

APLICAÇÃO LOCAL DE CIDOFOVIR COMO TRATAMENTO ADJUVANTE NA PAPILOMATOSE LARÍNGEA RECORRENTE EM CRIANÇAS

PAULO PONTES¹, LUC L. M. WECKX², SHIRLEY S. N. PIGNATARI³, REGINALDO R. FUJITA⁴, MELISSA A. G. AVELINO⁵, JULIANA SATO^{6*}

Trabalho realizado na Disciplina de Otorrinolaringologia Pediátrica - Departamento de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, S.Paulo, SP

RESUMO

OBJETIVO. Avaliar a eficácia da aplicação local de cidofovir em associação com o tratamento cirúrgico na papilomatose laríngea recorrente (PLR) em crianças. Desenho do estudo: Prospectivo.

MÉTODOS. Quatorze pacientes, com idade média de 4.7 anos e com duas ou mais recidivas após tratamento cirúrgico, foram submetidos à ressecção dos papilomas e injeção de 22.5 mg de cidofovir (7,5 mg/ml) no tecido de onde as lesões foram removidas. Após intervalos de 2-3 semanas, a mesma dose de cidofovir foi repetida duas ou três vezes. Em caso de recidiva, um novo ciclo de cirurgia seguido de aplicações locais de cidofovir era reiniciado. Cinco crianças apresentavam HPV-6 e cinco HPV-11; em quatro casos a tipagem não foi realizada.

RESULTADOS. Antes do início do estudo, os pacientes eram submetidos, em média, a duas cirurgias por ano para o controle das recidivas; após o tratamento com cidofovir, a taxa anual de cirurgia diminuiu para 1,1 ($p = 0,013$). O intervalo médio entre as recidivas antes do início do estudo era de 1.6 meses; ao final do estudo, o intervalo aumentou para 4,4 meses ($p = 0,014$). Os pacientes com HPV-6 não apresentaram alteração significativa nos intervalos entre as recidivas após o tratamento com cidofovir, enquanto 60% das crianças com HPV-11 encontravam-se livres de doença ao final do estudo.

CONCLUSÃO. O cidofovir é um adjuvante eficaz no tratamento da PLR em crianças, quando utilizado sob a forma de aplicações locais em associação com a ressecção cirúrgica das lesões. O HPV-11 pode ser mais susceptível aos efeitos benéficos do cidofovir.

UNITERMOS: Papiloma. Infecções tumorais por vírus. Laringe. Criança. Antivirais.

*Correspondência:

Rua dos Otonis, nº 674
Vila Clementino
São Paulo - SP
CEP: 04025-002
Telefone/Fax: (11) 5539-7723
juli64@hotmail.com

INTRODUÇÃO

A papilomatose laríngea recorrente (PLR) é uma doença que se caracteriza pela proliferação de papilomas no trato respiratório, em geral, múltiplos e com tendência à recorrência. A laringe é o local mais frequentemente acometido, em especial as pregas vocais, a epiglote e as pregas vestibulares^{1,2}. Em aproximadamente 30% dos casos, a PLR acomete sítios extralaringeos, em particular, a cavidade oral e a traquéia^{1,3}.

A doença pode acometer indivíduos de todas as faixas etárias e apresentar evoluções clínicas variadas. Quanto mais

precoce a primeira manifestação, mais agressiva tende ser a PLR^{2,4}. Crianças com diagnóstico antes dos três anos de vida apresentam 3,6 vezes mais chances de necessitar de mais que quatro cirurgias por ano e de apresentar mais de um sítio anatômico envolvido¹.

A PLR é causada pelo papilomavírus humano (HPV), mais comumente os tipos 6 e 11^{4,5}. A infecção por HPV-11 é associada à doença mais agressiva e de pior prognóstico para remissão⁴.

A incidência anual de PLR em crianças com idade inferior a 14 anos é de aproximadamente quatro em 100.000³ e a doença apresenta distribuição semelhante entre meninos e meninas^{1,2}.

