

Vacinas HPV como auxiliares terapêuticos para a papilomatose respiratória recorrente (PRR)

AUTORES: Mônica Levi (CRM-SP 66612) e Renato Kfoury (CRM-SP 59492)

INTRODUÇÃO

A papilomatose respiratória recorrente (PRR) é uma neoplasia benigna rara, caracterizada pela presença de papilomas recidivantes no trato respiratório, que prejudica de forma significativa a qualidade de vida dos pacientes. Por ser a laringe a região mais frequentemente acometida, a doença também é chamada de papilomatose de laringe (PL).

Os papilomas são causados quase exclusivamente (>90%) pelos HPV 6 e 11, mas lesões por outros tipos de alto risco — a exemplos dos HPV 16, 18, 31, 33 e 39 — também têm sido identificadas.

Os sintomas dependem da quantidade de papilomas, do tamanho e do grau de obstrução respiratória. Podem acontecer desde quadros leves, tal qual disfonia e outros distúrbios das cordas vocais, a manifestações graves, como falta de ar e oclusão parcial ou completa das vias aéreas superiores, com risco de óbito. Há, ainda, de 3% a 7% de chance de a neoplasia se tornar maligna.

A PRR apresenta distribuição bimodal: afeta tanto crianças quanto adultos e é classificada como papilomatose juvenil (PJ) ou papilomatose adulta (PA), de acordo com a idade da infecção e do aparecimento dos sintomas.

A ampla maioria dos episódios em crianças ocorre a partir da transmissão vertical do HPV durante o parto de mães com verrugas anogenitais causadas pelo vírus. Estima-se que aproximadamente 0,7% dos lactentes que teve contato com as lesões no nascimento desenvolve a doença, o que representa um risco 231 vezes superior ao verificado entre os não expostos.

Já em adultos, a infecção se dá majoritariamente por meio do sexo oral. Conforme relatado por Gillison et al, em 2012, os picos parecem correlacionar-se com as prevalências de HPV na cavidade oral. A proporção de casos por sexo também parece seguir a da infecção oral pelo vírus: 2-3 homens para cada mulher.

Embora adultos possam apresentar formas graves, a papilomatose juvenil costuma ser mais agressiva e de difícil manejo, em especial entre menores de 4 anos. Nessa faixa etária, a necessidade de intervenções cirúrgicas é maior e há mais casos de obstrução respiratória, o que aumenta de forma significativa a morbidade e a mortalidade entre os pacientes pediátricos.

As incidências de PJ e PA são estimadas em 0,17-1,34/100.000 e 0,18-0,54/100.000, respectivamente. Fatores socioeconômicos podem influenciar as taxas: grupos com menor nível socioeconômico e baixa escolaridade são mais acometidos. No entanto, não se encontrou correlação entre essas variáveis e a gravidade da doença.

Mecanismo da lesão

O HPV infecta inicialmente a camada epitelial basal da mucosa ou a superfície cutânea através de pequenas escoriações. Posteriormente, ativa a via do receptor do fator de crescimento epidérmico e desativa várias proteínas supressoras de tumor, culminando em proliferação celular e diferenciação epitelial. Os mecanismos resultam em lesões de crescimento exofíticas "tipo couve-flor", sésseis ou pedunculadas, características da PRR. Essas lesões ocorrem com mais frequência em áreas de transição entre o epitélio escamoso e o colunar ciliado.

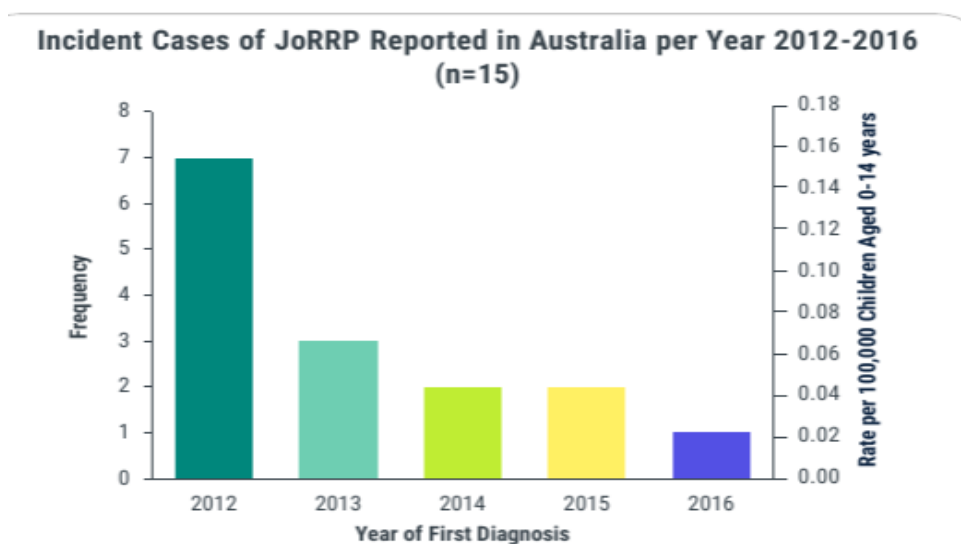
Os papilomas podem ser únicos ou múltiplos. Geralmente, afetam a laringe, mas podem atingir as cordas vocais, pregas ventriculares, subglote e a superfície laríngea da epiglote. Também é possível a ocorrência em outras partes do trato respiratório, incluindo a árvore traqueobrônquica (2% a 5% dos casos) e o parênquima pulmonar (1% dos casos).

