

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS - UFAL  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE - ICBS  
GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS - LICENCIATURA

MARVIN MESSIAS DE OLIVEIRA

**PAPILOMAVÍRUS HUMANO E PAPILOMATOSE LARÍNGEA: UMA REVISÃO DE  
LITERATURA**

Maceió  
2024

MARVIN MESSIAS DE OLIVEIRA

PAPILOMAVÍRUS HUMANO E PAPILOMATOSE LARÍNGEA: UMA REVISÃO DE  
LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado  
ao Curso de CIÊNCIAS BIOLÓGICAS da  
Universidade Federal de Alagoas, como  
requisito final para obtenção do título de  
Licenciatura em Ciências Biológicas.

Orientadora: Profa. Dra. GENTILEZA  
SANTOS MARTINS NEIVA.

Maceió  
2024

MARVIN MESSIAS DE OLIVEIRA

Papilomavírus Humano e Papilomatose Laríngea: Uma Revisão de Literatura

Trabalho de Conclusão de Curso submetido à banca examinadora do curso de CIÊNCIAS BIOLÓGICAS da Universidade Federal de Alagoas e aprovada em 21 de outubro de 2024.

Orientador (a): GENTILEZA SANTOS MARTINS NEIVA – Doutora  
Universidade Federal de Alagoas – UFAL

**Banca examinadora:**

Geovana Santos Martins Neiva - Doutora  
Faculdade da Cidade de Maceió / FACIMA

Eurípides Alves da Silva Filho – Doutor  
Universidade Federal de Alagoas / UFAL

**Catálogo na Fonte**  
**Universidade Federal de Alagoas**  
**Biblioteca Central**  
**Divisão de Tratamento Técnico**

Bibliotecário: Marcelino de Carvalho Freitas Neto – CRB-4 – 1767

- O48p Oliveira, Marvin Messias de.  
Papilomavírus humano e papilomatose laríngea : uma revisão de literatura / Marvin Messias de Oliveira. – Maceió, 2024.  
29 f. : il.
- Orientadora: Gentileza Santos Martins Neiva.  
Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso em Ciências Biológicas: licenciatura) – Universidade Federal de Alagoas. Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde. Maceió, 2024.
- Bibliografia: f. 25-29.
1. Papilomatose laríngea - Epidemiologia. 2. Papilomatose laríngea recorrente. 3. Papilomavírus humano. 4. Neoplasias laríngeas. I. Título.

CDU: 616.22-006.52

## RESUMO

**Introdução:** A Papilomatose Laríngea é uma doença benigna rara caracterizada pelo crescimento de múltiplos papilomas no trato respiratório superior. Os principais sintomas englobam rouquidão, tosse crônica, dispneia, disfagia, pneumonia dentre outras infecções recorrentes do trato respiratório superior apresentando um desenvolvimento mais agressivo e intenso em crianças apresentando alta taxa de recidiva. **Objetivo:** Estimar e correlacionar os dados epidemiológicos da Papilomatose Laríngea a fim de promover uma visão mais atualizada de todos os aspectos que envolvem a infecção e desenvolvimento clínico-patológico da doença. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão literária contemplando trabalhos acadêmicos e artigos publicados no período de 2018 a 2023 acerca de Papilomatose Laríngea e Papilomavírus Humano. **Resultados:** O HPV-6 e 11 são os mais prevalentes nos casos benignos e de maior risco de malignização respectivamente, os casos de PLR Infante-Juvenil foram mais prevalentes em relação a PLR- Adulta com uma taxa de recidiva superior a metade dos casos. **Considerações Finais:** Embora se tenha um conhecimento considerável acerca da caracterização clínico-patológica da PL ainda há uma notória carência de amplitude nos dados epidemiológicos e análise sociodemográfica da mesma se fazendo necessário uma maior atuação de pesquisa nesses campos.

**Palavras-chave:** Papilomatose laríngea; Papilomatose laríngea recorrente; Papilomavírus humano; Epidemiologia da papilomatose laríngea; Câncer laríngeo por HPV.

## ABSTRACT

**Introduction:** Laryngeal papillomatosis is a rare benign disease characterized by the growth of multiple papillomas in the upper respiratory tract. The main symptoms include hoarseness, chronic cough, dyspnea, dysphagia, pneumonia among other recurrent infections of the upper respiratory tract presenting a more aggressive and intense development in children with a high rate of recurrence. **Objective:** To estimate and correlate the epidemiological data of Laryngeal papillomatosis in order to promote a broader view of all aspects involving infection and clinical-pathological development of the disease. **Methodology:** This a literary review contemplating academic works and articles published in the period from 2018 to 2023 about Laryngeal Papillomatosis and Human Papillomavirus. **Results:** HPV-6 and 11 are the most prevalent in benign cases and higher risk of malignancy respectively, cases of PLR-Infant-Juvenile were more prevalent in relation to PLR-Adult with a recurrence rate greater then half of the cases. **Final Considerations:** Although there is considerable knowledge about the clinical-pathological characterization of LP, there still a notorious lack of breadth in epidemiological ata and sociodemographic analysis of it, making it necessary a greater research performance in these fields.

Keywords: Laryngeal papillomatosis; Recurrent laryngeal papillomatosis; Human papillomavirus; Epidemiology of laryngeal papillomatosis; HPV laryngeal cancer.

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1	- Artigos Seleccionados.....	19
Quadro 2	- Dados quantitativos coletados.....	22
Quadro 3	- Dados epidemiológicos nas grandes cidades de SP.....	23
Quadro 4	- Descrição sociodemográfica e clínica.....	24

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1	- Mapa do genoma do HPV.....	12
Figura 2	- Fibrolaringoscopia. Papilomas Laríngeos Supraglóticos.....	22

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CEC	Carcinoma Espinocelular
HPV	Papilomavírus Humano
JBP	Jornal Brasileiro de Pneumatologia
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
ICBS	Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
INCA	Instituto Nacional de Câncer
PCR	Reação de Polimerase em Cadeia
PL	Papilomatose Laríngea
PLR	Papilomatose Laríngea Recorrente
UFAL	Universidade Federal de Alagoas

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	10
<b>1.1</b>	<b>Objetivo</b> .....	11
<b>2</b>	<b>FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b> .....	12
<b>2.1</b>	<b>Papilomavírus Humano ( HPV)</b> .....	12
<b>2.1.1</b>	Caracterização epidemiológica da infecção por HPV.....	13
<b>2.1.2</b>	Profilaxia e Tratamento.....	14
<b>2.2</b>	<b>Papilomatose Laríngea Recorrente ( PLR )</b> .....	15
<b>2.2.1</b>	Potencial Oncogênico da PLR.....	15
<b>2.2.2</b>	Dados epidemiológicos da PLR.....	16
<b>3</b>	<b>METODOLOGIA</b> .....	19
<b>4</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	20
<b>4.1</b>	<b>Estudos de Caso Clínico</b> .....	21
<b>4.2</b>	<b>Estudos Epidemiológicos</b> .....	22
<b>4.2.1</b>	HPV associado a Carcinoma Espinocelular ( CEC ) .....	26
<b>5.</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	28
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	29

## 1 INTRODUÇÃO

O Papilomavírus Humano (HPV) é a mais frequente dentre as doenças sexualmente transmissíveis, sendo um vírus democrático pois não tem predileção por sexo, idade ou raça e devido ao seu alto poder de proliferação e taxas de prevalência tornou-se um grande desafio para a saúde pública. Com mais de 200 subtipos catalogados, são divididos conforme a capacidade de desenvolver câncer em de baixo risco e alto risco (STIVAL et al, 2005; LIMAJUNIOR et al, 2011; ZONTA et al, 2012) sendo os mais comuns encontrados o HPV 6, 11, 16 e 18. Classificados como de baixo potencial de risco para indução de câncer, os tipos 6 e 11 estão comumente relacionados com doenças recorrentes como os condilomas genitais e a papilomatose oral e laríngea (QUICK et al., 1980; BURGER et al., 2014). Por outro lado, os subtipos 16 e 18 apresentam maior risco de malignização relacionando-se tanto com as neoplasias laríngeas como o carcinoma de colo uterino e de ânus (KASHIMA et al, 1990).