1. Professor Titular e Chefe do Departamento de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, São Paulo,SP
2. Professor Titular e Coordenador da Pós-Graduação do Departamento de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, São Paulo,SP
3. Professora Adjunta do Departamento de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Universidade Federal de São Paulo; Chefe da Disciplina de Otorrinolaringologia Pediátrica do Departamento de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, São Paulo,SP
4. Professor Adjunto do Departamento de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Universidade Federal de São Paulo; Chefe de Clínica Ambulatorial da Disciplina de Otorrinolaringologia Pediátrica do Departamento de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, São Paulo,SP
5. Doutora em Otorrinolaringologia pela Universidade Federal de São Paulo –UNIFESP, São Paulo,SP
6. Pós-graduanda do Departamento de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, São Paulo,SP

A maioria das crianças apresenta a primeira manifestação da doença entre dois e quatro anos de vida, sendo o sintoma mais comum a disfonía ^{1,2}. O crescimento progressivo das lesões pode resultar em dispnéia e estridor, e em raros casos a doença é fatal devido à obstrução severa de vias aéreas, disseminação broncopulmonar ou transformação maligna ^{3,5}.

O tratamento da PLR consiste na exérese dos papilomas a fim de manter a via aérea patente e melhorar a qualidade vocal. As lesões são ressecadas através de microcirurgia laríngea, utilizando-se micropiças frias, laser ou microdebridador. Porém, mesmo quando todas as lesões são ressecadas, o vírus persiste nos tecidos e a doença tende a reincidir. Em média, as crianças são submetidas a cinco cirurgias por ano para o controle das recidivas ^{1,2}.

O controle das recidivas exige manipulações excessivas da laringe, o que pode resultar em sequelas como sinéquia, estenose e tecido de granulação ⁶.

Com o objetivo de reduzir ou eliminar a necessidade de futuras cirurgias, são propostos diversos tratamentos adjuvantes. Entre 12,6 e 47,6% das crianças com PLR recebem adjuvantes ^{2,7,8}, recomendados nos casos de doença agressiva, quando as recidivas são frequentes ou existe comprometimento de via aérea distal ⁵. O interferon e o cidofovir são os mais utilizados; no entanto, assim como outros já empregados, como a terapia fotodinâmica, o indol-3-carbinol, a cimetidina, o aciclovir, o retinoide, a ribavirina e a vacina contra caxumba, apresentam resultados discutíveis e nenhum apresenta aceitação universal ^{9,10}.

O cidofovir é um análogo do nucleotídeo citosina e um potente inibidor da replicação de vírus como herpes simples, varicela zoster, *Epstein-Barr*, adenovírus, citomegalovírus e papiloma vírus. Até o momento, está aprovado pela *Food and Drug Administration (FDA)* apenas para o tratamento da retinite por citomegalovírus em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida, através de administração por via intravenosa. Dentre os efeitos colaterais relatados, o mais comum e significativo é a nefrotoxicidade; outros efeitos adversos citados são neutropenia, fraqueza, náusea e diarreia. Além disso, o *FDA* considera a droga possivelmente carcinogênica em humanos devido a sua propensão em causar adenocarcinoma de mama em ratos ^{11,12}.

O cidofovir é utilizado como tratamento adjuvante na PLR em adultos e crianças desde 1998, sob diferentes vias de administração e doses, apresentando resultados controversos. Doses variando entre 2,5 e 30 mg de cidofovir são relatadas na literatura, aplicadas sob a forma de injeção intralesional ou no local de onde os papilomas foram ressecados. Alguns trabalhos demonstram resultados favoráveis, ou seja, remissão ou diminuição na severidade da doença na maioria dos pacientes tratados com cidofovir ¹³⁻²⁰, enquanto outros não observaram melhora ^{21,22}.

OBJETIVO

Avaliar a eficácia da aplicação local de cidofovir em associação com o tratamento cirúrgico na PLR em crianças.

MÉTODO

Estudo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo sob o número 1185/02.

Foram convidados a participar do estudo os pacientes com PLR acompanhados no Ambulatório de Otorrinolaringologia Pediátrica da Universidade Federal de São Paulo que apresentavam duas ou mais recidivas após procedimentos cirúrgicos. Informações sobre o uso do cidofovir e de suas potenciais complicações foram fornecidas ao responsável legal pela criança e, após a leitura e a assinatura do termo de consentimento, o paciente foi incluído no estudo.

