

REINALDO JORDÃO GUSMÃO

Este exemplar corresponde à versão final da Tese de Doutorado apresentada ao Curso de Pós-Graduação Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, para obtenção do título de Doutor em Ciências Médicas, Área Otorrinolaringologia
Campinas, 12 de julho de 2001.

Profa. Dra. Ester M. D. Nicola
Orientadora

***PAPILOMATOSE RECORRENTE RESPIRATÓRIA NA
LARINGE: CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS,
CLÍNICAS E OS RESULTADOS DE TRATAMENTO
COM LASER DE CO₂.***

CAMPINAS

2001

REINALDO JORDÃO GUSMÃO

***PAPILOMATOSE RECORRENTE RESPIRATÓRIA NA
LARINGE: CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS,
CLÍNICAS E OS RESULTADOS DE TRATAMENTO
COM LASER DE CO₂.***

*Tese de Doutorado apresentada à Pós-Graduação da
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade
Estadual de Campinas, para obtenção do título de
Doutor em Ciências Médicas, área de
Otorrinolaringologia.*

Orientadora: *Prof. Dra. Ester M. D. Nicola*

CAMPINAS

2001

UNIDADE	BC
N.º CHAMADA:	T/ UNICAMP
	G 972p
V.	
T. x D. x C.	47723
PREC.	837102
C	
D	X
PREC.	R\$ 11,00
DATA	08-02-02
M.º CPD	

CM00163470-2

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

G972p	Gusmão, Reinaldo Jordão Papilomatose recorrente respiratória na laringe: Características epidemiológicas, clínicas e os resultados do tratamento com laser de CO₂. / Reinaldo Jordão Gusmão. Campinas, SP : [s.n.], 2001. Orientador : Ester Maria Danielli Nicola Tese (Doutorado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. 1. Epidemiologia. 2. Tratamento. 3. Laser. 4. Laringe. I. Ester Maria Danielli Nicola. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.
-------	--

Banca examinadora da tese de Doutorado

Orientadora: Profa. Dra. Ester Maria D. Nicola

Membros:

1. Prof. Dr. Silvio Antonio M. Marone
 2. Prof. Dr. Domingos H. Tsuji
 3. Prof. Dr. Luis A. Magra
 4. Prof. Dr. Rogério N. Crespo
 5. Profa. Dra. Ester Maria D. Nicola
-

Curso de pós-graduação em Ciências Médicas, área de concentração em Otorrinolaringologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 12/07/2001

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Joaquim e Almerinda, pela orientação de vida, carinho e apoio,

À Carolina, pela força e participação de meus sonhos e caprichos,

À Maria Eugênia, pela demonstração de luta nesta vida e pela luz que é em minha vida.

Não vejo em uma “Tese” apenas a realização de um trabalho acadêmico e científico. Aquela idéia imaginada, de hipótese a ser provada, passando por um processo lógico de organização científica para se chegar a uma “verdade”, é apenas um lado. A “Tese” é muito mais do que isto! Ela é a possibilidade do conhecimento e crescimento da pessoa como ser. Ela é uma possibilidade do humano.

A trajetória desta tese foi longa e boa. Foi boa porque permitiu, durante o seu tempo, interagir com pessoas, conhecidas ou não, que por índole ou interesse, se colocaram à disposição em ajudar e compartilharam deste trabalho.

Neste momento, com os meus momentâneos enganos e esquecimentos, gostaria de agradecer a todos que participaram e, soubessem, que estarão sempre em meus pensamentos.

A todos os colegas docentes, médicos residentes, pessoal de enfermagem e funcionários da Disciplina de Otorrinolaringologia da FCM-Unicamp e do Ambulatório de Otorrinolaringologia do HC-Unicamp pelo apoio e compreensão demonstrados.

Ao Dr. Adriano Rezende Silva pela amizade, idéias e disposição no auxílio deste trabalho.

Aos familiares e pacientes, na pessoa de Andressa Rezende da Silva, *in memoriam*, que acreditaram e confiaram seus destinos a nós.