A Papilomatose de laringe costuma se manifestar de duas formas: a infanto-juvenil e a adulta (DOYLE et al, 1994) sendo a neoplasia benigna que mais frequentemente acomete a laringe infantil acometendo crianças nos primeiros anos de vida, apresentando pico de incidência aos 5 anos, quanto menor a criança pior é o prognóstico e maior o número de recidivas. Dados Epidemiológicos apontados por Venkatesam et al. (2013) e Maunsell et al. (2017) apontam uma taxa de prevalência da Papilomatose de laringe Recorrente (PLR) de 4,3 para 100.000 crianças e 1,8 para 100.000 adultos nos Estados Unidos sendo que a incidência da doença é maior em pacientes de condição socioeconômica baixa. Já na forma adulta, as manifestações clínicas são lesões menos numerosas, focais e menos recidivantes, porém com maior risco oncogênico (DOYLE et al, 1994; SOLDATSKI et al. 2005). O contato sexual é causa majoritária de contaminação, todavia a transmissão vertical não pode ser subestimada. A infecção de recém-nascidos pela passagem por um canal de parto infectado por condiloma e a transmissão hematogênica representam formas de transmissão materno-fetal (SKOCZY'NSKI et al, 2014).

Apesar de ser relativamente rara e benigna, a PLR pode seguir um curso clínico bastante agressivo dada a dificuldade de controle das lesões (BOLTEZAR et al, 2011). O curso clínico da doença é variável, de modo que alguns pacientes apresentam remissão espontânea enquanto outros sofrem com o crescimento agressivo dos papilomas. Tendo isso tudo em vista, é notória a necessidade de mais pesquisas científicas nesse ramo afim de contribuir com o avanço no desenvolvimento de novas farmacoterapias mais eficazes assim

como mais estudos de casos e revisões de literatura que sirvam de base teórica para fomentação disso.

### **1.1 Objetivo**

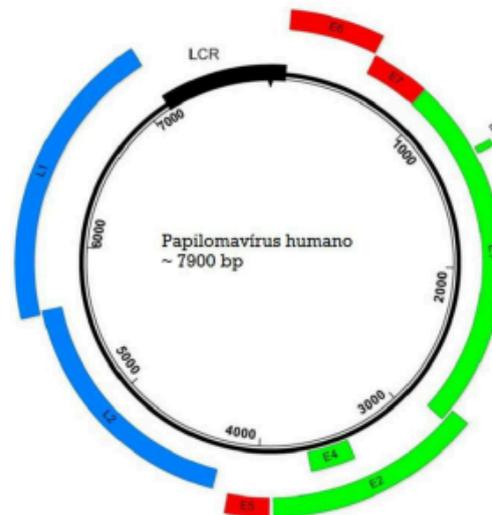
O objetivo desse trabalho é estimar e correlacionar os dados epidemiológicos acerca de papilomatose laríngea a fim de promover uma visão mais atualizada de todos os aspectos que envolvem essa infecção assim como seu desenvolvimento clínico-patológico.

## 2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### 2.1 Papilomavírus Humano (HPV)

O HPV pertence à família *Papillomaviridae* possuindo em seu genoma uma fita dupla de DNA circular de 7900 quilobases de comprimento, 70 capsômeros não envelopados e um arranjo icosaédrico apresentando-se com uma morfologia esférica na microscopia eletrônica (CARDOSO et al, 2014) e possui tropismo por células epiteliais podendo causar infecções na pele e nas mucosas sendo transmitido por contato direto à pele infectada. Como todo vírus precisa de uma célula hospedeira para recombinar seu material genético com o dela, o HPV penetra no epitélio celular através de pequenas abrasões existentes na sua superfície, atingindo e infectando a lâmina basal dos epitélios. O ciclo de vida do HPV está intimamente relacionado ao processo de diferenciação e renovação epitelial. Funcionalmente, o genoma do HPV pode ser dividido em região precoce (E), tardia (L) e de controle (LCR) e são responsáveis por regular a replicação e expressão do ácido nucléico viral. A região precoce (E) codifica as proteínas não estruturais E1, E2, E4, E5, E6 e E7 que estão envolvidas diretamente com as transformações celulares e lesões precursoras ao câncer. Após a maturação, suas partículas virais se espalham pelo epitélio e contaminam outros tecidos. Os genes E6 e E7 induzem a divisão celular e bloqueiam a proteína p53, responsável pelo apoptose das células infectadas (SILVA et al, 2011). Todos os papilomavírus conhecidos codificam essas proteínas (E1, E2 e E4) constituindo o capsídeo viral, enquanto E1 e E2 influenciam o ciclo de replicação e transcrição, a proteína E4 contribui para a eficiência de amplificação do genoma e favorece a expressão de alto nível do vírus (GARBUGLIA, 2014). A região tardia (L) codifica as proteínas estruturais L1 e L2 que foram o capsídeo do vírus, enquanto L1 desempenha um papel na manutenção da integridade estrutural do mesmo a L2 assegura que o genoma viral será conduzido corretamente para o núcleo da célula hospedeira. Essas proteínas são essenciais para os eventos iniciais da infecção como a ligação do vírus a membrana plasmática, entrada e transporte do DNA viral para o núcleo (BRONIARCZYK et al, 2017; GRASSEL et al, 2016).

Figura 1- Mapa do genoma do HPV (GRASSEL et al, 2016).



### 2.1.1 Caracterização epidemiológica da infecção por HPV

Dentre os fatores de riscos associados a infecção por HPV os principais envolvem início precoce da atividade sexual, múltiplos parceiros, tabagismo, uso de anticoncepcionais e nutrição inadequada. Todos estes fatores causam um desequilíbrio no sistema imunológico do indivíduo o que facilita a instalação do HPV (FERREIRA et al, 2017). Além do sexo, a condição socioeconômica também interfere diretamente na taxa de prevalência da infecção visto que, o conhecimento acerca dos métodos de prevenção do HPV é insuficiente nas populações mais carentes que não possuem grau de escolaridade adequado (TAQUARY et al, 2018).

### 2.1.2 Profilaxia e Tratamento

Embora as pesquisas sobre vacinação para o HPV tenham começado em 1980 foi apenas em 2006 que as primeiras vacinas contendo proteínas virais L1 foram produzidas utilizando técnicas de recombinação genética oferecendo proteção contra o HPV do tipo 6, 11, 16 e 18. As vacinas são montadas com partículas morfológicamente semelhantes ao do capsídeo viral, mas não contendo o genoma eliminando assim quaisquer riscos infecciosos ou

oncogênicos uma vez que, estimulam apenas anticorpos específicos (BODA et al. 2018). Todavia essas vacinas não são eficazes na eliminação de infecções preexistentes uma vez que os antígenos-alvo (proteína L1) não são expressos em células epiteliais basais infectadas excluindo assim uma boa parte da população que já foi exposta ao vírus (CHABEDA et al., 2018). Por conseguinte, a população-alvo dos programas de vacinação até os dias atuais são adolescentes que ainda não iniciaram sua vida sexual. (APTER et al., 2015).