Pacientes com papiloma em sítio extralaríngeo, com antecedente de doenças renais ou hepáticas, em uso de outros tratamentos adjuvantes ou com evidência de atipia em lesões ressecadas em cirurgias pregressas não foram convidados a participar do estudo.

No período de janeiro de 2002 a abril de 2006, 14 crianças foram incluídas no estudo. A idade variou de 1 a 10 anos (média = 4,7) e os pacientes não apresentavam outros problemas de saúde. Sete pacientes eram do sexo feminino e sete masculino. Os pacientes haviam sido submetidos a 2 e 11 (média = 4) procedimentos cirúrgicos prévios. O tempo de seguimento variou de 1,5 a 3,9 anos (média = 2,9 anos).

A princípio, os pacientes incluídos no estudo foram submetidos à ressecção dos papilomas através de microcirurgia laríngea com instrumentos convencionais (micropiças frias) e 22,5 mg de cidofovir diluído em água destilada (7,5 mg/ml) foi injetado no tecido de onde as lesões foram removidas. Após intervalos de duas a três semanas, a mesma dose foi repetida duas ou três vezes. O procedimento cirúrgico associado a três ou quatro aplicações locais de cidofovir constituiu um "ciclo". Na segunda, terceira e quarta aplicações, quando eram observadas lesões residuais ou recidivas, as mesmas eram ressecadas e, a seguir, o cidofovir injetado.

As ressecções cirúrgicas e as aplicações de cidofovir foram realizadas via laringoscopia de suspensão, sob anestesia geral e ventilação mecânica. O número de aplicações por ciclo assim como o intervalo entre as aplicações, variaram, pois, ocasionalmente, os pacientes não podiam comparecer no dia programado ou o procedimento era suspenso pela equipe de anestesia.

Após completar o ciclo, o paciente foi seguido mensalmente e avaliado através de nasofibrolaringoscopia. Quando uma recidiva era detectada, um novo ciclo era reiniciado.

Hemograma e exames de função hepática e renal foram realizados após cada aplicação de cidofovir, bem como avaliação histopatológica do material ressecado.

Tipagem viral foi realizada através de PCR e identificou cinco crianças com o HPV tipo 6 e cinco com o tipo 11. Em quatro casos não foi possível realizar tipagem, pois houve perda das amostras (Tabela 1).

As lesões foram estadiadas conforme a classificação topográfica proposta por Avelino et al. ²³ (Quadro 1). No início do estudo, o estadiamento da doença variava entre II e IV (Tabela 1).

O intervalo entre as recidivas e o número de cirurgias necessárias para o controle das recidivas após o tratamento com cidofovir foi comparado ao período pré-tratamento (período controle) através do teste T pareado, adotando-se um nível de significância de 5%.

Quadro 1 – Estadiamento de papilomatose laríngea recorrente proposto por Avelino et. al. ²³			
S (Supraglote)	G (Glote)	I (Infraglote)	Estadio I:
S1 Lesão focal < 1/3 de extensão da luz	G1 Lesão focal em prega vocal ou comissura < 1/3 de extensão da prega vocal G1a Uma prega vocal G1b Ambas pregas vocais	I1 Lesão focal < 1/3 de extensão da luz	• 1 ou 2 níveis grau 1
S2 Um ou mais focos de lesão < 2/3 de extensão da luz	G2 Um ou mais focos < 2/3 de extensão da prega vocal G2a Uma prega vocal G2b Ambas pregas vocais	I2 Um ou mais focos de lesão < 2/3 de extensão da luz	Estadio II: • 3 níveis grau 1 • 1 ou 2 níveis grau 2
S3 Lesão > de 2/3 de extensão da luz	G3 Lesão > 2/3 de extensão da prega vocal G3a Uma prega vocal G3b Ambas pregas vocais	I3 Lesão > 2/3 de extensão da luz	Estadio III: • 3 níveis grau 2 • 1 nível grau 3, com os demais grau 2 ou 3
S4 Lesão obstrutiva ou traqueostomia	G4 Lesão obstrutiva ou traqueostomia	I4 Lesão obstrutiva ou traqueostomia	Estadio IV: • Qualquer nível grau 4

