

PAPILOMATOSE LARÍNGEA

Aline Silveira Martha
Lia Ali
Priscila Pires
Viviane Feller Martha
Nédio Steffen

UNITERMOS

PAPILOMA/cirurgia; LARINGE.

KEYWORDS

PAPILLOMA/surgery; LARYNX.

SUMÁRIO

A papilomatose laríngea é uma doença com etiologia relacionada ao papilomavírus humano. Afeta adultos e crianças nas formas única e múltipla. São tumores benignos com potencial morbimortalidade em função do envolvimento da via aérea e de possível malignização. Seu tratamento é controverso, mas, atualmente, realiza-se exérese cirúrgica e é possível usar cidofovir.

SUMMARY

Laryngeal papillomatosis is a disease associated with human papilloma virus. It occurs in adults and children as single or multiple tumors. It has a benign behavior, but its morbimortality is due to the airway involvement and potential malignization. Its treatment is controversial, surgery is indicated and cidofovir can be used.

INTRODUÇÃO

O papiloma destaca-se dentro das entidades da laringe, pois é presente desafio devido ao seu tratamento. São tumores benignos que podem surgir em qualquer idade, incidem preferencialmente em crianças entre 6 meses e 6 anos, nas quais adquirem caráter invasor particular, provocando, frequentemente, papilomatose difusa da laringe e podendo requerer realização de traqueostomia para evitar asfixia. Sua sintomatologia traduz-se por rouquidão progressiva e dificuldade respiratória.¹ É um dos graves problemas da laringe com morbidade relacionada ao envolvimento da via aérea e ao potencial de malignização.²

A doença caracteriza-se por tumores benignos de natureza epitelial, crescimento exofítico, altamente recidivante após exérese e está relacionada ao papiloma vírus humano (HPV). É de crescimento rápido e progressivo, recidivante e, dependendo do vírus, de potencial malignização, embora respeite a membrana basal. Seu tratamento é controverso, mas a remoção cirúrgica está indicada.³

CLASSIFICAÇÃO

Os papilomas de laringe podem ser classificados segundo:

Idade: adulto ou juvenil.

Localização: restrito à laringe: prega vocal, comissura anterior, prega ariepiglótica, epiglote ou subglótica; extralaringeas: traqueia, brônquios.

Número: único (geralmente no adulto) ou múltiplo (geralmente na criança).⁴

INCIDÊNCIA

Juvenil (é o mesmo que juveni? Padronizar denominação): não apresenta predileção por gênero, há maior incidência entre 6 meses e 6 anos. Estudo recente mostrou que a precocidade do início da doença é o maior determinante para a severidade desta.⁵

Adulto: duas vezes mais frequente no sexo masculino, principalmente entre 20 e 30 anos de idade, tendendo a diminuir acima da quarta década. Há uma correlação entre a manifestação da doença na vida adulta com o número de parceiros sexuais.^{4,6}

ETIOLOGIA

Papilomatose laríngea recorrente é uma doença causada pelo HPV; sua progressão natural é imprevisível e variável. Estudos mostram que as associações mais frequentes são com os subtipos de HPV 6 e 11, mas, além destes, os subtipos 16 e 18 também são encontrados.⁵ Propõe-se que, em crianças, a transmissão do HPV seja vertical e ocorra no canal do parto, embora sejam relatados casos de neonatos com papilomatose laríngea, nascidos de parto por cesariana de mães sem infecção ativa pelo HPV. A tríade: primeiro filho, parto vaginal e mãe adolescente foi associada com risco elevado para o desenvolvimento da doença.⁶

Parece não haver dúvida de que a causa estaria associada também à questão imunológica. No crescimento da criança, por exemplo, há uma tendência à regressão das vegetações tumorosas, notadamente na puberdade, provavelmente devido à maturação imunológica. O mesmo ocorre na mulher durante a gravidez, o que sugere uma dependência hormonal envolvida no processo. Há indivíduos particularmente predispostos à papilomatose, instalando-se não só na laringe.¹

Sugere-se que o subtipo viral é fator determinante do prognóstico da doença: o subtipo HPV 11 está associado com maior agressividade, enquanto os subtipos 16 e 18 têm maior relação com taxa de transformação maligna.⁵

Atualmente, considera-se que a recorrência da doença ocorre em função de reativação de infecção latente, ao invés de reinfecção ou disseminação de doença durante procedimentos. Há ainda uma fração da população que apresenta HPV latente em via aérea sem nunca manifestar a doença.⁶

