

# Efficacy of cidofovir in recurrent juvenile respiratory papillomatosis

*Avaliação da eficácia do cidofovir na papilomatose respiratória recorrente juvenil*

Fabiana Valera <sup>1</sup>, Lucas Maldonato <sup>2</sup>, Jessé Lima <sup>3</sup>, Daniel S. Küpper <sup>4</sup>, Rodrigo N. Lacerda <sup>5</sup>, Rui Mamede <sup>6</sup>, Hilton Ricz <sup>7</sup>

## Keywords:

papilloma,  
tumor virus infections,  
larynx.

## Abstract

The efficacy of cidofovir in juvenile recurrent respiratory papillomatosis (JRRP) remains uncertain due to the lack of published case-control studies. **Aim:** To establish factors affecting the progression of JRRP prognosis, and to evaluate cidofovir for eradicating JRRP. **Study Design:** Retrospective. **Methods:** 22 children with JRRP were evaluated at a referral center. All children underwent surgical debulking, followed by cidofovir injection (Group 2) or not (Group 1). Age at diagnosis was correlated with the Derkey score and disease outcome. Disease progression was compared between groups 1 and 2. **Results:** fifteen children were considered disease-free; 8 were in Group 2 and 7 in Group 1. Age and total and clinical scores ( $P < 0.05$ ) were negatively correlated. The mean number of surgeries required to control the disease was identical in both groups; the duration of treatment until remission was significantly higher in Group 1 ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** JRRP is more aggressive in earlier onset disease. The duration of treatment was significantly lower in patients treated with cidofovir until eradication of JRRP compared to patients treated with surgery only.

## Palavras-chave:

infecções por  
papilomavírus,  
laringe,  
neoplasias laríngeas.

## Resumo

Uso do cidofovir para papilomatose respiratória recorrente juvenil (PRRJ) ainda não tem estudos caso-controle suficientes que comprovem sua eficácia em literatura. **Objetivo:** Avaliar fatores que influenciem o prognóstico da PRRJ, e observar a atuação do cidofovir na erradicação da PRRJ. **Desenho do Estudo:** Retrospectivo. **Materiais e Métodos:** 22 crianças com PRRJ foram avaliadas num centro terciário. Todas as crianças foram submetidas ao tratamento cirúrgico, seguido (Grupo 2) ou não (Grupo 1) pelo uso do cidofovir. A idade ao diagnóstico foi correlacionada ao escore de Derkey e à evolução da doença. Os Grupos 1 e 2 tiveram suas evoluções comparadas entre si. **Resultados:** Quinze crianças foram consideradas curadas, 8 no Grupo 2 e 7 no Grupo 1. Houve uma correlação negativa entre idade e Escores Total e Clínico ( $P < 0,05$ ). O número médio de cirurgias necessárias para controlar a doença foi semelhante entre os Grupos, mas a duração do tratamento até remissão foi significativamente maior no Grupo 1 quando comparado ao Grupo 2 ( $P < 0,05$ ). **Conclusões:** A PRRJ é mais agressiva quanto mais nova a idade do paciente ao diagnóstico. Pacientes tratados com cidofovir apresentaram duração significativamente menor de tratamento até erradicação da PRRJ do que os submetidos apenas ao tratamento cirúrgico.

<sup>1</sup> Pós-doutora, professora doutora da FMRP - USP.

<sup>2</sup> Ex-residente da Disciplina de Otorrinolaringologia da FMRP-USP, médico.

<sup>3</sup> Ex-residente da Disciplina de Otorrinolaringologia da FMRP-USP, médico.

<sup>4</sup> Mestre, Médico Assistente da Disciplina de Otorrinolaringologia da FMRP- USP.

<sup>5</sup> Médico Assistente da Disciplina de Otorrinolaringologia da FMRP- USP.

<sup>6</sup> Professor Titular da Disciplina de Cirurgia de Cabeça e Pescoço da FMRP-USP, Professor Titular da Disciplina de Cirurgia de Cabeça e Pescoço da FMRP-USP.