Apesar de o avanço da vacinação contra o HPV e da disponibilidade de novos tratamentos farmacológicos terem reduzido muito a incidência de PRR, a doença permanece um fardo para os indivíduos afetados, uma vez que há recorrências frequentes e necessidade de procedimentos invasivos repetidos para remoção dos papilomas. O acompanhamento e o tratamento de pacientes com formas graves, que

têm pouca ou nenhuma resposta aos medicamentos disponíveis e precisam de sucessivas cirurgias, permanece um desafio.

Em 2018, Novakovic e cols. publicaram um relato de cinco anos de acompanhamento com 28 otorrinolaringologistas pediátricos sobre novos casos de PRR juvenil diagnosticados após a implementação da vacinação contra o HPV no sistema de saúde público da Austrália (período de vigilância: 2012 - 2016). De acordo com o estudo, a incidência de PRR em crianças diminuiu de 0,16 /100.000, em 2012, para 0,022/100.000, em 2016 (Figura 1), quando foram totalizados apenas 15 casos novos no país. A pesquisa foi a primeira a demonstrar a redução de PRR em virtude da oferta da vacina HPV em um programa de imunização.

Figura 1. Incidência de casos de PRR juvenil (PJ) na Austrália, por ano, 2012 a 2016



Fonte: Novakovic D, Cheng ATL, Zurynski Z, et al. a prospective study of the incidence of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis after implementation of a national hpv vaccination program. *j infect dis.* 2018;217(2):208-212. 10.1093/infdis/jix498.

O potencial benéfico da vacinação contra o HPV também foi avaliado nos Estados Unidos da América (EUA), por Meites e cols, a partir dos dados de 26 centros otorrinolaringológicos pediátricos, distribuídos em 23 estados. Foram identificados 576 pacientes com PJ nascidos de 2004 a 2013, com idade média do diagnóstico de 3,4 anos. A queda na média de casos após a implementação da vacina foi significativa: de 165, em 2004 e 2005 (era pré-vacinal), para 37, em 2012 e 2013 (era pós-vacinal).

Extrapolando o achado para a base nacional de nascimentos, calculou-se que a incidência de PJ por 100.000 habitantes caiu de dois casos, entre os nascidos em 2004 e 2005, para 0.7 caso entre os nascidos em 2012 e 2013) (IRR = 0.2, 95% CI = .1-.4). Os autores atribuíram o declínio à vacinação de mulheres e concluíram que a PRR juvenil

pode ser eliminada com o aumento das coberturas vacinais contra o HPV. Estudos posteriores em outros países corroboraram os resultados.

VACINAS HPV COMO AUXILIARES TERAPÊUTICOS PARA A PRR

Além do inquestionável benefício das vacinas HPV para prevenção das diversas patologias associadas ao vírus — que vão além do câncer de colo de útero —, admite-se que elas possam ter um papel benéfico como adjuvante no tratamento da PRR. O mecanismo exato para o efeito terapêutico permanece desconhecido. No entanto, postula-se que a resposta humoral gerada pela vacinação iniba a infecção latente pelo HPV perto ou no próprio local da cirurgia e, conseqüentemente, reduza as taxas de recorrências. Uma possível explicação para a eficácia das vacinas HPV para esse fim é a resposta imunológica estimulada pela vacina, superior à verificada com a infecção natural.