Tabela 1 – Tipagem do HPV, estagio da doença no início do estudo, número de ciclo(s) de cidofovir realizado(s) por paciente, intervalos entre as recidivas antes e após o tratamento com cidofovir, número de cirurgias antes e após o tratamento com cidofovir

Paciente	HPV	Estadio inicial	Número ciclos	Intervalo entre recidivas (meses)		Total cirurgias		Cirurgias/ano	
				Pré-cidofovir	Pós-cidofovir	Pré-cidofovir	Pós-cidofovir	Pré-cidofovir	Pós-cidofovir
1	6	II	2	4	3	2	3	1.3	1.2
2	--	II	1	0.5	--	11	1	2	0.7
3	6	II	2	1.6	0.5	2	4	1.3	1.1
4	11	III	2	0.5	4	3	4	0.7	1.3
5	11	IV	3	1	--	8	3	2.3	0.8
6	--	II	3	1.1	3	4	4	1.6	0.8
7	6	II	1	1.1	9	3	4	3.3	1
8	11	II	2	1.4	--	4	2	4.4	1.1
9	--	II	1	0.2	6	3	4	1.2	2.6
10	6	II	2	1	5	2	3	2	1.2
11	11	IV	3	5	--	5	3	2.6	0.8
12	11	II	1	0.5	7	2	1	2.2	0.6
13	--	II	1	4	5.5	5	2	1.5	0.7
14	6	II	3	0.2	1	3	4	2	1.7
Média				1.6	4.4	4	3	2	1.1
p				0.014		0.239		0.013	

RESULTADOS

Todos os pacientes foram submetidos ao primeiro ciclo de cidofovir. Após o primeiro ciclo, 13 pacientes apresentaram recorrência da doença, que se manifestou, em média, após 4,2 meses. Previamente ao início do estudo, a média dos intervalos entre as recidivas era de 1,6 meses. Este aumento no intervalo entre as recidivas foi estatisticamente significativo ($p = 0,016$) e um dos pacientes (paciente número 2) não apresentou mais recidivas até o término do estudo (Tabela 2).

Dos 13 pacientes que apresentaram recidiva após o primeiro ciclo de cidofovir, nove iniciaram um segundo ciclo, imediatamente após a detecção da recorrência. Quatro pacientes (pacientes números 7, 9, 12 e 13) não puderam receber o segundo ciclo, pois, na época da recidiva, o cidofovir não estava disponível. Após o segundo ciclo, um paciente (número 8) permaneceu livre de doença até o final do estudo e os outros pacientes apresentaram recorrência da doença, que se manifestou, em média, após 3,8 meses ($p=0,051$). Apesar de não ser significativo, o valor de p , neste caso, encontra-se próximo a 0,05, podendo indicar um grau de melhora no intervalo entre as recidivas após o segundo ciclo de cidofovir (Tabela 2).

Dos oito pacientes que apresentaram recidiva após o segundo ciclo, quatro foram submetidos a um terceiro ciclo de aplicações e dois pacientes (números 5 e 11) permaneceram livres de doença até o final do estudo. Quatro pacientes (números 1, 3, 4 e 10) não puderam receber o terceiro ciclo de cidofovir, pois o mesmo não estava disponível na época em que ocorreu a recidiva. Neste

caso, a análise estatística não foi possível devido ao número limitado de pacientes (Tabela 2).

Os pacientes que apresentaram recidiva após o tratamento com cidofovir, mas não reiniciaram um novo ciclo devido à indisponibilidade da medicação na época de ocorrência da recidiva, continuaram a ser seguidos mensalmente e foram submetidos à microcirurgia laríngea para ressecção de papilomas de acordo com a necessidade. Estes pacientes não receberam aplicações adicionais de cidofovir.

Os intervalos entre as recidivas que ocorreram antes do início do estudo e após os ciclos de cidofovir, bem como o número de ciclos a que cada paciente foi submetido estão demonstrados na Tabela 1. Um aumento estatisticamente significativo no intervalo médio entre as recidivas após o tratamento com cidofovir pode ser observado ($p = 0,014$).