<sup>7</sup> Professor da Disciplina de Cirurgia de Cabeça e Pescoço da FMRP-USP, Professor da Disciplina de Cirurgia de Cabeça e Pescoço da FMRP-USP.

Endereço para correspondência: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo -

Av. Bandeirantes 3900 12º andar 14049-900 Ribeirão Preto SP Brasil.

Este artigo foi submetido no SGP (Sistema de Gestão de Publicações) da BJORL em 9 de dezembro de 2009. cod. 6830

Artigo aceito em 5 de janeiro de 2010.

## INTRODUÇÃO

Papilomatose respiratória recorrente juvenil (PRRJ) é o tumor benigno mais comum da laringe e a segunda maior causa de disфония em crianças. A incidência da PRRJ está estimada em 4,3 casos novos por 1000 crianças nos Estados Unidos<sup>1</sup>. PRRJ é causada pelo papilomavírus humano (HPV), e os subtipos 6 e 11 são relatados como os mais frequentemente associados à PRRJ<sup>1-4</sup> na população pediátrica. A transmissão a crianças ocorre principalmente por transmissão vertical durante a gravidez<sup>1</sup>. PRRJ acomete em especial crianças primigestas, nascidas de mães jovens por parto normal<sup>1,2,4</sup>.

Apesar de a PRRJ ser uma doença benigna, ela apresenta prognóstico ruim devido às frequentes recorrências e disseminações pelo trato aerodigestivo, além do risco potencial de malignização<sup>4</sup>. Quando o diagnóstico é feito antes que a criança tenha 3 anos de idade, existe uma chance 3,6 vezes maior da necessidade de mais de 4 procedimentos por ano e uma chance quase que duas vezes maior de envolvimento de mais do que um local anatômico<sup>5</sup>. Outros fatores relacionados ao pior prognóstico da PRRJ são a extensão subglótica e a realização de traqueostomia<sup>6</sup>.

Atualmente, o tratamento mais indicado para a PRRJ é a cirurgia a frio, ou com o advento do laser ou microdebridador. Como nenhuma terapia consegue erradicar a PRRJ, o objetivo maior da cirurgia é retirada das lesões enquanto que preservando-se as estruturas adjacentes<sup>1</sup>, numa tentativa de se evitar sinéquias ou estenoses. No entanto, alguns pacientes evoluem com rápida recorrência do papiloma, e requerem mais do que 4 procedimentos ao ano, ou apresentam lesões em locais múltiplos<sup>1</sup>. Para estes pacientes, numa tentativa de se melhorar o prognóstico da doença, indica-se a terapia adjuvante.

Neste respeito, o uso intralesional do cidofovir (Vistide, Gilead, Foster City, CA, USA) tem sido estimulado por vários relatos de séries de casos de PRRJ recorrente, apesar de que seu uso desta medicação não foi padronizado. Cidofovir é na atualidade o tratamento adjuvante mais empregado nos Estados Unidos<sup>1</sup> e, de acordo com as revisões feitas pela Sociedade Americana de Otorrinolaringologia Pediátrica (ASPO) e a Associação Britânica de Otorrinolaringologia Pediátrica (BAPO), aproximadamente 10% dos pacientes com PRRJ estão sendo tratados com cidofovir como medicação terapêutica adjuvante<sup>7</sup>.

O objetivo do presente estudo foi o de analisar a influência da idade ao diagnóstico e da extensão da doença no prognóstico da PRRJ, além de estudar a influência do cidofovir na erradicação da PRRJ, comparando, dentre as crianças que tiveram sucesso terapêutico, aquelas que foram tratadas apenas com procedimentos cirúrgicos das que foram tratadas com procedimentos cirúrgicos associados à injeção local de cidofovir.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Até 2006, o presente Hospital tinha duas disciplinas diferentes que realizavam cirurgias laríngeas idênticas. Estas clínicas, Otorrinolaringologia (ORL) e Cirurgia de Cabeça e Pescoço (CCP) estão atualmente unindo suas clínicas de laringe e revendo suas condutas.