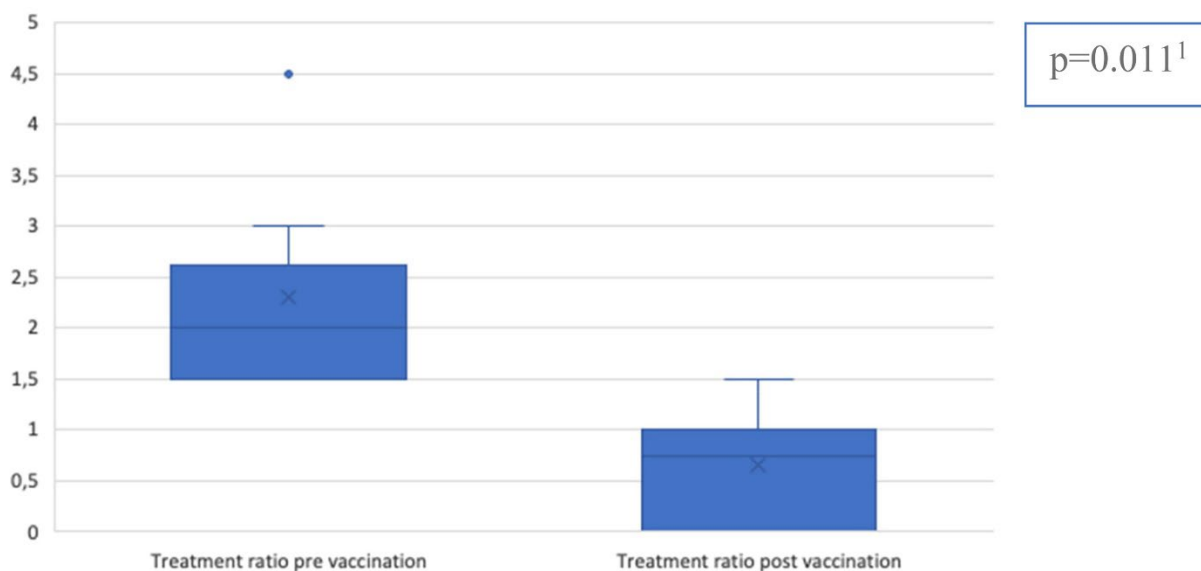
Diversos estudos têm mostrado resultados promissores, com importante espaçamento das intervenções cirúrgicas em vacinados, particularmente naqueles com formas graves e recorrências muito frequentes. Uma recente revisão sistemática e metanálise realizada por Rosenfield e cols., com base em 12 publicações que somavam 63 pacientes que utilizaram a vacina HPV nonavalente (HPV9) como adjuvante terapêutico para a PRR, demonstrou queda estatisticamente significativa das cirurgias após a vacinação. O intervalo intercirúrgico médio aumentou de 7,02 meses (intervalo 0,30-45,0 meses), antes da vacinação, para 34,45 meses (variação 2,71-82,0), após a vacinação. O ganho trouxe uma melhora substancial à qualidade de vida dos pacientes e reduziu os custos com tratamento.

Em outra metanálise, publicada em 2023, Ponduri e colaboradores quantificaram o intervalo intercirúrgico e o número de cirurgias por ano antes e depois da vacinação aferidos por 13 estudos. Todos foram realizados exclusivamente com a vacina HPV4, com exceção de um (Yiu e cols 2019), que utilizou a HPV4 e a HPV9. Os estudos apontaram que, após a vacinação, a média anual de procedimentos cirúrgicos caiu 4,43 vezes (IC 95%, -7,48 a -1,37) e o intervalo intercirúrgico apresentou aumento médio de 15,73 meses (IC95%, 1,46 – 29,99). Diante dos dados, os pesquisadores concluíram que a vacinação contra o HPV pode ser benéfica como adjuvante para o tratamento da PRR.

A estratégia também foi objeto de estudo na Suécia, onde Schindele et cols. avaliaram o impacto da vacinação contra o HPV em uma coorte de 85 pacientes com PRR: 66 homens e 19 mulheres, a maioria adultos. No intervalo analisado, maio de 2006 a janeiro de 2023, 10 pacientes haviam sido vacinados. Ao comparar o curso da doença entre eles no período de dois anos antes a dois anos depois da vacinação, foi constatado que o número anual de cirurgias caiu de duas para 0,8. Além disso, três pacientes vacinados tiveram remissão completa por mais de um ano. Os autores também destacaram a

evidente melhora na qualidade de vida dos pacientes e a economia significativa com o tratamento.