À enfermeira Diva Helena e toda sua equipe da Unidade Multidisciplinar de Medicina Laser, ajudando, apoiando e amenizando os sofrimentos dos pacientes e familiares, e dos nossos também.

Ao Prof. Dr. Luis Alberto Magna pela amizade e colocação, à disposição, de toda a sua estrutura na área de estatística.

Aos colegas e funcionários do Instituto Oftalmo-Otorrinolaringológico de Campinas pela força e apoio logístico.

À Dra. Patrícia R. Filier pela amizade e sugestões ao longo deste tempo.

Ao Edmir,

À Maria Inês Moretti,

Ao Álvaro e Maria do Carmo Floret, e a muitos outros.

e a todos, Obrigado!

AGRADECIMENTO ESPECIAL

À Profa. Dra. Ester Maria Danielli Nicola

- pelo estímulo, apoio e orientação que permitiu, ao longo desse tempo, o meu crescimento acadêmico e profissional,

- e pela sorte de poder desfrutar de uma amizade de muita compreensão, respeito e confiança.

Ao Prof. Dr. Jorge Humberto Nicola

- pela amizade, orientação e ensino de muitos outros aspectos da Ciência.

	<i>Pág</i>
RESUMO.....	<i>xxix</i>
1. INTRODUÇÃO.....	33
1.1. Considerações iniciais.....	35
1.2. Objetivos.....	36
1.3. Revisão da literatura.....	37
1.3.1. Aspectos históricos da papilomatose recorrente respiratória na laringe.....	37
1.3.2. Epidemiologia e a etiopatogenia da papilomatose recorrente respiratória na laringe.....	39
1.3.3. Papilomavírus humano (HPV) e a papilomatose recorrente respiratória na laringe.....	43
1.3.4. Considerações clínicas e terapêuticas da papilomatose recorrente na laringe.....	49
1.4. O laser em microcirurgias.....	56
2. MATERIAL E MÉTODO.....	63
2.1. Casuística.....	65
2.2. Material para exames e cirurgias.....	65
2.3. Métodos.....	66

2.3.1. Método cirúrgico e de acompanhamento clínico.....	66
2.3.2. Método de avaliação da casuística.....	68
3. RESULTADOS.....	73
4. DISCUSSÃO.....	97
5. CONCLUSÃO.....	115
6. SUMMARY.....	119
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	123
8. FONTES CONSULTADAS.....	145
9. ANEXOS.....	149

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CO ₂	Dióxido de Carbono
DST	Doença Sexualmente Transmissível
Er:YAG	Erbrio - Ytrium-Aluminium-Garnet
HC-Unicamp	Hospital de Clínicas da Unicamp
HeNe	Hélio - Neônio
Ho:YAG	Hólmio - Ytrium-Aluminium-Garnet
HPV	Human Papillomavirus
KrF	Fluoreto de Cripton
Nd:YAG	Neodímio - Ytrium-Aluminium-Garnet
PCR	Polymerase Chain Reaction
Unicamp	Universidade Estadual de Campinas
UFRGS	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
UMML	Unidade Multidisciplinar de Medicina Laser
XeCl	Cloreto de Xenônio

LISTA DE NOTAÇÕES

Dp Max	Densidade de Potência Máxima
Dp min	Densidade de Potência Mínima
μm	Micrômetro (10^{-4})
mm	Milímetro (10^{-1})
nm	Nanômetro (10^{-9})
W	Potência (Watt)
W/mm^2	Potência por Milímetro ao Quadrado
λ	Lambda (comprimento de onda)