PATOGENIA E SINTOMATOLOGIA

São formações irregulares, podem ser sésseis ou pediculados, de cor branca, branco-acinzentada ou rosácea. Podem estar implantados na corda vocal, na comissura anterior, na faixa ventricular e, mais raramente, na epiglote, prega aritenoepiglótica e subglote. Não há diferença entre a histologia do adulto e da criança, e apresenta-se como uma hiperplasia epitelial. Apresentam três variedades histológicas: simples, hiperkeratótico e múltiplo.³

No adulto, os papilomas são geralmente únicos, verrucosos, têm aspecto de crista de galo e hiperkeratóticos, leucoplásicos, muito semelhantes aos carcinomas, além de terem uma tendência à malignização (principalmente nos tabagistas). Em função disso, embora o exame de laringoscópio firme o diagnóstico, a biópsia deverá ser realizada sistematicamente. Manifestam-se clinicamente como uma disфонia muito severa e insidiosa.¹

Na criança, os papilomas são, em geral, múltiplos e difusos na mucosa da laringe, e podem disseminar-se para a faringe e para regiões subglóticas. É característica própria da papilomatose na infância uma intensa proliferação, com redução do espaço subglótico e grande capacidade de recidiva. Seu quadro clínico se inicia com disфонia e fadiga ao redor de dois anos de idade, e tende a uma dispneia insidiosa que leva à asfixia, devido ao seu rápido crescimento e multiplicação. A obstrução laríngea pode ser grave e requerer traqueostomia. Em determinados casos graves, pode haver extensão papilomatosa à traqueia. A malignização não é situação comum, mas pode ocorrer principalmente nas formas altamente recidivantes em 3% a 7% dos casos.^{1,3,4,5}

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico do papiloma de laringe é feito através da laringoscopia. Na criança é necessária a laringoscopia direta para a confirmação dos dados clínicos. Na laringoscopia, observam-se vegetações sésseis ou pediculadas, friáveis e hemorrágicas, únicas ou múltiplas, de colorações que variam do róseo ao branco-acinzentado. Podem estar implantadas em uma ou mais pregas vocais, ou ainda disseminadas pela laringe.

No adulto, devido à lesão ser semelhante ao carcinoma e ter tendência à malignização, a biópsia deve ser realizada sistematicamente; a microlaringoscopia é imperativa para detectar queratoses, infiltrações ou ulcerações que levam, com frequência, a lesões malignas.^{1,3,5}

TRATAMENTO

É uma doença de difícil tratamento em função da resistência a este e das recidivas frequentes. Diversos tipos de terapias já foram aplicados, com limitações significativas. Entre eles, diferentes abordagens cirúrgicas, drogas tópicas e sistêmicas, imunomoduladores, antivirais.⁶

Trabalhos mostraram que hormônios, antibióticos, vitaminas, corticóides, interferon, e anti-helmínticos não apresentaram resultados satisfatórios ou têm uma comparação de difícil resultado devido à característica variável da doença. O manejo padrão consiste na realização de laringoscopias com exérese das lesões com laser de CO2 ou com microdebridador.

O tratamento cirúrgico em geral é realizado repetidas vezes e tem por objetivo a segurança da via aérea, a melhor qualidade possível de voz e a remoção da maior quantidade possível de lesões sem danos aos tecidos subjacentes, cicatrizes ou estenose. No adulto, quando o papiloma é solitário e a exérese é completa, em geral não há recidiva.⁴

Nos anos 70, introduziu-se a cirurgia utilizando laser de CO2 para ablação das lesões através de energia térmica. Apesar dos resultados positivos obtidos com essa técnica, questões como intensidade e tempo de exposição ao laser de CO2 podem acarretar danos aos tecidos adjacentes à lesão, edema glótico crônico e cicatriz à corda vocal. Além disso, foi mostrado que partículas do DNA do HPV podem ser aerossolizadas durante o procedimento.^{4,5,7}

O microdebridador foi utilizado como alternativa na exérese de papilomas inicialmente em 1999, por Myer et al.. Tal instrumento possui precisão semelhante ao laser de CO2, apresenta lâminas mais finas, com diferentes ângulos associadas à sucção e à irrigação. Além disso, o microdebridador mostrou-se superior por apresentar custo mais baixo, sem risco de trauma térmico da via aérea e com menor exposição à disseminação de partículas. Estudos inferem ainda uma redução do tempo cirúrgico com o uso deste instrumento. Os riscos do uso do microdebridador são a extensão da ressecção até submucosa e músculo e a falta de hemostasia, o que prejudica a visualização do campo cirúrgico. A técnica cirúrgica tem resultados rápidos e temporariamente satisfatórios; entretanto, não tem influência sobre a natureza viral da doença, o que não altera o padrão de recorrência desta.^{5,7}