Após a aprovação institucional para aquisição do cidofovir para uso nas cirurgias para PRRJ em 2003, a equipe de ORL iniciou a propor este medicamento como opção terapêutica para seus pacientes. Recentemente, todas as crianças tratadas neste serviço recebem cidofovir como medicação adjuvante. Devido ao alto custo, esta medicação foi aprovada apenas para uso da clínica ORL, e a CCP manteve como opção terapêutica apenas o tratamento cirúrgico. Este viés criou-nos 2 grupos diferentes simultâneos para tratamento da PRRJ, um recebendo sistematicamente o cidofovir e o outro sendo considerado o grupo controle.

Assim, realizamos um estudo retrospectivo com 22 pacientes pediátricos submetidos à remoção de papilomas laríngeos, de 2000 a 2008. Para este estudo, foram incluídos apenas os pacientes que tiveram remissão completa dos sintomas e das lesões à endoscopia laríngea pelo período mínimo de 6 meses. Pacientes que perderam seguimento, sem documentação adequada para o estudo ou com doença residual foram descartados do estudo. As crianças de ambos os grupos foram submetidas à microcirurgia laríngea a frio sob anestesia geral, durante a qual os papilomas foram retirados, enquanto preservou-se a estrutura adjacente aparentemente sem lesões. Para a grupo tratado com cidofovir, esta droga foi injetada após hemostasia do procedimento cirúrgico.

A Escala de Derkay<sup>1</sup> foi usada em cada procedimento cirúrgico para classificar as lesões e a severidade da PRRJ. As crianças do Grupo 1 (controle) eram submetidas a outros procedimentos cirúrgicos quando tornavam-se sintomáticas, enquanto que as crianças do Grupo 2 (tratadas com cidofovir) eram sistematicamente submetidas a um novo procedimento cirúrgico um mês após a cirurgia inicial, para reforço da medicação, mesmo que sem sinais de recidiva neste momento. Depois, elas eram reavaliadas periodicamente, com intervalos entre 15 e 30 dias, e ao menor sinal de recorrência do papiloma, mesmo que sem sintomas, estas crianças tinham indicação para novo procedimento cirúrgico. Como as injeções de cidofovir ocorreram em intervalos maiores do que os relatados na literatura, optou-se pelo uso da concentração de 15 mg/mL, respeitando-se a dose máxima de 1 mg/kg de peso do paciente. Todas as injeções de cidofovir foram realizadas por apenas dois cirurgiões. As funções renal, hepática, coagulograma e hemograma foram periodicamente avaliados nestes pacientes, sem nenhuma alteração observada até o momento.

A idade ao diagnóstico da PRRJ foi correlacionada com: 1) a agressividade da doença, de acordo com as Escalas Clínica, Anatômica e Total de Derkay<sup>1</sup> e 2) tendência de recorrência, avaliando-se o tempo de tratamento e o número de cirurgias necessário para controle das lesões. O teste de correlação de Spearman foi usado para calcular estas correlações, que foram consideradas significativas quando  $P < 0,05$

A evolução dos dois grupos de tratamento também foi comparada: o número total de cirurgias realizadas por paciente e o tempo total de tratamento foram estudados em cada grupo. Para uma melhor descrição dos grupos, o intervalo médio entre as cirurgias e o Escore total de Derkay médio em cada cirurgia, exceto a do procedimento ao diagnóstico, também foram comparados. Estes parâmetros foram analisados pelo teste não-paramétrico de Mann-Whitney teste, com nível de significância de  $P < 0,05$ .

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital (processo no. 11227/2008).