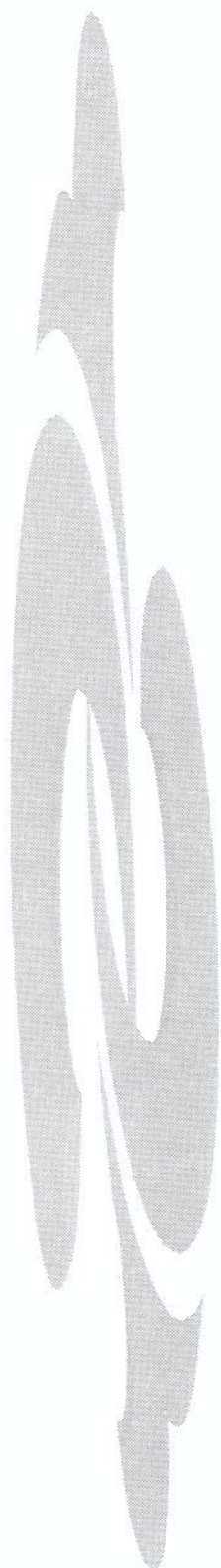
LISTA DE TABELAS

	<i>Pág</i>
TABELA 1 : Distribuição quanto ao sexo.....	76
TABELA 2 : Distribuição quanto à raça.....	76
TABELA 3 : Distribuição da renda familiar.....	77
TABELA 4 : Distribuição da renda <i>per capita</i> na amostra de menor renda familiar.....	78
TABELA 5 : Idade materna ao nascimento do paciente portador da enfermidade.....	79
TABELA 6 : Ordem de nascimento na irmandade familiar.....	80
TABELA 7 : Antecedentes de parto dos pacientes da amostra jovem.....	81
TABELA 8 : Indícios de infecção pelo papilomavírus humano genital na família.....	82
TABELA 9 : Hábito e antecedentes sexuais da população adulta.....	82
TABELA 10 : Etilismo e tabagismo entre os pacientes da população adulta.....	83
TABELA 11 : Diagnóstico da enfermidade na casuística.....	83
TABELA 12 : Tempo de doença na casuística.....	84
TABELA 13 : Frequência da sintomatologia na casuística.....	85
TABELA 14 : Frequência das regiões anatômicas mais acometidas na casuística.	86
TABELA 15 : Aspectos macroscópicos das lesões na casuística.....	87
TABELA 16 : Complicações da enfermidade na casuística.....	88

	<i>Pág</i>
FIGURA 1 : Fotomicroscopia eletrônica do papilomavírus humano. No detalhe a imagem computadorizada tridimensional do capsídio...	44
FIGURA 2 : Mapa genômico do papilomavírus humano.....	45
FIGURA 3 : Representação esquemática do ciclo de vida do papilomavírus humano no epitélio.....	46
FIGURA 4 : Cavidade da laringe e a imagem laringoscópica, no detalhe à esquerda.....	47
FIGURA 5 : Alterações histológicas da papilomatose recorrente respiratória na laringe. Observar as projeções papilíferas com o eixo fibrovascular, envolta de acentuada hiperplasia do epitélio (HE x80; HE x132). No detalhe, à esquerda, a seta aponta para as atipias coilocitóticas (HE x330).....	48
FIGURA 6 : Aspectos macroscópicos da papilomatose recorrente respiratória na laringe.....	52
FIGURA 7 : Aspectos macroscópicos da papilomatose recorrente respiratória na laringe.....	53
FIGURA 8 : a) Identificação e classificação de zonas, de um tecido animal, afetadas por pulso rápido de laser de CO ₂ . b) Esquema identificando as diferentes zonas em torno do cone evaporado.....	58
FIGURA 9 : Fluxograma da evolução e acompanhamento do paciente com papilomatose recorrente respiratória na laringe.....	70

LISTA DE GRÁFICOS

	<i>Pág</i>
GRÁFICO 1 : Distribuição da amostra segundo a idade.....	75
GRÁFICO 2 : Complicações registradas durante o tratamento com laser de CO ₂	89
GRÁFICO 3 : Distribuição dos 72 indivíduos atendidos, segundo “alta”, “controle”, “tratamento” e “abandono”, conforme definido no texto.....	89
GRÁFICO 4 : Distribuição da casuística em população jovem e adulta.....	90
GRÁFICO 5 : Resultado percentual, cumulativo, da população adulta quanto ao número de aplicações.....	91
GRÁFICO 6 : Resultado percentual, cumulativo, da população jovem quanto ao número de aplicações. À direita (b) detalhe do gráfico 6 ^a	91
GRÁFICO 7 : Resultado percentual, cumulativo, quanto ao tempo de tratamento na população jovem.....	92
GRÁFICO 8 : Resultado percentual, cumulativo, quanto ao tempo de tratamento na população adulta.....	92
GRÁFICO 9 : Incidência de disseminação no grupo de pacientes que não apresentaram recidiva da doença durante o estudo.....	93
GRÁFICO 10 : Distribuição percentual quanto ao total de procedimentos cirúrgicos realizados entre jovens e adultos.....	94
GRÁFICO 11 : Distribuição percentual dos diferentes tipos de procedimentos anestésicos utilizados nas cirurgias com laser de CO ₂ na população jovem do presente trabalho, destacando o número de disseminações observadas em cada tipo de procedimento.....	94