Figura 2. Proporção de tratamento pré e pós-vacinação



Fonte: Schindele S, Al-Sabtii S, Olofsson K. Human papilloma virus (hvp) vaccination is associated with reduced number of surgical treatments, an observational study on recurrent respiratory papillomatosis in Northern Sweden. Acta otolaryngologica 2024;144(1):71-75.

Em 2021, Patel e cols. fizeram uma extensa revisão de literatura e de pequenas séries de casos publicados entre 1999 e 2017. O objetivo foi avaliar as opções de medicamentos adjuvantes para o tratamento cirúrgico da PJ em menores de 3 anos, incluindo a vacinação com a HPV4. Em um universo de quatro crianças com idades entre 3,5 meses de vida a 2 anos vacinadas com três doses da vacina HPV4, uma não respondeu à vacinação e três apresentaram remissão completa da doença.

TRATAMENTO DA PRR ALÉM DA CIRURGIA

Além da prevenção primária com as vacinas, nos últimos anos tem havido expansão significativa das opções terapêuticas adjuvantes para pacientes com PRR grave. Uma variedade de terapias direcionadas, tais como a modulação imunológica e a inibição de checkpoint têm se mostrado promissoras. Com a disponibilização de anticorpos monoclonais, a terapêutica direcionada tornou-se um pilar para o desenvolvimento de novos medicamentos.

O bevacizumabe, por exemplo, demonstrou forte expressão no epitélio do papiloma e nas células endoteliais subjacentes em pacientes com PRR. Vários estudos que avaliaram

a eficácia da injeção intralesional do medicamento no momento cirúrgico constataram espaçamento das intervenções, diminuição da gravidade da doença e melhora da qualidade de vida relacionada à voz em algumas crianças com PJ submetidas ao tratamento. Porém, houve algumas complicações, incluindo a formação de granuloma piogênico no local da aplicação.

O uso endovenoso desse anticorpo monoclonal tornou-se um adjuvante terapêutico promissor para pacientes com PRR traqueal e pulmonar avançada. Estudos em crianças com PJ grave, refratária aos tratamentos existentes, mostraram redução significativa das recorrências em alguns casos e remissão completa da doença laríngea e traqueal em outros. Um protocolo com a padronização do uso do bevacizumab para pacientes graves encontra-se em desenvolvimento.

CONCLUSÃO

Apesar do declínio do número de casos de PRR observado com a expansão da vacinação, a doença pode ser muito grave e refratária a tratamentos convencionais, causando dramática perda de qualidade de vida. A disponibilização de medicamento sistêmico (bevacizumabe) e a vacinação, como adjuvante terapêutico, vêm expandir o arsenal para controle de casos graves.

POSICIONAMENTO SBIm

Embora as vacinas HPV4 e HPV9 sejam profiláticas e não estejam aprovadas pela Anvisa para o tratamento de pessoas com PRR, a literatura científica soma evidências do impacto da vacinação na redução de recorrências e no aumento do intervalo intercirúrgico. A estratégia, portanto, melhora a qualidade de vida e diminui a carga psicológica, física e financeira da doença para os pacientes.

Diante disso, a SBIm recomenda o uso *off label* das vacinas HPV4 e HPV9 como adjuvante terapêutico em pacientes que vivem com PRR refratária aos tratamentos convencionais, após a caracterização da recorrência.

Para essa indicação, o esquema vacinal é de três doses (0 - 1 a 2 - 6 meses) em qualquer idade, visto que os estudos disponíveis não avaliaram esquemas reduzidos (uma ou duas doses) em nenhuma faixa etária.

Recomenda-se que o médico e o paciente (ou responsável, no caso de menores de 18 anos) discutam previamente a vacinação e tomem a decisão de forma compartilhada. Destaca-se, ainda, que para menores de 18 anos é preciso consentimento assinado pelos responsáveis.

REFERÊNCIAS

BENEDICT JJ, DERKAY CS. RECURRENT RESPIRATORY PAPILLOMATOSIS: A 2020 PERSPECTIVE. *LARYNGOSCOPE INVESTIG OTOLARINGOL* 2021; 6 (2): 340-45.

GILLISON, M. L. ET AL. PREVALENCE OF ORAL HPV INFECTION IN THE UNITED STATES, 2009–2010. *JAMA* 2012; 307, 693–703.

GOON, P., SAUZET, O., SCHUERMAN, M. ET AL. RECURRENT RESPIRATORY PAPILLOMATOSIS (RRP)—META-ANALYSES ON THE USE OF THE HPV VACCINE AS ADJUVANT THERAPY. *NPJ VACCINES* 2023; 8, 49.