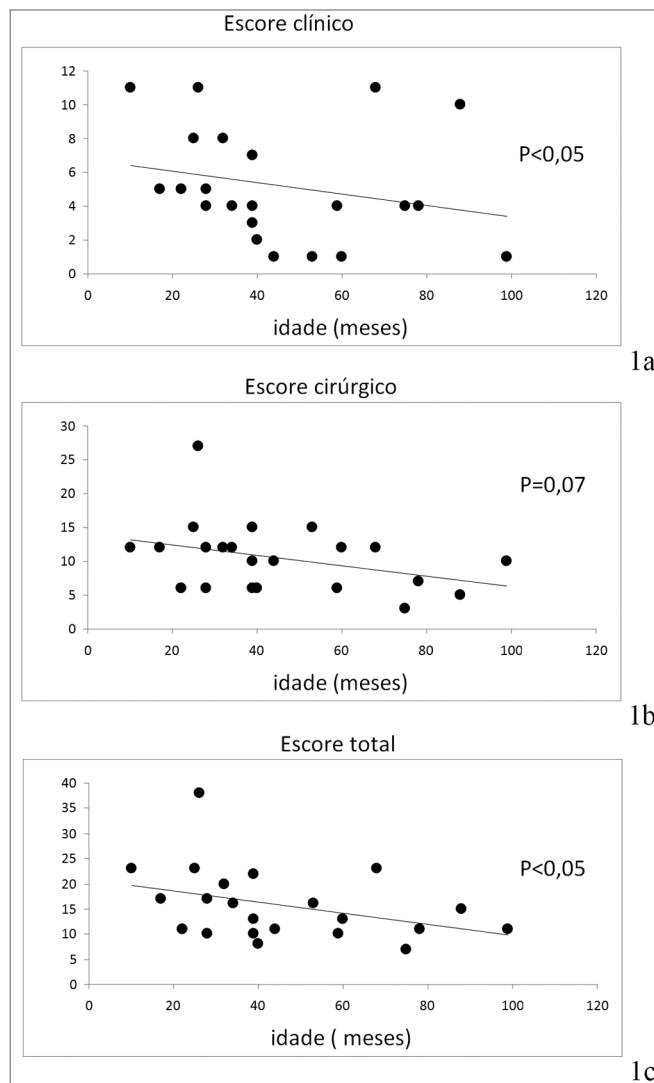
## RESULTADOS

Um total de vinte e dois pacientes, 12 meninas e 10 meninos, foi estudado. A idade ao diagnóstico variou de 10 a 99 meses (média:  $45,59 \pm 23,96$ ). Na avaliação inicial, o Escore Clínico variou de 1 a 11 pontos (média:  $5,18 \pm 3,36$ ). Disfonia foi o sintoma mais comum, e esteve presente em todos os 22 pacientes, sendo de moderada intensidade em 17 deles. Estridor esteve presente em 10 casos, 5 deles de intensidade ao menos moderada.

Os locais mais comumente acometidos foram as pregas vocais (20 dos 22 casos, com acometimento bilateral em 15 deles), seguidas das pregas vestibulares (15 casos, com acometimento bilateral em 10). A comissura anterior e a subglote também foram muito acometidas, mas em menor frequência (respectivamente 11 e 8 casos). O Escore Anatômico médio foi de  $10,5 \pm 5,11$  e o Escore Total médio foi de  $15,68 \pm 7,08$ .

Os escores foram correlacionados com a idade ao diagnóstico, e observamos uma correlação negativa significativa entre a idade e os Escores Clínico e Total (respectivamente,  $r = -0,4413$  e  $r = -0,4349$ ;  $P < 0,05$  para ambos) e tendência à correlação negativa entre idade ao diagnóstico e Escore Anatômico ( $r = -0,3922$ ;  $P = 0,07$ ) (Figura 1). No entanto, não observamos correlação entre idade ao diagnóstico e número de cirurgias ou tempo de tratamento necessário para remissão da doença.

Para a comparação entre os grupos de tratamento, 7 pacientes tiveram que ser excluídos do estudo, 4 por perda de seguimento e 3 por ainda apresentarem lesões ativas no momento da avaliação. Um total de 15 pacientes mantiveram-se nesta fase do estudo, sendo 7 pertencentes ao Grupo 1 (apenas tratamento cirúrgico) e 8 ao Grupo 2



**Figura 1.** correlação entre idade ao diagnóstico e Escore de Derkay: 1a: Escore clínico; 1b: Escore anatômico; 1c: Escore total.

(tratamento cirúrgico seguido de injeção de cidofovir). Os dados dos pacientes remanescentes em cada grupo estão listados na Tabela 1.