Não existe ainda uma cura definitiva para a infecção por HPV, porém existem tratamentos aprovadas como a exérese cirúrgica, crioterapia, terapia a laser de CO<sup>2</sup> e estimulantes do sistema imunológico como o ácido tricloroacético e podofilotoxina que embora não eliminem completamente o DNA viral reduzem a até 40% a chance de recidiva da infecção (TOOTS et al., 2017). Considerando que, os tratamentos convencionais são capazes apenas de melhorar a condição clínica do paciente e não eliminar o vírus completamente se faz necessário o uso de farmacoterapias adjuvantes, que atuam sobre diferentes mecanismos, a fim de evitar ou reduzir o número das intervenções cirúrgicas (PONTES et al. 2009) sendo notório que a escassez de pesquisas científicas nesse ramo dificulta o desenvolvimento dessas terapias que apesar de haver um número considerável de opções como interferon, aciclovir, carbinol-3-indol e ribavarina (GOON et al. 2008; JAMES, 2010; TASCA; CLARKE, 2006) têm sido abandonadas por não mostrarem níveis satisfatórios de eficácia ou por apresentar elevado grau de toxicidade com o aparecimento de efeitos colaterais nos pacientes.

## **2.2. Papilomatose Laríngea Recorrente (PLR)**

A PLR é uma doença benigna rara caracterizada pelo crescimento de múltiplos papilomas no trato respiratório superior (região nasofaríngea do palato mole, zona intermediária da superfície laríngea da epiglote, margem superior e inferior do ventrículo, e pregas vocais) (PONTES et al, 2009; BERNARD et al, 2012) ocorrendo preferencialmente na transição entre o epitélio ciliar e o escamoso (junção escamociliar). As lesões são do tipo exofítica e proliferativa, constituídas por tecido conjuntivo recoberto por tecido epitelial e ficam aderidas a mucosa das vias aéreas (CARIFI et al, 2015). Uma vez que os papilomas se desenvolvem nessas vias, os principais sintomas englobam rouquidão, tosse crônica, dispneia, disfagia, pneumonia dentre outras infecções recorrentes do trato respiratório superior apresentando um desenvolvimento mais agressivo e intenso em crianças (Papilomatose Laríngea Infanto-Juvenil) (CARIFI et al, 2015). A maior parte das infecções ocorrem por

transmissão vertical durante o parto da criança ou até mesmo durante a gestação (transmissão hematogênica), quando o indivíduo é adulto normalmente a contaminação ocorre por via sexual, porém há casos em que a infecção ocorreu durante o parto, mas só se manifestou quando houve uma deficiência do sistema imunológico do paciente (BOLTEZAR et al, 2011). As infecções por HPV são frequentemente assintomáticas devido a expressão das proteínas virais E6 e E7 que inativam o fator regulador do interferon conferindo resistência e longos períodos assintomáticos (FUSCONI et al, 2014) fazendo com que os pacientes não tenham consciência de seu diagnóstico até que o grau de infecção atinja níveis críticos.

### **2.2.1. Potencial Oncogênico da PLR**

O Câncer é referência a um grupo de doenças que, similarmente possuem em comum uma característica de descontrolado e desordenado crescimento celular com capacidade infiltrativa de tecido e órgãos além da possibilidade de metástase, com etiologia desconhecida, o desenvolvimento de várias formas comuns de câncer é resultado da interação de fatores endógenos e ambientais com alterações nos genes que atuam na regulação do crescimento, desenvolvimento e proliferação celular determinando assim a formação de tumores malignos. Segundo o Instituto Nacional do Câncer, INCA, o câncer de laringe ocorre predominantemente em homens acima de 40 anos sendo um dos mais comuns que acometem a região de cabeça e pescoço representando cerca de 25% dos tumores malignos que acometem essa área e 1,2% de todas as doenças malignas sendo o tipo histológico mais comum encontrado o carcinoma espinocelular. Embora os fatores de risco mais predominantes no desenvolvimento desses tumores sejam o tabagismo e o etilismo, estudos recentes demonstram que o papilomavírus humano tem um papel bastante significativo na etiologia do carcinoma espinocelular da laringe compreendendo cerca de 20% a 30% das metanálises (GAMA et al., 2016). A literatura científica sugere que a positividade para HPV é muito mais comum em cânceres da orofaringe do que na laringe, mas esse papel não deve ser subestimado.

O Câncer de Laringe segundo Beasley e Gullance (2003) compreende mais de 3% de todos os tumores malignos e foi determinado como o sexto tipo de câncer mais comum em todo o mundo sendo relatado aproximadamente 151 000 novos diagnósticos e 90 000 mortes por ano (JEMAL et al., 2009). O tipo de HPV mais comum encontrado nos cânceres de laringe é o tipo 16 seguido do HPV 18 e seu processo infeccioso pode ter uma cooperação com agentes carcinogênicos como tabagismo e álcool, sendo ele o agente etiológico de alguns

carcinomas de células escamosas na região de cabeça e pescoço. Villagómez e colaboradores (2016) em sua pesquisa apontam um aumento na incidência de carcinoma espinocelular relacionado ao HPV e os principais tipos foram o HPV 16 e 18 para carcinoma de cavidade oral e orofaringe e o 6 e 11 para carcinoma de laringe nos últimos 15 anos. Por conseguinte, o HPV juntamente com fatores carcinogênicos bem estabelecidos para o desenvolvimento de neoplasias como o tabagismo e o etilismo tem se consolidado como um fator de risco extremo para o aparecimento de carcinomas de cabeça e pescoço (CHEN et al, 2006). Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA, 2021) os tipos 16 e 18 do HPV causam aproximadamente 70% de todos os cânceres de colo do útero e cerca de 90% de outros tipos de câncer relacionados ao HPV. Algumas lesões como leucoplasia verrucosa, cândida, líquen plano e carcinoma epidermóide também vem sendo associadas com o HPV sendo os genótipos 6, 11, 16, 18 e 19 os mais comuns, principalmente os genótipos 16 e 18 (TESTI et al., 2015). Os revestimentos mucosos, como da laringe, por exemplo, estão expostos a vários carcinogênicos nutricionais e ambientais, determinantes de lesões tumorais decorrentes de efeitos da infecção pelo HPV e mutagênese (VILIERIS et al, 1985; SCULLY, 2002). A sua colonização se deve provavelmente, devido a justa posição entre o epitélio escamoso estratificado e o tecido linfático semelhante ao do trato genital onde há invaginações de criptas que promovem ampla superfície epitelial e mucosa não queratinizada facilitando o acesso viral as células basais (EL-MOFTY, LU, 2003; KREIMER, 2005; HECK 2010). Dogantemur et al. (2020) publicaram no Jornal Brasileiro de Otorrinolaringologia um estudo retrospectivo com uma amostragem de 90 pacientes cujo resultados apontam uma maior predileção viral pelas áreas supraglóticas além de uma superexpressão da proteína p16 em células cervicais displásicas o que através de métodos imuno-histoquímicos pode ser um importante indicador prognóstico da infecção pelo HPV.