RESUMO

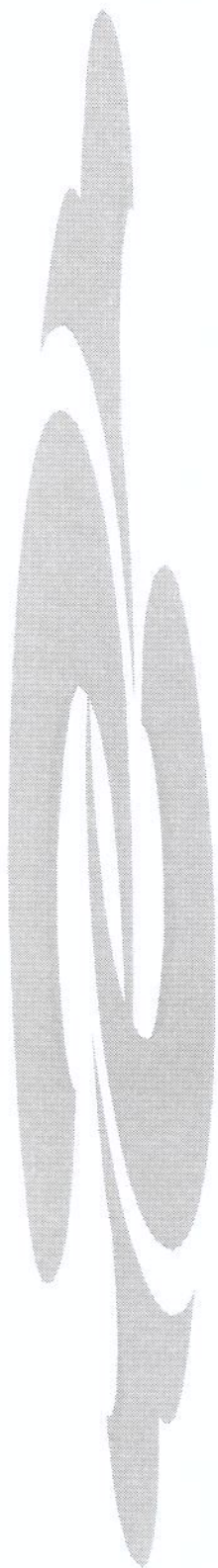
O presente trabalho constou do estudo retrospectivo de 72 pacientes, entre adultos e crianças de ambos os sexos, portadores de papilomatose recorrente respiratória na laringe, diagnosticados e acompanhados na Unidade Multidisciplinar de Medicina Laser e Serviço de Laringologia do Ambulatório de Otorrinolaringologia da Unicamp, no período de março de 1986 até outubro de 2000.

Primeiramente, foi realizado o estudo dos prontuários dos pacientes portadores da moléstia, objetivando conhecer os aspectos epidemiológicos e clínicos em nosso meio. Posteriormente, foram avaliados os resultados do tratamento com laser de CO₂, segundo técnica por nós desenvolvida, com relação às complicações, disseminação e recidiva.

Na casuística apresentada, observou-se que esta enfermidade não tem prevalência quanto ao sexo e cor, atingindo uma população de baixo nível econômico. Apresenta uma distribuição por idade com característica bimodal, assimétrica, com uma incidência maior em jovens, próximos dos 5 anos, e uma outra em adultos entre os 25 e 35 anos. Entre os jovens, observou-se uma incidência maior de primogênitos e antecedentes de parto vaginal. Nos adultos tais características não foram encontradas.

A disfonia, em ambas as populações, foi o sintoma mais importante e as regiões mais afetadas pela doença foram a glote e o vestibulo da laringe. Entre os jovens as lesões se caracterizaram por serem exofíticas, múltiplas, moriformes, coalescentes e de implantação sésil e pediculada e, entre os adultos, as lesões apresentaram-se únicas, verrucosas, leucoplásicas e sésseis.

Quanto ao tratamento com laser de CO₂, apresentamos e discutimos a técnica, na qual foram utilizadas duas densidades de potência, uma de corte (Dp max), próxima dos 35,0 W/mm², para desobstrução da via respiratória, e uma de coagulação (Dp min), próxima dos 8,0 W/mm², para a desnaturação protéica dos tecidos. As complicações consideradas e encontradas foram: estenose de laringe, fibrose das pregas vocais e traqueotomias e todas abaixo dos índices da literatura. A disseminação dos brotos papilomatosos ocorreu, apenas entre a população jovem, tendo sido perfeitamente controlada durante o tratamento. Em mais da metade da população estudada, não foi verificada a presença de recidivas em três anos de acompanhamento.