Previamente ao início do estudo, os pacientes haviam sido submetidos entre dois e 11 (média = 4) procedimentos cirúrgicos. Após o início do estudo, o número de cirurgias variou entre um e quatro (média = 3), como demonstrado na Tabela 1. Esta tabela também indica a taxa anual de cirurgias (número de cirurgias por ano) antes e após o início da terapia com cidofovir. Antes do início do estudo, os pacientes eram submetidos, em média, a duas cirurgias por ano. Após o tratamento com cidofovir, a taxa de cirurgia por ano diminuiu para 1,1. A diferença entre o número total de cirurgias não foi estatisticamente significativa ($p = 0,239$), mas houve uma redução significativa na taxa anual de cirurgias ($p = 0,013$).

Tabela 2 – Intervalos entre as recidivas antes e após os ciclos de cidofovir e pacientes que, ao final do estudo, apresentavam-se livre de doença por um ano ou mais

Paciente	Intervalo entre recidivas (meses)				Tempo sem recidiva ao final do estudo (anos)
	Pré-cidofovir	Após 1º ciclo	Após 2º ciclo	Após 3º ciclo	
1	4	0.6	3	--	--
2	0.5	--	--	--	1
3	1.6	2	0.5	--	--
4	0.5	7	4	--	--
5	1	0.7	4	--	2.5
6	1.1	1	2	3	--
7	1.1	9	--	--	--
8	1.4	6	--	--	1
9	0.2	6	--	--	--
10	1	3.5	5	--	--
11	5	5	11	--	2.6
12	0.5	7	--	--	--
13	4	5.5	--	--	--
14	0.2	2.5	1.5	1	--
Média	1.6	4.2	3.8	2	--
	p	0.016	0.051	--	--

Ao final do estudo, os pacientes 2, 5, 8 e 11 encontravam-se livres de doença há um ano ou mais. A Tabela 2 demonstra por quanto tempo estes pacientes permaneceram livres de doença até o final do estudo. Três destes pacientes apresentavam o HPV-11 e em um deles a tipagem não foi realizada. Do mesmo modo, dentre os cinco pacientes com HPV-11, três (60%) encontravam-se livres de doença ao final do estudo (pacientes 5, 8 e 11) e os outros dois (pacientes 4 e 12) apresentaram considerável aumento no intervalos entre as recorrências após o tratamento com cidofovir (Tabela 1).

Nenhuma das crianças com HPV-6 estava livre de doença ao final do estudo. Além disso, não houve diferença significativa nos intervalos entre as recidivas antes (1,6 meses) e depois (3,7 meses) do tratamento com cidofovir ($p = 0.248$) (Tabela 1).

Nenhum paciente apresentou efeitos adversos durante o estudo, alteração nos exames laboratoriais ou evidência de carcinoma no exame histopatológico.

DISCUSSÃO

A PLR representa um desafio tanto para os pacientes, quanto para seus familiares e otorrinolaringologistas. Apesar de rara e benigna, a doença apresenta alta morbidade devido à localização e recorrência das lesões. De modo geral, as recorrências persistem até a idade adulta e, a depender da extensão e recorrência da doença, os inúmeros procedimentos cirúrgicos aos quais os pacientes necessitam ser submetidos podem aumentar o risco de complicações, além de interferir na qualidade de vida.

O tratamento padrão para a PLR é a microcirurgia laríngea para ressecção das lesões. Inúmeras modalidades de tratamento adjuvante são propostas; no entanto, na maioria dos casos, a cura não é observada, apenas a palição. Atualmente, o cidofovir é um dos adjuvantes mais utilizados em pacientes com PLR⁵ e, apesar da maioria dos estudos demonstrarem resultados favoráveis¹³⁻²⁰, sua via de administração, dose e segurança não estão estabelecidas para o tratamento da doença.

No presente estudo, o cidofovir aumentou o intervalo entre as recidivas e diminuiu o número de cirurgias necessárias por ano para o controle das recidivas. Além disso, ao final do estudo, quatro pacientes encontravam-se livres de doença.