### **2.2.2. Dados Epidemiológicos da PLR**

A PLR é uma doença rara, poucos estudos avaliam sua prevalência e esses estudos estão concentrados principalmente em países desenvolvidos como os Estados Unidos, Canadá e Dinamarca (LINDEBERG; ELBROND, 1990; DERKAY, 1995; ARMSTRONG et al, 2000; REEVES et al, 2003; CAMPISI et al, 2010) cujo dados apontam taxas de incidência que oscilam entre 0,20 a 1,20 para cada 100.000 habitantes (CAMPISI et. al, 2010 ; LARSON; DERKAY, 2010). Nos Estados Unidos, a literatura internacional também aponta uma estimativa de incidência de 43 por 1 000 000 entre crianças com menos de 14 anos

(DERKAY et al, 1995). Em outro estudo, Armstrong et. Al (2000) apontam índices de incidência e prevalência, respectivamente, para as cidades de Atlanta de 11,1 e 25,9 por 1 000 000 habitantes e Seattle de 3,6 e 16,9 para 1 000 000 habitantes e mais tarde, Marisco et al ( 2014 ) através de um estudo retrospectivo de coorte longitudinal utilizando grandes bancos de seguradoras privadas e públicas de uma população de 0 a 17 anos, estimou uma taxa de incidência e prevalência, respectivamente, de 5,1 ( privada ) e 10,3 ( público ) e de 14,5 ( privada ) e 29,3 ( publico ) por 1 000 000. Já no Canadá os índices apresentam-se inferiores, Campisi et al. (2010) através de uma pesquisa populacional abrangendo jovens e crianças de 0 a 17 anos constatou uma taxa de incidência e prevalência, respectivamente, de 2,4 e 11,11 por 1 000 000. Com base nisso podemos deduzir que, as taxas de incidência e prevalência da PLR são bastante variáveis dependendo de uma gama de fatores como localização geográfica, início da patologia e sobretudo a condição socioeconômica.

Embora não exista nenhum estudo de larga escala que avalie a incidência e prevalência da PLR no Brasil como um todo, pode ser encontrado na literatura científica estudos de coorte com pequenas amostras avaliando esses dados epidemiológicos em alguns estados brasileiros como o Maranhão (DINIZ, 2019) e São Paulo (MERCURI, 2019; XIMENES et al, 2003; MATOS et al, 2013). No estado de São Paulo, Mercuri (2019) estimou a taxa de incidência e prevalência no estado de São Paulo, respectivamente, em 1,92 e 3,6 (por 1 000 000) concluindo que as taxas são inferiores aos dados apresentados na literatura internacional ao menos na grande capital (1,53 e 2,82), já que nas outras cidades as taxas foram muito semelhantes as internacionais (em média 15,6 e 36,4). Já no estado do Maranhão, Diniz (2019) se propôs a coletar e analisar dados sociodemográficos e clínicos observando que a maioria dos pacientes da amostragem eram do sexo feminino (54,55 %) e quase todos apresentaram disfonia (90,91%), mais da metade apresentou dispneia (63,64%) e poucos relataram sofrer de disfagia (27,27%) sendo a PRL juvenil a mais frequente (63,63% dos casos) com uma taxa de recidiva de 63,64% dos papilomas além de alta prevalência do HPV – 6 (90,91% dos casos. Todos esses dados epidemiológicos, principalmente os inerentes a ocorrência da PRL infanto-juvenil, sintomatologia clínica e genotipagem corroboram com a literatura científica nacional e internacional. Outros estudos realizados no Brasil nos anos anteriores a 2019 mostraram um alinhamento estatístico com os observados , Ximenes e colaboradores (2003 ) observaram uma taxa de recidiva de 66% na forma infanto-juvenil e 56,5% na forma adulta, já Matos e colaboradores (2013) observaram uma alta taxa de prevalência do HPV 6 ( 72% ) sobre o tipo 11 ( 28% ) cujo resultados se alinham quase que perfeitamente com o estudo feito por Eftekhaar e colaboradores ( 2017 ) no Irã observando

uma prevalência do HPV 6 de 75% dos casos sobre o tipo 11 ( 16,7 ) demais estudos internacionais ratificam essa prevalência, um estudo sueco feito por Tjon e colaboradores (2015) observaram uma taxa de 76% para o HPV 6 e 24% para HPV 11.

### **3 METODOLOGIA**

Este trabalho foi uma revisão de literatura onde foram selecionados trabalhos acadêmicos e artigos publicados das fontes: PubMed, SciELO e Repositórios de Universidades Nacionais. A pesquisa dos trabalhos foi otimizada utilizando descritores: Papilomatose Laríngea, Papilomatose laríngea recorrente, Epidemiologia da papilomatose laríngea, Papilomavírus Humano e Câncer Laríngeo por HPV tendo como critério de inclusão o período de publicação estabelecido para coleta (2018 – 2023). Um total de 73 artigos foram inicialmente identificados pelos mecanismos de busca e posteriormente, através da leitura dos resumos 67 foram excluídos por não relacionarem diretamente a presença do HPV á lesões nas regiões de cabeça e pescoço em seres humanos restando um total de 6 artigos.

#### 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Através da análise qualitativa dos trabalhos selecionados, podemos categorizá-los em 3 subseções: os trabalhos que referenciam casos clínicos isolados, os que trazem dados epidemiológicos e os que estudam a caracterização clínico-patológica da doença conforme listado no quadro 1.

Quadro 1 - Artigos Selecionados.

<b>Autor</b>	<b>Tema</b>	<b>Tipo</b>	<b>Método</b>
MERCURI, Gustavo (2019)	Incidência e Prevalência da Papilomatose laríngea em SP.	Tese de Mestrado	Estudo populacional de larga escala, multicêntrico e retrospectivo utilizando questionário do tipo quantitativo para coleta dos dados.
DINIZ, Iagho (2019)	Papilomatose respiratória: análise sociodemográfica e clínica em pacientes de São Luís, Maranhão	Trabalho de Conclusão de Curso	Estudo transversal, prospectivo, utilizando amostras frescas de lesões papilomatosas da laringe, questionário qualitativo aplicado e laudos histopatológicos.
BRITO, Danielle (2019)	Estudo Prospectivo e genotipagem do HPV em pacientes com Papilomatose Laríngea e nasal - São Luís, Maranhão.	Tese de Mestrado	Estudo transversal, prospectivo, utilizando amostras frescas de lesões papilomatosas de laringe e cavidade nasal; questionário qualitativo aplicado e laudos histopatológicos.
PERRONE M, et al. (2020)	Papilomatose respiratoria: um reto diagnóstico y terapéutico. A propósito de um caso.	Estudo de Caso Clínico	Relato de Caso Isolado ( pediátrico )
DOGANTEMUR S, et al. (2020)	Assessment of HPV 16, HPV 18, p16 expression in advanced stage laryngeal cancer patients and prognostic significance.	Artigo Publicado (Estudo Retrospectivo)	Estudo retrospectivo, longitudinal, unicêntrico, utilizando amostras de mucosa da laringe submetidos a estudo policlonal.
PINHEIRO, Juliana (2022)	Prevalência da papilomatose laríngea no serviço de	Trabalho de Conclusão de Curso	Estudo populacional descritivo, unicêntrico e retrospectivo realizado