MARSICO, M., MEHTA, V., CHASTEK, B., LIAW, K. L. & DERKAY, C. ESTIMATING THE INCIDENCE AND PREVALENCE OF JUVENILE-ONSET RECURRENT RESPIRATORY PAPILLOMATOSIS IN PUBLICLY AND PRIVATELY INSURED CLAIMS DATABASES IN THE UNITED STATES. *SEX. TRANSM. DIS.* 2014 ;41, 300–305.

MEITES E, STONE L, AMILING R ET AL. SIGNIFICANT DECLINE IN JUVENILE ONSET RECURRENT RESPIRATORY PAPILLOMATOSIS AFTER IMPLEMENTATION OF A NATIONAL HPV VACCINATION PROGRAM. *CLIN INFECT DIS* 2021; 73(5):885-890.

NOVAKOVIC D, CHENG ATL, ZURYNSKI Y, ET AL. A PROSPECTIVE STUDY OF THE INCIDENCE OF JUVENILE-ONSET RECURRENT RESPIRATORY PAPILLOMATOSIS AFTER IMPLEMENTATION OF A NATIONAL HPV VACCINATION PROGRAM. *J INFECT DIS.* 2018;217(2):208-212. 10.1093/INFDIS/JIX498.

OMLAND, T., AKRE, H., VARDAL, M. & BRONDBO, K. EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF RECURRENT RESPIRATORY PAPILLOMATOSIS: A POPULATION-BASED STUDY. *LARYNGOSCOPE* 2012; 122, 1595–1599

OUDA AM, ELSABAGH AA, ELMAKATY IM ET AL. HPV AND RECURRENT RESPIRATORY PAPILLOMATOSIS: A BRIEF REVIEW. *LIFE* 2021, 11,1279.

PATEL A ET AL. INFANTILE RECURRENT RESPIRATORY PAPILLOMATOSIS: REVIEW OF ADJUVANT THERAPIES *J LARYNGOL OTOL.* 2021;135(11):958-963.

PONDURI A, AZMY MC, AXLER E, LIN J, SCHWARTZ R, CHIRILĂ M, DIKKERS FG, YANG CJ, MEHTA V, GANGAR M. THE EFFICACY OF HUMAN PAPILLOMAVIRUS VACCINATION AS AN ADJUVANT THERAPY IN RECURRENT RESPIRATORY PAPILLOMATOSIS. *LARYNGOSCOPE* 2023 SEP;133(9):2046-2054

ROSENBERG T, PHILIPSEN BB, MEHLUM CS, ET AL. THERAPEUTIC USE OF THE HUMAN PAPILLOMAVIRUS VACCINE ON RECURRENT RESPIRATORY PAPILLOMATOSIS: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS. *J INFECT DIS.* 2019;219(7):1016–1025

S. KATSELOS, H. BECKER, RECURRENT RESPIRATORY PAPILLOMATOSIS: A RARE CHRONIC DISEASE, DIFFICULT TO TREAT, WITH POTENTIAL TO LUNG CANCER TRANSFORMATION: A PROPOS OF TWO CASES AND A BRIEF LITERATURE REVIEW, CASE REP. *ONCOL.*2011; 4 (1), 162E171.

S. TALIERCIO, M. CESPEDES, H. BORN, ET AL., ADULT-ONSET RECURRENT RESPIRATORY PAPILLOMATOSIS: A REVIEW OF DISEASE PATHOGENESIS AND IMPLICATIONS FOR PATIENT COUNSELING, *JAMA OTOLARYNGOL. HEAD. NECK SURG.* 2015;141 (1),78E83.

SCHINDELE A, AL-SABTII S & OLOFSSON K. HUMAN PAPILLOMA VIRUS (HPV) VACCINATION IS ASSOCIATED WITH REDUCED NUMBER OF SURGICAL TREATMENTS, AN OBSERVATIONAL STUDY ON RECURRENT RESPIRATORY PAPILLOMATOSIS IN NORTHERN SWEDEN. *ACTA OTO-LARYNGOLOGICA* 2024;144(1):71-75.

SULLIVAN C, CURTIS S, MOUZAKES J. THERAPEUTIC USE OF THE HPV VACCINE IN RECURRENT RESPIRATORY PAPILLOMATOSIS: A CASE REPORT. *INTERNATIONAL JOURNAL OF PEDIATRIC OTORHINOLARYNGOLOGY* 2017; 93: 103-106