O número médio de cirurgias necessário para controlar a doença foi semelhante entre os grupos ( $6,71 \pm 4,71$  no Grupo 1 e  $6,50 \pm 3,96$  no Grupo 2,  $P > 0,05$ ). No entanto, a duração do tratamento até remissão da doença foi significativamente maior no Grupo 1 ( $50,71 \pm 35,16$  meses) que no Grupo 2 ( $20 \pm 15,97$  meses) ( $P < 0,05$ ). Esta diferença se deu porque no Grupo 2 o intervalo entre as cirurgias foi significativamente menor ( $3,42 \pm 1,65$  meses) do que no Grupo 1 ( $11,62 \pm 10,96$  meses) ( $P < 0,05$ ), assim como o Escore Total médio durante as cirurgias por recorrência ( $5,42 \pm 2,30$  no Grupo 2 vs.  $13,22 \pm 3,75$  no Grupo 1;  $P < 0,001$ ).

**Tabela 1.** Comparação entre os grupos tratados, sendo Grupo 1 o grupo controle e Grupo 2 o grupo tratado com cidofovir. Comparação estatística realizada com o teste não-paramétrico de Mann-Whitney.

	Grupo 1		Grupo 2		P
	Média	DP	Média	DP	
Número de cirurgias	6.71	4.71	6.50	3.96	> 0.9999
Tempo de tratamento	50.71	35.16	20.00	15.97	0.0440
Intervalo entre cirurgias	11.62	10.96	3.42	1.65	0.0289
Escore Total médio	13.22	3.75	5.42	2.30	0.0006

## DISCUSSÃO

PRRJ geralmente é diagnosticada antes dos 5 anos de idade, com distribuição igualitária entre os sexos nesta faixa etária<sup>4</sup>. Os resultados do presente estudo estão de acordo com os da literatura, e observamos idade média ao diagnóstico de 45 meses e distribuição semelhante entre os sexos.

O papiloma foi predominantemente localizado nas pregas vocais, seguidas das pregas vestibulares e extensão subglótica. Como consequência, o sintoma mais prevalente ao diagnóstico foi a disфонia, seguido do estridor. Cinco destas crianças necessitaram de traqueostomia durante o período de tratamento, 3 delas pertencentes ao grupo com cidofovir e 2 ao grupo controle. Todas as crianças foram decanuladas com sucesso após controle da doença.

Não foi observada extensão do papiloma para a traquéia ou além do trato respiratório entre as crianças incluídas neste estudo. Este fato se dá devido ao critério de inclusão adotado durante este estudo retrospectivo, uma vez que foram avaliadas apenas crianças que tiveram remissão da doença por um período mínimo de seis meses (considerado sucesso terapêutico). Este critério, apesar de importante para comparar os protocolos de tratamento, obviamente levou a um viés, onde todas as crianças com maior extensão da doença (e consequentemente pior prognóstico) foram excluídas.

Foi observado que quanto menor a idade do paciente, mais agressiva é a PRRJ, tendo-se em conta os sintomas respiratórios e a extensão da doença. Esta observação vai de acordo com a literatura<sup>1</sup>. No entanto, a maior extensão da doença não necessariamente se relacionou à maior dificuldade de remissão da doença, uma vez que não houve correlação significativa entre idade ou extensão da doença com a duração do tratamento.

Para ambos os grupos estudados, a técnica cirúrgica foi muito semelhante, tendo sido utilizadas apenas microtesouras ou pinças cortantes. Não foram utilizados laser ou

microdebridador em nenhum dos pacientes aqui estudados; houve, no entanto, diferença em relação à indicação da cirurgia quando diante de uma recorrência: o grupo tratado com cidofovir teve indicação cirúrgica quando da menor lesão visualizada à endoscopia, enquanto que o grupo controle era submetido a novo procedimento apenas quando os pacientes tornavam-se sintomáticos, seja por disфонia ou por dificuldade respiratória. Assim, seria esperado que os pacientes do grupo submetido ao protocolo com cidofovir apresentassem um número maior de cirurgia, com intervalos menores entre cirurgias e lesões mais limitadas a cada procedimento cirúrgico. Realmente, a média de intervalo entre cirurgias e o Escore médio de Derkay observados durante estas cirurgias foram significativamente menores no grupo tratado com cidofovir. No entanto, o número médio de procedimentos necessários para controlar a PRRJ foi bem semelhante entre os grupos. Além disso, o tempo de tratamento até erradicação da PRRJ foi significativamente menor no grupo tratado com cidofovir quando comparado ao grupo controle.