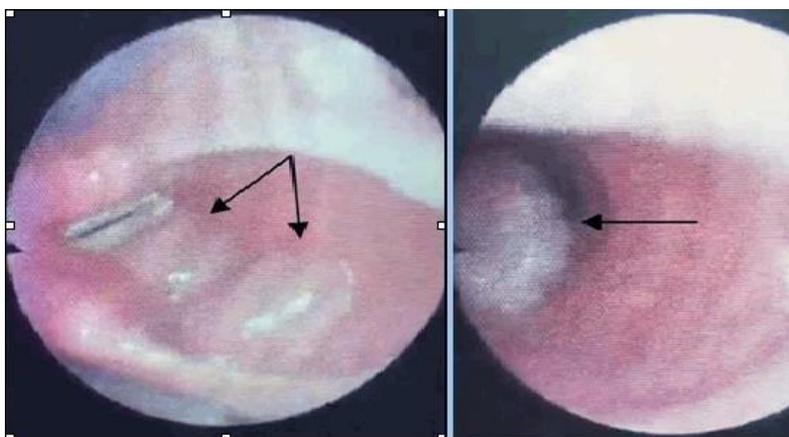
	otorrinolaringologia do Hospital Universitário Getúlio Vargas.		através de análise de prontuários.
--	--	--	------------------------------------

#### 4.1 Estudos de Caso Clínico

Tratando-se de Papilomatose Laríngea, os casos clínicos isolados sempre foram os mais presentes na literatura científica isso também pode ser observado no escopo desta revisão. Os casos clínicos isolados apesar das limitações em fornecer dados estatísticos conclusivos tem seu valor na exploração detalhada de fenômenos clínicos raros e/ou não bem compreendidos pela comunidade científica sendo de grande valia na orientação da prática clínica e fomentação da pesquisa. No relato de caso de PERRONE M, et al (2020) nos é apresentado um caso clínico raro em pediatria de Papilomatose Laríngea Recorrente com disseminação traqueobrônquica. O paciente era uma criança de 6 anos que foi internada após apresentar por 2 meses diversos sintomas respiratórios agudos com redução da capacidade respiratória e sono funcional o que gerou um quadro de hipercapnia grave exigindo assim, assistência de ventilação mecânica. Após a melhora da função respiratória foi submetido a um exame de fibrolaringoscopia pois, os sintomas agudos e a hipercapnia persistiram, detectando lesão supraglótica e traqueal com características de papiloma conforme Figura 2. Após a exérese cirúrgica e um mês de acompanhamento com tratamento intralesional e terapia adjuvante o quadro do paciente foi revertido as condições normais.

A literatura sugere que, a prevalência desse tipo de infecção é estimada em 4 casos para cada 100.000 crianças e seu curso clínico é agressivo e de difícil diagnóstico. A papilomatose laríngea por si só já é rara e sua disseminação para o parênquima pulmonar compreende menos de 1% dos casos e destes, uma transformação maligna para carcinoma espinocelular acontece em 3% a 7% nos adultos (LALL et al. 2016; KATZ et al. 2005; FORTES HR, et al. 2017). Embora não haja cura a exérese cirúrgica continua sendo a melhor opção afim de evitar sinequia das vias aéreas e manter a qualidade da fonação (FORTES et al., 2017; RODRÍGUEZ et al. 2018). Através de testes imuno-histoquímicos foi detectada a presença do HPV 11 justificando o curso prognóstico agressivo e com disseminação considerando que, segundo a literatura científica o HPV 11 nos casos de PRL está mais frequentemente relacionado a um curso clínico mais agressivo com disseminação pulmonar e malignização (FORTES et al, 2017; MARCHIORI, ZANETTI, 2008).

Figura 2 – Fibrolaringoscopia. A esquerda, as setas indicam os Papilomas Laríngeos Supraglóticos. A direita, a seta indica o Papiloma Traqueal (PERRONE et al., 2020)



#### 4.2 Estudos Epidemiológicos

Se tratando de infecção por papilomavírus humano, a infecção das áreas genitais e região cervical sendo benignas ou malignas destacam-se em sua prevalência, incidência e mortalidade por todo o mundo em relação as infecções das vias respiratórias. Segundo o INCA (2021), o HPV é causador de 95% dos casos de câncer cervical sendo o 2º mais frequente na população feminina e a 4º maior causa de morte de mulheres vítimas de câncer no país o que desperta maior interesse por parte da comunidade científica em desenvolver pesquisas nesse ramo afim de desenvolver e melhorar contramedidas profiláticas e terapêuticas em caráter maior de urgência. É em detrimento disto que, principalmente nos países menos desenvolvidos, a uma carência de estudos epidemiológicos que mensurem a prevalência e incidência da PL nessas localidades como é o caso do Brasil, todavia, de 2018 á 2022 destaca-se alguns trabalhos acadêmicos que mensuram esses dados em determinados estados desse país (MERCURI, 2019; BRITO, 2019; DINIZ, 2019; PINHEIRO, 2022).

O estudo de Mercuri (2019) teve como principal objetivo estimar a incidência e prevalência da Papilomatose Laríngea no território do Estado de São Paulo, para isto, foi realizado um estudo populacional objetivando registrar todos os casos com diagnóstico positivo para PL considerando os principais centros de diagnóstico desta enfermidade no estado. Foram mapeados e selecionados 35 serviços de residência e especialização em otorrinolaringologia e um questionário voltado para a pesquisa foi enviado. Os itens avaliados

no questionário foram em suma dados numéricos que contemplavam: Número total de Casos Atendidos (novos e antigos) com PRL em 2017, Número de casos novos diagnosticados com PRL em 2017, gênero, faixa etária e vacinação (número de casos que receberam a vacina). O questionário foi respondido voluntariamente por 20 dos 35 serviços (57%) conforme o Quadro 2.

Quadro 2 – Dados quantitativos coletados dos questionários (MERCURI, 2019)

Serviços de ORL do Estado de SP	Casos Totais (n)	Casos Novos (n)	Sexo		Idade		Vacinação contra o HPV
			Masculino	Feminino	<20	>20	
UNISA	3	0	2	1	0	3	1
CHOV	2	2	2	0	2	0	0
IAMSPE	4	4	4	0	0	4	-----
FMJ	3	3	2	1	2	1	0
HCFMUSP	24	13	10	14	-----	-----	-----
PUC CAMPINAS	5	1	3	2	3	2	2
FMB	9	4	3	6	2	7	9
FAMERP	10	4	3	7	4	6	1
HCFMRP-USP	23	10	18	5	4	19	0
PUC SP	5	2	-----	-----	-----	-----	0
FAMEMA	3	2	2	1	-----	-----	-----
ISCML	0	0	0	0	0	0	0
BOS	12	3	8	4	1	11	2
HRAC-USP BAURU	5	3	3	2	2	3	1
UNOESTE	3	3	2	1	1	2	0
HEV	2	1	-----	-----	-----	-----	-----
HUSF	2	2	0	2	1	1	1
ISCMSJRP	12	3	7	5	2	10	-----
HCV	4	0	3	1	0	4	4
<b>TOTAL</b>	<b>159</b>	<b>84</b>	<b>90</b>	<b>62</b>	<b>34</b>	<b>91</b>	<b>21</b>

Com base na análise dos dados coletados pode-se concluir que, no ano de 2017 a incidência e prevalência da PL no estado de São Paulo corresponde a uma média de 1,92 casos novos por milhão de habitantes e 3,60 casos por milhão de habitantes, o sexo masculino possui uma taxa de prevalência maior que o feminino assim como a PRL Juvenil se mostrou mais prevalente (<20 anos). Os dados não são plenamente conclusivos pois há lacunas nas informações obtidas e apenas 57% dos serviços de saúde responderam os questionários.

Concomitantemente, a análise sociodemográfica contemplou apenas 5 das grandes cidades do estado junto da capital conforme o Quadro 3.