1. INTRODUÇÃO

1.1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS

A papilomatose recorrente respiratória na laringe é uma doença rara, de etiologia viral, que acomete adultos e crianças de ambos os sexos. É uma enfermidade benigna do ponto de vista histológico, com variado grau de impacto sobre a fonação e a respiração (BAUMAN & SMITH, 1996).

Dentre as neoplasias benignas laringeas, esta enfermidade representa cerca de 80,0% dos tumores na laringe (NEW & ERICH, 1938; HOLINGER & JOHNSTON, 1951; JONES & MYERS, 1985; SHAPSHAY *et al.*, 1990; WERKHAVEN & OSSOF, 1991).

Vários autores a consideram como o tumor benigno laríngeo mais freqüente na infância e responsável pela segunda causa de disfonia em crianças (FEARON & MacRAE, 1976; COHEN *et al.*, 1980; MOUNTS & SHAH, 1984; MORGAN & ZITSCH, 1986; ABRAMSON, STEINBERG, WINKLER, 1987).

Conhecida originariamente como “papilomatose juvenil da laringe”, STRONG *et al.* (1976) propõem a mudança da terminologia para “papilomatose recorrente respiratória” por entenderem que a doença tem um caráter recorrente, com envolvimento extralaríngeo, ocorrendo não só nas crianças como também nos adultos. No “I Consenso Brasileiro de HPV-Papilomavírus Humano”, esta sinonímia é adotada por MARONE & GUSMÃO (2000), acrescentando ao final da terminologia a região anatômica das lesões.

COHEN *et al.* (1980) e WEISS & KASHIMA (1983) afirmam que a característica marcante da papilomatose recorrente respiratória na laringe é sua recorrência, exigindo freqüentes intervenções cirúrgicas.

Por este comportamento biológico, essa doença se apresenta como uma entidade clínica de alto grau de morbidade e mortalidade, e elevados custos financeiros, além de um negativo impacto psicológico e social nos seus portadores e familiares. Estes transtornos na área social são traduzidos, freqüentemente, em perdas de dias na escola e no trabalho (COHEN *et al.*, 1980; WECK, BRANDSMA, WHISNANT, 1986; WEISS & KASHIMA, 1983). Nos Estados Unidos, estima-se que a incidência dessa doença é motivo de mais de 15.000 procedimentos cirúrgicos por ano, com um custo anual de mais de US\$ 157 milhões de dólares (DERKAY, 1995).

A etiologia viral dessa enfermidade, até recentemente, não era universalmente aceita (SHAH & HOWLEY, 1996). Somente com as pesquisas de hibridização molecular e imunoistoquímica, realizadas a partir da década de 80, é que se confirmou, em definitivo, a etiologia do papilomavírus humano (HPV), possibilitando um melhor entendimento da sua patogênese (GISSMANN *et al.*, 1982; MOUNTS, SHAH, KASHIMA, 1982; TERRY *et al.*, 1987; QUINEY *et al.*, 1989b; SEDLACEK *et al.*, 1989; TERRY *et al.*, 1989; TSUTSUMI *et al.*, 1989; BRYAN *et al.*, 1990; DUGGAN *et al.*, 1990; WRIGHT *et al.*, 1990; DICKENS *et al.*, 1991; RIMELL, MAISEL, DAYTON, 1992; PADAYACHEE & PRESCOTT, 1993).

Não se conhece, até o momento, uma terapêutica efetiva na erradicação da doença. Inúmeras modalidades de tratamento clínico e cirúrgico são propostas, objetivando minimizar os efeitos da sintomatologia, porém, sem conseguir a cura (STEINBERG *et al.*, 1988; DERKAY, RIMELL, THOMPSON; 1998; SHIKOWITZ *et al.*, 1998).

1.2. OBJETIVOS

Em nosso meio esta intrigante e persistente doença é um desafio quanto ao seu diagnóstico e tratamento, o que motivou fazer o presente estudo de caráter retrospectivo, em uma população de portadores de papilomatose recorrente respiratória na laringe com dois enfoques:

- I. avaliar e conhecer os aspectos epidemiológicos e clínicos em uma amostra de portadores desta enfermidade;
- II. avaliar o tratamento cirúrgico com o laser de CO₂, segundo técnica específica apresentando os resultados quanto ao êxito no controle, complicações, disseminações e recidivas.