Atualmente existem terapias adjuvantes sendo testadas com resultados variados. O cidofovir é um antiviral análogo à citosina, que interfere na síntese de DNA viral e impede a sua replicação. Embora essa medicação seja aprovada pelo Food and Drug Administration (FDA) somente para tratamento de retinite por citomegalovírus na AIDS, existem vários estudos promissores a respeito de seu uso para papilomatose laríngea.⁸

Para tratamento da papilomatose laríngea, a medicação é aplicada no paciente sob anestesia geral por meio de laringoscopia direta. Pode ser injetada em qualquer local da laringe sem causar cicatriz ou fibrose.⁸ Seu efeito dura de

dias a semanas e uma posologia variável pode ser indicada. Como ainda não existe um protocolo universal que estabeleça a aplicação do cidofovir, o número de injeções e o intervalo entre elas varia de autor para autor.⁹ Em geral a dose usada varia de 1-3mg/kg. Comumente são feitas de 6 a 9 aplicações com intervalo de 2 a 4 semanas entre cada procedimento.⁸

A medicação tem maior indicação para o tratamento de pacientes com papilomatose respiratória recorrente, que requerem mais de quatro procedimentos por ano, que apresentam lesões em múltiplos locais de disseminação ou ainda que tenham recidiva com comprometimento da via aérea.⁸

A resposta ao cidofovir parece depender da localização do papiloma, e melhores resultados são obtidos na topografia glótica e supraglótica. A medicação não apresentou, até o momento, nos estudos realizados em humanos, efeitos colaterais locais e sistêmicos. Seu uso leva à remissão completa em até 96% casos, principalmente quando associada à excisão cirúrgica.⁹

Todavia, como não existem estudos randomizados placebo controlados para o uso do cidofovir, não existem evidências que suportem seu uso rotineiro na prática clínica. Seu uso deve ser considerado *off label* e seus potenciais efeitos colaterais ainda não conhecidos em humanos, como a carcinogênese, devem ser discutidos com os pacientes. No entanto, o cidofovir tem um futuro promissor já que, além de melhorar a qualidade de vida dos pacientes, reduz o número de intervenções cirúrgicas, principalmente em crianças.^{8,10}

O tratamento com radioterapia foi usado como alternativa, mas evidenciou aumento no risco de transformação maligna.⁴

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar de a papilomatose laríngea ser uma doença benigna, tem potencial morbimortalidade em função do acometimento da via aérea. Nenhum tratamento da papilomatose é 100% eficaz frente à tendência de recidiva, que se mostra extremamente frequente, apesar de todos os métodos terapêuticos empregados.

O avanço das técnicas cirúrgicas para o tratamento, associado a terapias adjuvantes, como o cidofovir, vem mostrando um melhor prognóstico para a doença, visando a diminuir a incidência de recidivas e o número de intervenções necessárias. Apesar de não curar a doença, sua eficácia em preservar as estruturas laríngeas normais e em manter a via aérea permeável o tem tornado uma alternativa a ser considerada. No entanto, são necessários estudos em humanos para que seu uso seja aprovado e regulamentado nesta patologia.

REFERÊNCIAS

1. Hungria H. Otorrinolaringologia. 8ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000.
2. Izadi F, Hamkar R, Ghanbari H, et al. The Role of Human Papilloma vírus (HPV) genotyping in ecurrent respiratory papillomatosis in Rasoul Akram Hospital. Med J Islam Repub Iran. 2012 May;26(2):90-3.
3. Yotaka F. Guia de otorrinolaringologia. Barueri: Manole; 2003.

4. Aaltonen LM, Rihkanen H, Vaheri A Human papillomavirus in larynx. *Laryngoscope*. 2002 Apr;112(4):700-7.
5. Vieira LR, Borba AT, Brum MR, et al. Aplicação de cidofovir em pacientes com papilomatose laríngea: revisão de literatura. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2008 Jan-Feb;74(1):125-316.
6. Gillison ML, Alemany L, Snijders PJ, et al. Human papilloma virus and diseases of the upper airway: head and neck cancer and respiratory papillomatosis. *Vaccine*. 2012 Nov 20;30 Suppl 5:F34-54.
7. Andrus JG, Shapshay SM. Contemporary management of laryngeal papilloma in adults and children. *Otolaryngol Clin North Am*. 2006 Feb;39(1):135-58.
8. Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. *Tratado de otorrinolaringologia e cirurgia cervicofacial*. São Paulo; 2011.
9. Naiman AN, Ceruse P, Coulombeau B, et al. Intralesional cidofovir and surgical excision for laryngeal papillomatosis. *Laryngoscope*. 2003 Dec;113(12):2174-81.
10. 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.