Quadro 3 – Dados epidemiológicos nas grandes cidades de SP, cálculos baseados no contingente populacional referente ao ano de 2007. (MERCURI, 2019)

<b>Grandes Cidades</b>	<b>População</b>	<b>Prevalência</b>	<b>Incidência</b>
Campinas	1,150.753	33,89	23,46
Ribeirão Preto	661.997	34,74	15,10
São José do Rio Preto	437.273	50,31	16,0
São Paulo	11.696.088	2,82	1,53
Sorocaba	637.436	26,66	7,84

Além das taxas de prevalência e incidência, dados epidemiológicos também são de suma importância ao mensurar e descrever características sociodemográficas e clínicas afim de conferir mais assertividade no diagnóstico, prognóstico, profilaxia e tratamento principalmente se tratando da infecção pelo HPV em pacientes com PLR Juvenil que por ser de condição rara costumeiramente é descartada pelos médicos em diagnósticos diferenciais de estridor em crianças sendo comumente confundida com outras doenças mais comuns ( asma, laringite e nódulos vocais por exemplo ). Diniz (2019) em seu estudo objetivou avaliar essas características sociodemográficas e clínicas do HPV em pacientes com PL atendidos no Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (HUUFMA) em um período de 6 anos (2013 a 2019) totalizando 11 pacientes devidamente diagnosticados. Esses pacientes identificados tiveram seus dados clínicos e sociodemográficos coletados por meio de revisão dos prontuários médicos e questionário do tipo qualitativo e a caracterização histopatológica das lesões foi obtida através dos laudos histopatológicos. Os resultados do estudo podem ser vistos no Quadro 4.

Quadro 4 - Descrição sociodemográfica e clínica das 11 amostras dos pacientes contemplados no estudo (DINIZ, 2019).

<b>Idade média:</b> 12,63		<b>PRL- Juvenil</b> ( 7 – 63,63 %)	<b>PRL- Adulta</b> ( 4 –36,36%)	<b>Diferença estatística</b>
<b>Nº Total :</b> 11				
<b>Sexo</b>	Masculino 6 (54.55%)	2 ( 29%)	3 ( 75%)	0,24
	Feminino 5 (45,45%)	5( 71%)	1 ( 25%)	
<b>Cor</b>	Parda 10 (90,91%)	6 (86%)	4 ( 100%)	1,00
	Branca 1 (9,09%)	1 ( 14%)	0	
<b>Parto</b>	Normal 9 (81,82%)	7	2	0,30
	Cesárea 1 (9,09%)	0	1	

<b>Recorrência</b>	Sim 7 (63,64%)	6 ( 86%)	2 ( 50%)	0,36
	Não 4 (36,36%)	1 (14%)	2 ( 50%)	
<b>Dispneia</b>	Sim 7 (63,64%)	6 ( 86%)	1 ( 25%)	0,08
	Não 4 (36,36%)	1( 14%)	3 ( 75%)	
<b>Disfagia</b>	Sim 3 ( 27,27 %)	3 ( 43%)	0	0,23
	Não 8 ( 72,73%)	4 ( 57%)	4 ( 100%)	
<b>Disfonia</b>	Sim 10 ( 90,91 %)	7 ( 100%)	3 ( 75%)	0,36
	Não 1 ( 9,09%)	0	1 ( 25%)	
<b>Tipo de HPV</b>	Baixo risco – HPV6 10 ( 90,91%)	7 ( 100%)	3 ( 75%)	
	Alto risco – HPV18 1 ( 9,09 %)	0	1 ( 25%)	
<b>Traqueostomi a</b>	Sim 2 ( 18,18 %)	2 ( 29%)	0	0,49
	Não 9 ( 81,82 %)	5 ( 71%)	4 ( 100%)	

O Maranhão, segundo o IBGE (2010), é o segundo estado com o menor IDH (Índice de Desenvolvimento Humano) no Brasil estando sujeito a maiores índices de doenças que se valem da educação e condição socioeconômica como o caso das infecções por HPV. Nesse intuito, considerando que a maioria dos trabalhos desse tipo estão limitados a região sudeste e centro-oeste do país, o trabalho de DINIZ (2019) destaca-se como pioneiro a analisar o caso da PLR nessa magnitude em uma população da região nordeste brasileira.

#### 4.2.1 HPV associado a Carcinoma Espinocelular (CEC)

Embora não seja comum haver correlação de infecção por HPV e carcinoma espinocelular na região de cabeça e pescoço pode ser encontrado na literatura científica uma quantidade significativa de trabalhos que confirmam um papel limitado do Papilomavírus na carcinogênese da laringe. Dogantemur e colaboradores (2020) publicaram no Jornal Brasileiro de Otorrinolaringologia um trabalho objetivando avaliar a expressão do HPV 16 e 18 assim como a p16 em pacientes com carcinoma da laringe assim como sua associação com outras variáveis como idade, sexo, tabagismo, etilismo, local da tumoração, metástase e taxa de recidiva do câncer. Para isso, foram coletadas amostras da mucosa laringea de 90 pacientes recém-diagnosticados com carcinoma espinocelular da laringe em estágio avançado no Departamento de Otorrinolaringologia da Cukurova University School of Medicine (Adana, Turquia) além de 10 amostras saudáveis de mucosa da laringe que serviram de controle-positivo. A p16 é um imunomarcador para células cervicais extremamente confiável para a detecção precoce de atipias celulares expressando-se de forma intensa e difusamente

identificada em tumores associados a infecção do HPV. Os tecidos de biópsia foram processados com o método de coloração imuno-histoquímica para p16 e avaliação geral e genotipagem do HPV foi realizada através de PCR. A positividade com anticorpo policlonal do HPV 16 e 18 nas amostras (apenas 11 dos 90 casos – 12,2%) juntamente com a expressão da proteína 16 (apenas 20% dos casos) assim como sua atuação concomitante (apenas 6 dos 90 casos – 6,6%) não denotaram correlação estatisticamente significativa com os demais fatores de risco etiológicos (etilismo e tabagismo) que se mostraram mais expressivos.

Por conseguinte, é presumível que, o tabagismo e o consumo de álcool são os fatores de riscos fundamentais para a etiologia do carcinoma espinocelular de laringe sendo o HPV um fator de risco que independe disso. As demais metanálises encontradas na literatura científica sugerem que embora haja uma grande oscilação da influência do HPV e p16 na etiologia do CEC na laringe em comparativo com o consumo de álcool e tabaco este último é mais prevalente além de ratificar a não correlação entre os dois fatores (LI et al., 2013; DYANNAI et al., 2010; NDIAYE et al., 2015). Tanto o estudo de Dogantemur et al. (2020) como os demais, evidenciam a associação do HPV e CEC de forma mais predominante na área supraglótica da laringe além da superexpressão da proteína p16 nesses casos. Assim como o HPV, a p16 não possui relação estatística significativa com média de idade, diferenciação tumoral, tabagismo, metástase ou etilismo se mostrando um indicador importante apenas no diagnóstico de infecções por HPV (XU, LIU et al. 2014). Através da análise qualitativa dos trabalhos aqui referenciados podemos mensurar de forma minimamente significativa mais dados epidemiológicos sobre a papilomatose laríngea. Sendo estes:

- O HPV 6 apresenta a maior taxa de prevalência nos casos de Papilomatose Laríngea;
- A disfonia é o sintoma mais comum presente nos casos de Papilomatose Laríngea;
- O HPV 11 apresenta o maior risco oncogênico entre os genótipos mais comuns na laringe principalmente na região supraglótica;
- Há maior prevalência do sexo masculino nos casos de Papilomatose Laríngea;
- A PRL Juvenil é a forma de acometimento da doença mais prevalente;
- A Papilomatose Laríngea apresenta recidiva em mais da metade dos casos;