O número de aplicações feitas em cada paciente aparentemente não influenciou na evolução da doença, ou seja, na sua persistência ou remissão. Tanto os pacientes que continuaram a apresentar recidivas quanto os pacientes que não apresentaram mais lesões foram submetidos entre um e três ciclos de aplicação.

No entanto, a remissão da doença foi mais frequentemente observada entre pacientes que apresentavam HPV-11. Por outro lado, nenhum paciente com HPV-6 estava livre de doença ao final do estudo. Apesar do número de pacientes ser pequeno e a tipagem incompleta, este resultado pode sugerir uma diferença na susceptibilidade ao cidofovir de acordo com o subtipo de HPV.

Nenhum dos pacientes apresentou alteração nos exames laboratoriais ou efeitos adversos à medicação, reafirmando sua

aparente segurança em pacientes pediátricos quando utilizado na forma de aplicação local.

Outra grande preocupação ao se utilizar o cidofovir no tratamento da PLR é sua possibilidade de induzir carcinogênese. Em 2005, Wemer et al.²⁴ relataram um caso de PLR que evoluiu para displasia severa durante o tratamento com cidofovir. Uma revisão recente de artigos sobre o tratamento adjuvante com cidofovir na PLR relatou apenas cinco casos (2,7%) de displasia entre 188 pacientes, número que se encontra dentro da porcentagem esperada de degeneração maligna espontânea que pode ocorrer na evolução da doença, observada em 2%-3% dos casos²⁵. Dentre as crianças estudadas, não houve sinais de malignização durante o seguimento.

Apesar dos resultados animadores, o cidofovir necessita ser melhor avaliado através de estudos controlados e randomizados.

CONCLUSÃO

O cidofovir é um adjuvante eficaz no tratamento da PLR em crianças, quando utilizado sob a forma de aplicações locais em associação com a ressecção cirúrgica das lesões. O HPV-11 pode ser mais susceptível aos efeitos benéficos do cidofovir.

Conflito de interesse: não há

SUMMARY

LOCAL APPLICATION OF CIDOFOVIR AS ADJUVANT THERAPY IN RECURRENT LARYNGEAL PAPILOMATOSIS IN CHILDREN.

OBJECTIVE. Evaluate the efficacy of local application of cidofovir in association with surgical treatment of recurrent laryngeal papillomatosis in children. **Study design:** Prospective.

METHODS. Fourteen patients, with an average age of 4.7 years and with two or more relapses after surgical treatment, were submitted to resection of the papillomas and injection of 22.5 mg of cidofovir (7.5 mg/ml) in the tissue where the lesions had been removed. After 2 to 3 week intervals, the same dose of cidofovir was repeated two or three times. In the case of relapse, a new cycle of surgery followed by local applications of cidofovir was repeated. Five children presented HPV-6 and five HPV-11, while in four, the type was not determined.

RESULTS. Before beginning of the study, patients were submitted, on the average, to 2 operations a year for control of relapses. After treatment with cidofovir, the annual rate for surgery dropped to 1.1 ($p = 0.013$). The average interval between relapses before beginning of the study was 1.4 months; at the end of the study, the interval reached 4.4 months ($p = 0.014$). Patients with HPV-6 did not show a significant change in the intervals between relapses after treatment with cidofovir, while 60% of the children with HPV-11 were disease free at the study end.

CONCLUSION. Cidofovir was found to be an effective adjuvant in the treatment of recurrent laryngeal papillomatosis in children, when used in the form of local applications in association with surgical resection of the lesions. HPV-11 may be more susceptible to the beneficial effects of cidofovir.

[Rev Assoc Med Bras 2009; 55(5): 581-6]

KEY WORDS: Papilloma. Tumor Virus Infections. Larynx.Child. Antiviral Agents.

