-4.
63. Aguado DL, Pinero BP, Betancor L, et al. Acyclovir in the treatment of laryngeal papillomatosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1991;21:269-74.
64. Mudrák J, Bobák L, Sebová I. Adjuvant therapy with hydrolytic enzymes in recurrent laryngeal papillomatosis. *Acta Otolaryngol* 1997;527:128-30.
65. Smith HG, Healy GB, Vaughan CW, Strong MS. Topical chemotherapy of recurrent respiratory papillomatosis. *Ann Otol* 1980;89:472-7.