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A maioria dos trabalhos desenvolvendo o tema Papilomatose Laríngea na literatura internacional e principalmente na literatura nacional não contemplam grandes escalas de atuação e muitas localidades ainda permanecem sem estudo o que compromete a obtenção de dados mais conclusivos acerca da doença assim como suas variantes e curso prognóstico. Embora se tenha um conhecimento considerável acerca da caracterização clínico-patológica da Papilomatose Laríngea ainda há uma notória carência de amplitude nos dados epidemiológicos e análise sociodemográfica se fazendo necessário uma maior atuação de pesquisa nesses campos. É notório a relação entre a condição socioeconômica de um país com esse nível de carência visto que, mesmo com o avanço nas pesquisas epidemiológicas feitas a partir de 2019, o Brasil ainda está longe de mensurar de forma precisa e conclusiva suas taxas de incidência e prevalência em relação a países desenvolvidos como o Canadá e Estados Unidos. Ainda há muito trabalho a ser feito.

## REFERÊNCIAS

- ARMSTRONG, L. R. et al. Incidence and prevalence of recurrent respiratory papilomatosis among children in Atlanta and Seattle. **Clinical Infectious Diseases**, v. 31, n. 1, p. 107-109, 2000.
- APTER, D. et al. Efficacy of human papillomavirus 16 and 18 (HPV-16/18) AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer in young women: Final event-driven analysis of the randomized, double-blind PATRICIA trial. **Clinical and Vaccine Immunology**, v. 22, n. 4, p. 361–373, 2015.
- BEASLEY NJP, GULLANCE PJ. Cancer of the larynx, paranasal sinuses and temporal bone. **Chapter 27: Essential Otolaryngology**. Ed: KJ Lee. Med J. 2003
- BERNARD, Hans-Ulrich et al. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. **Virology**, v. 401, n. 1, p. 70-79, 2010.
- BLUM, Caroline; DE SOUZA, Juliano Mendes. **Papilomatose respiratória recorrente com disseminação pulmonar e malignização**. 2019.
- BODA, D. et al. Human papilloma virus: Apprehending the link with carcinogenesis and unveiling new research avenues (Review). **International Journal of Oncology**, p. 637–655, 2018.
- BOLTEŽAR, I. et al. Adjuvant therapy for laryngeal papillomatosis. **Acta Dermatovenerologica Alpina, Pannonica et Adriatica**, v. 20, n. 3, p. 175–180, 2011.
- BRITO, Danielle Salgado de et al. **Estudo prospectivo e genotipagem do HPV em pacientes com papilomatose laríngea e nasal–São Luís, Maranhão**. 2019.
- BRONIARCZYK, J. et al. The VPS4 component of the ESCRT machinery plays an essential role in HPV infectious entry and capsid disassembly. **Scientific Reports**, v. 7, n. March, p. 1–11, 2017.
- BURGER EA, Sy S, NYGARD M, KRISTIANSEN IS, Kim JJ. Prevention of HPV-related cancers in Norway: cost-effectiveness of expanding the HPV vaccination program to include preadolescent boys. **PLoS One**. 2014;9:e8997
- CAMPISI et al., Canadian Juvenile Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis Working Group. The epidemiology of juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis derived from a population level national database. **The Laryngoscope**, v. 120, n.6, p. 1233-1245, 2010.
- CARDOSO, Eugênia Márcia Moreira. **Aspectos Históricos, Fisiopatológicos E Preventivos da Infecção por Papilomavírus Humano-HPV**. 2012. 44 f. Tese (Doutorado) - Curso de Especialista. Universidade Federal de Minas Gerais, Araçuaí - Minas Gerais, 2012.
- CARIFI M, NAPOLITANO D, MORANDI M, DALL’OLIO D. Recurrent respiratory papillomatosis: current and future perspectives. **Ther Clin Risk Manag**. 2015;5(11):731-8.

- CHABEDA, A. et al. Therapeutic vaccines for high-risk HPV-associated diseases. **Papillomavirus Research**, v. 5, n. August 2017, p. 46–58, 2018.
- CHEN, J. S., PARDO, F. S et al., (2006). EGFR regulates the side population in head and neck squamous cell carcinoma. **The Laryngoscope**, 116(3), 401-406.
- DERKAY, C. S. Task Force on Recurrent Respiratory Papillomas. **Otolaryngology Head and Neck Surgery**, v. 121, n. 12, p. 1386–1391, 1995
- DINIZ, Iagho José Lima. "**Papilomatose respiratória: análise sociodemográfica e clínica em pacientes de São Luís, Maranhão.**" (2019).
- DYANNAI F, ETZEL CJ, LIU M, HO CH, LIPPMAN SM, TSAO AS. Meta- -analysis of the impact of human papillomavirus (HPV) on cancer risk and overall survival in head and neck squamous cell carcinomas (HNSCC). **Head Neck Oncol**. 2010; 2:15. 21.
- DOGANTEMUR S et al. Assessment of HPV 16, HPV 18, p16 expression in advanced stage laryngeal cancer patients and prognostic significance. **Braz J Otorhinolaryngol**. 2020; 86:351---7.
- DOYLE JD, GIANOLI JG, ESPINOLA T, MILLER RH. Recurrent respiratory papillomatosis: juvenil versus adult forms. **Laryngoscope**. 1994; 104:523-7.
- EFTEKHAAR, Negin Sadat et al. Human papillomavirus (HPV) genotype distribution in patients with reurent respiratory papillomatosis (RRP) in Iran. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*, v. 18, n. 7, p. 1973,2017.
- EL-MOFTY SK, LU DW. Prevalence of human papillomavirus type 16 DNA in squamous cell carcinoma of the palatine tonsil, and not the oral cavity, in young patients: a distinct clinicopathologic and molecular disease entity. **Am J Surg Pathol**. 2003; 27:1463–70. PubMed PMID: 14576481.
- FERREIRA, Helder; LALA, Eliane Raquel Peres; MANSOUR, Fernanda Rafaela. Frequência de Papilomavirus Humano (HPV) em gestantes. **Biológicas & Saúde**, v. 7, n. 25, 2017.
- FORTES HR, et al. Recurrent respiratory papillomatosis: A state-of-the-art review. **Respir Med**. 2017; 126:116-121.
- FUSCONI, M. et al. Recurrent respiratory papillomatosis by HPV: review of the literature and update on the use of cidofovir. **Acta Otorhinolaryngologica Italica**, v. 34, n. 6, p. 375, 2014
- GAMA RR, et al. Detection of human papillomavirus in laryngeal squamous cell carcinoma: systematic review and meta-analysis. **Laryngoscope**. 2016; 126:885---93.
- GARBUGLIA, A. R. Human papillomavirus in head and neck cancer. **Cancers**, v. 6, n. 3, p. 1705–1726, 2014.
- GRÄSSEL, L. et al. The CD63-Syntenin-1 Complex Controls Post-Endocytic Trafficking of Oncogenic Human Papillomaviruses. **Scientific Reports**, v. 6, n. August, p. 1–

18, 2016.

GOON, P. et al. Recurrent respiratory papillomatosis: An overview of current thinking and treatment. **European Archives of Oto-Rhino-Laryngology**, v. 265, n. 2, p. 147–151, 2008.