REFERÊNCIAS

1. Armstrong LR, Derkay CS, Reeves WC. Initial results from the national registry for juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999;125:743-8.
2. Reeves WC, Ruparella SS, Swanson KI, Derkay CS, Marcus A, Unger ER. National registry for juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;129:976-82.
3. Derkay CS. Task force on recurrent respiratory papillomas: a preliminary report. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995;121:1386-91.
4. Wiatrak BJ, Wiatrak DW, Broker TR, Lewis L. Recurrent respiratory papillomatosis: a longitudinal study comparing severity associated with human papilloma viral types 6 and 11 and other risk factors in a large pediatric population. *Laryngoscope.* 2004;114:1-23.
5. Derkay CS, Wiatrak B. Recurrent respiratory papillomatosis: a review. *Laryngoscope.* 2008;118:1236-47.
6. Preuss SF, Klussmann JP, Jungehulsing M, Eckel HE, Guntinas-Lichius O, Damm M. Long-term results of surgical treatment for recurrent respiratory papillomatosis. *Acta Otolaryngol.* 2007;127:1196-201.
7. Shraff 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 Otolaryngology Head Neck Surg.* 2004;130:1039-42.
8. Tasca RA, McCormick M, Clarke RW. British Association of Paediatric Otorhinolaryngology members experience with recurrent respiratory papillomatosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2006;70:1183-7.
9. Auburn KJ. Therapy for recurrent respiratory papillomatosis. *Antiviral Ther.* 2002;7:1-9.
10. Wiatrak BJ. Overview of recurrent respiratory papillomatosis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;11:433-41.
11. Kimberlin DW. Current status of antiviral therapy for juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Antiviral Res.* 2004;63:141-51.
12. Lalegari JP, Stagg RJ, Kuppermann BD, Holland GN, Kramer F, Ives DV, et al. Intravenous cidofovir for peripheral cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1997;136:257-63.
13. Snoeck R, Wellens W, Desloovere C, Van Ranst M, Naesens L, De Clercq E, et al. Treatment of severe laryngeal papillomatosis with intralesional injections of cidofovir [(S)-1-(3-hydroxy-2-phosphonylmethoxypropyl)cytosine]. *J Med Virol.* 1998;54:219-25.
14. Bielamowicz S, Villagomez V, Stager SV, Wilson WR. Intralesional cidofovir therapy for laryngeal papilloma in an adult cohort. *Laryngoscope.* 2002;112:696-9.
15. Pransky SM, Albright JT, Magit AE. Long-term follow-up of pediatric recurrent respiratory papillomatosis managed with intralesional cidofovir. *Laryngoscope.* 2003;113:1583-7.
16. Lee AS, Rosen CA. Efficacy of cidofovir injection for the treatment of recurrent respiratory papillomatosis. *J Voice.* 2004;18:551-6.
17. Pontes P, Avelino M, Pignatari S, Weckx LLM. Effect of local application of cidofovir on the control of recurrences in recurrent laryngeal papillomatosis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;135:22-7.
18. Naiman AN, Ayari S, Nicollas R, Landry G, Colombeau B, Froelich P. Intermediate-term and long-term results after treatment by cidofovir and excision in juvenile laryngeal papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2006;115:667-72.
19. Naiman AN, Abedipour D, Ayari S, Fresnel E, Coulombeau B, Bour JB, et al. Natural history of adult-onset laryngeal papillomatosis following multiple cidofovir injections. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2006;115:175-81.
20. Pudzuhn A, Welzel C, Bloching M, Neumann K. Intralesional cidofovir application in recurrent laryngeal papillomatosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2006;264:63-70.
21. Shirley WP, Wiatrak B. Is cidofovir a useful adjunctive therapy for recurrent respiratory papillomatosis in children? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2004;68:413-8.
22. McMurray JS, Connor N, Ford CN. Cidofovir efficacy in recurrent respiratory papillomatosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2008;117:477-83.
23. Avelino MAG, Pontes P, Weckx LLM. Proposal of topographic staging for laryngeal papillomatosis. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2003;69:452-6.
24. Wener RD, Lee JH, Hoffman HT, Robinson RA, Smith RJ. Case of progressive dysplasia concomitant with intralesional cidofovir administration for recurrent respiratory papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2005;114:836-9.
25. Broekema FI, Dikkers FG. Side-effects of cidofovir in the treatment of recurrent respiratory papillomatosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2008;265:871-9.

Artigo recebido: 19/10/08
Aceito para publicação: 09/05/09