Os resultados deste estudo indicam que as crianças tratadas com cidofovir apresentam um prognóstico melhor que as tratadas apenas com o procedimento cirúrgico, com menor duração de tratamento até erradicação da PRRJ. Estes resultados vão de acordo com os dados de literatura recente<sup>1,3-5</sup>, em especial com um artigo de revisão de Chadda et al.<sup>7</sup>, que sugeriram que cidofovir pode realmente ser uma terapia adjuvante no tratamento da PRRJ.

Até o momento, apenas um estudo randomizado duplo-cego envolvendo o uso de cidofovir para PRRJ foi publicado<sup>8</sup>, mas ele foi realizado com pacientes tanto da população adulta como pediátrica. Além disso, por determinação do FDA, a dose inicialmente usada no estudo acima foi de apenas 0,75 mg/mL para adultos e 0,3 mg/mL para crianças, muito diferente das doses rotineiramente citadas em literatura. Nestas condições, os autores não detectaram qualquer diferença entre o grupo tratado com cidofovir do controle.

O protocolo apresentado no atual estudo difere dos citados em literatura no sentido em que, por problemas logísticos, não conseguimos realizar cirurgias a cada duas semanas em todos os pacientes submetidos ao protocolo de cidofovir. Esta logística nos obrigou a realizar avaliações periódicas, e as cirurgias foram indicadas diante das alterações de endoscopia laríngea. Isto, no entanto, tornou o presente grupo de estudo mais semelhante ao grupo controle e permitiu uma comparação mais real de algumas variáveis, que não poderiam ter sido avaliadas se tivéssemos aplicado os protocolos preconizados pela maioria dos autores.

Não é possível afirmar na totalidade que o melhor resultado do Grupo 2 tenha sido devido ao uso do cidofovir, uma vez que este grupo não foi pareado ao controle em termos de intervalo de tratamento ou da indicação de

---

cirurgia diante das recorrências; tampouco o estudo foi randomizado ou duplo-cego. No entanto, os resultados apresentados no presente estudo indicam que, dentre as crianças com PRRJ que tiveram uma evolução satisfatória, o cidofovir agiu como um importante co-fator adjuvante ao tratamento cirúrgico tradicional, reduzindo o tempo de tratamento necessário para se obter remissão da doença.

---

### CONCLUSÕES

---

Podemos concluir que:

- PRRJ é mais agressiva em termos de sintomas e extensão da doença quanto mais jovem a criança ao diagnóstico.

- Pacientes tratados com cidofovir apresentam um tempo de tratamento até erradicação da PRRJ significativamente menor que o grupo submetido apenas ao tratamento cirúrgico.

---

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

1. Derkay CS, Wiatrak B. Recurrent respiratory papillomatosis: a review. *Laryngoscope*. 2008; 118:1236-47.
2. Mandell DL, Arjmand EM, Kay DJ, Casselbrant ML, Rosen CA. Intralesional cidofovir for pediatric recurrent respiratory papillomatosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004; 130:1319-23.
3. Kim KM, Cho NH, Choi HS, Kim YH, Byeon HK, Min HJ, et al. Effect of human papilloma virus expression on clinical course of laryngeal papilloma. *Acta Otolaryngol*. 2008; 128: 1138-44.
4. Gallagher TQ, Derkay CS. Recurrent respiratory papillomatosis: update 2008. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008, 16:536-42.
5. Derkay C. Task Force on Recurrent Respiratory Papillomas: a preliminary report. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995; 121: 1386-91.
6. Stamatakis S, Nikolopoulos TP, Korres S, Felekis D, Tzangaroulakis A, Ferekidis E. Juvenile recurrent respiratory papillomatosis: still a mystery disease with difficult management. *Head Neck*. 2007; 29: 155-62.
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: 863-9.
8. 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(7): 477-83.