HECK JE, et al. Sexual behaviours and the risk of head and neck cancers: a pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) consortium. **Int J Epidemiol**. 2010; 39:166–81.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA; ESTATÍSTICA. COORDENAÇÃO DE POPULAÇÃO; INDICADORES SOCIAIS. Perfil dos municípios brasileiros 2009: pesquisa de informações básicas municipais. **IBGE**, 2009

INCA, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022. Assuntos. Câncer. **Câncer de Laringe - Câncer de laringe** — <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/laringe>.

JEMAL A, SIEGEL R, WARD E, HAO Y, XU J, THUN MJ. Cancer statistics, 2009. **CA Cancer J Clin**. 2009; 59:225---49.

LALL A, et al., parenchymal involvement in juvenile recurrent respiratory papillomatosis. **J Pediatr**. 2016; 176:219. E 2.

LI X, GAO L, LI H, GAO J, YANG Y, ZHOU F, et al. Human Papillomavirus Infection and Laryngeal Cancer risk: a systemic review and meta-analysis. **J infect Dis**. 2013; 207:479---88. 20.

KATZ SL, et al. Remote intrapulmonary spread of recurrent respiratory papillomatosis with malignant transformation. **Pediatr Pulmonol**. 2005;39(2):185-8.

KASHIMA, HK. et al. Comparison of risk factors in juvenile-onset and adult-onset recurrent respiratory papillomatosis. **Laryngoscope** v. 102, p.583-583, 1992.

KREIMER AR, CLIFFORD GM, BOYLE P, FRANSECHI S. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**. 2005; 14:467---75.

LARSON, Daniel A.; DERKAY, Craig S. Epidemiology of recurrent respiratory papillomatosis. **Apmis**, v. 118, n.6-7, p. 450-454, 2010.

LIMA-JUNIOR, S. F. et al. **Prevalência dos genótipos do Papilomavírus Humano: comparação entre três métodos de detecção em pacientes de Pernambuco, Brasil.**

LINDEBERG et al.; ELBROND et al. Laryngeal Papilomas:the epidemiology in a Danish subpopulation 1965-1984. **Clinical Otolaryngology & Allied Sciences**, v15, n,2, p. 125-131, 1990.

MARISCO, Mark et al. Estimating the incidence and prevalence of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis in publicly and privately insured claims databases in the United States. **Sexually transmitted diseases**, v. 41, n.5, p. 300-305, 2014.

MARCHIORI E, et al. Laryngotracheobronchial papillomatosis: findings on computed tomography scans of the chest. **J. Bras Pneumol** 2008;34(12):1084- 9.

MATOS, Renata Prandini Adum et. Al. Nucleotide and phylogenetic analysis of human papillomavirus types 6 and 11 isolated from recurrent respiratory papillomatosis in Brazil. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 16, p. 282-289, 2013.

MERCURI, Gustavo. **Incidência e prevalência da Papilomatose Laríngea no Estado de São Paulo**. 2019.

NDIAYE C, MENA M, ALEMANY L. Correction to Lancet Oncol 2014; 15: 1324. HPV DNA, E6/E7 mRNA and p16INKA4A detection in head and neck cancers: a systemic review and meta-analysis. **Lancet Oncol**. 2015;16:e262.

NK, C.; JAMES, A. **Adjuvant antiviral therapy for recurrent respiratory papillomatosis** (Review). n. 1, 2010.

PINHEIRO, Juliana Maria Rodrigues Sarmiento et al. **Prevalência de papilomatose laríngea no serviço de otorrinolaringologia do Hospital Universitário Getúlio Vargas**. 2022.

PERRONE, Marcela et al. Papillomatosis respiratoria: un reto diagnóstico y terapéutico. A propósito de un caso. **Archivos de Pediatría del Uruguay**, v. 91, n. 3, p. 155-160, 2020.

QUICK CA, et al., Relationship between condylomata and laryngeal papillomata. Clinical and molecular virological evidence. **Ann Otol Rhinol Laryngol**. 1980; 89:467-71.

PONTES, P. et al. Aplicação local de cidofovir como tratamento adjuvante na 124 papilomatose laríngea recorrente em crianças. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 55, n. 5, p. 581–586, 2009.

REEVES, William C. et al. National registry for juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*, v. 129, n. 9, p.976-982, 2003.

SCULLY C. Oral squamous cell carcinoma; from an hypothesis about a virus, to concern about possible sexual transmission. **Oral Oncol**. 2002; 38:227-34. PubMedPMID: 11978544.

SILVA F, et al. Infecção por Papilomavírus Humano e Câncer Oral: Revisão da literatura atual. **Cadernos UniFOA**, v. 6, p. 17, 2011

SOLDATSKI, et al., Tracheal, bronchial, and pulmonary papillomatosis in children. **Laryngoscope**. 2005; 115:1848-54

STIVAL, C. O; LAZZAROTO, M.; RODRIGUES, Y. B.; VARGAS, V. R. A. Avaliação Comparativa da Citopatologia Positiva, Colposcopia e Histopatologia: Destacando a Citopatologia como Método de Rastreamento do Câncer do Colo do Útero. **RBAC**, 2005.

TAQUARY, Laura Rohlf et al. Fatores de risco associados ao Papilomavírus Humano (HPV) e o desenvolvimento de lesões carcinogênicas no colo do útero: uma breve revisão. **CIPEEX**, v. 2, p. 855-859, 2018.

TASCA, R. A.; CLARKE, R. W. Recurrent respiratory papillomatosis. **Archives of 126 Disease in Childhood**, v. 91, n. 8, p. 689–691, 2006.

TESTI D, NARDONE M, MELONE P, CARDELLI P, OTTIRA L, ARCURI C. HPV and oral lesions: Preventive possibilities, vaccines and early diagnosis of malignant lesions. **Oral and Implantology**. 2015; 8:45–51.

TJON PIAN GI, Robin EA et al. Clinical course of recurrent respiratory papillomatosis: comparison between aggressiveness of human papillomavirus-6 and human papillomavirus-11. **Head & Neck**, v. 37, n. 11, p. 1625 – 1632, 2015.

TOOTS, M. et al. Identification of several high-risk HPV inhibitors and drug targets with a novel high-throughput screening assay. **PLoS Pathogens**, v. 13, n. 2, p. 1–27, 2017.

VENKATESAM, N.; PINE, H.; UNDERBRINK, M. Recurrent Respiratory Papillomatosis. **Otolaryngol Clinics of North America**, v. 45, n. 3, p. 671, 2013.

VILLAGÓMEZ VJ et al., Prevalencia de infección por virus del papiloma humano en carcinoma espinocelular de cavidad oral, orofaríngea y laríngea. **Cir Cir**. 2016;84(5):363–8.

VILLIERS EM et al. Papillomavirus DNA in human tongue carcinomas. **Int J Cancer**. 1985; 36:575-8.

XIMENES et al. Papilomatose laríngea recorrente: experiência de 10 anos. **Rev Bras Otorrinolaringol**, v.69, n. 5, p. 599-604, 2003

XU Y, LIU S, YI H, WANG J, DONG P, LI X, et al. Human Papillomavirus Infection in 674 Chinese Patients with Laryngeal Squamous Cell Carcinoma. **Plos One**. 2014;9:e115914

ZONTA, M. A.; MONTEIRO, J.; SANTOS J. R. G.; PIGNATARI, A. C. C. Infecção oral pelo HPV em mulheres com lesão escamosa de colo uterino no sistema prisional da cidade de São Paulo, **Brasil. Braz. J. Otorhinolaryngol**. 2012.