1.3. REVISÃO DA LITERATURA

1.3.1. Aspectos históricos da papilomatose recorrente respiratória na laringe

A primeira referência da papilomatose recorrente respiratória na laringe é documentada através da descrição de um quadro de “Warts in Throat” por *DONOLLUS, no século XVII.

Em 1871, **MacKENZIE atribui o nome de papiloma de laringe e evidencia sua diferenciação clínica de outras doenças da laringe. Ele a descreve como um crescimento de lesões papilares múltiplas na laringe, resultando em rouquidão e graus variados de alterações respiratórias.

Em 1880, ***MacKENZIE publica seu livro “Manual of diseases of throat and nose, including pharynx, larynx, trachea, oesophagus and naso-pharynx”, relatando que 67% dos tumores laríngeos são papilomas, e destes, apenas dois casos ocorrem em crianças.

CLAROS & CLAROS (1993) referem que muitas das publicações na literatura médica sobre a papilomatose recorrente respiratória laríngea, anteriores ao ano de 1975, não passam de simples descrições da evolução da doença. Em seu trabalho apresentam um retrospectivo histórico, muito interessante, em parte aqui reproduzido: Nos Estados Unidos a primeira comunicação de papiloma das pregas vocais é realizada por CHEESMAN (1817). Uma revisão da literatura médica realizada por TROUSSEAU e BELLOC, em 1835, mostra que apenas sete casos de papiloma de laringe tinham, até então, sido publicado. REGNOLI (1836) comunica a realização da exérese de papilomas laríngeos, após praticar uma traqueotomia por obstrução das vias respiratórias. ENRMANN, em 1844, na cidade de Strasbourg - França, após realização de uma traqueotomia em um paciente acometido por papiloma de laringe, relata que com a derivação das vias aéreas e o repouso laríngeo se instala um período de acalmia na evolução dessa doença. VIRCHOW (1863), em seus estudos histopatológicos, define que a papilomatose é consequência de uma desordem do tecido conjuntivo com projeções papilares decorrentes de fibromas. Este

* DONOLLUS, M. *apud* COOK, T. E. *et al.* - Laryngeal papilloma: etiologic and therapeutic considerations. **Ann Otol**, 82: 649 – 655, 1973.

** MacKENZIE, M. *apud* COOK, T. E. *et al.* - Laryngeal papilloma: etiologic and therapeutic considerations. **Ann Otol**, 82: 649 – 655, 1973.

*** MacKENZIE, M. *apud* CLAROS, A. & CLAROS, P. - Tratamientos médicos en la papilomatosis laringotraqueal juvenil recidivante. **Acta Otorrinolaringológica**, 5(2): 51-74, 1993.

mesmo autor, porém, paradoxalmente, refere que o papiloma no adulto é uma desordem do tecido epitelial com hipertrofia papilar. Curiosa é a proposta de GOODNO (1897) que em seu livro “The practice of medicine”, propõe o tratamento com cáusticos, sangria, tuia, beladona, calcário, fósforo e sílica para a papilomatose de laringe, deixando o procedimento cirúrgico como última opção de tratamento. Ele acredita que as cirurgias favorecem a recorrência das lesões laringeas. THOST (1890), e mesmo MacKENZIE, sugerem uma possível associação entre verrugas cutâneas e papilomas laringeos. RUGGI, em 1898, apresenta um trabalho sobre tratamentos cirúrgicos do papiloma de laringe propondo a realização de uma laringofissura nos casos dessa enfermidade, o mesmo fazendo SELFA BECO, em 1901, para o tratamento de um caso de estenose laríngea posterior a um quadro de papiloma de laringe. Em 1908, CLARK, relata como a enfermidade, do ponto de vista de evolução, se apresenta: “....estes crescimentos não cedem a qualquer forma de tratamento que se tem empreendido, mesmo que radical, até que seu período de maior crescimento tenha passado” . CLAOUE (1901) propõe o uso da magnésia calcinada como terapêutica da papilomatose; forma esta de tratamento que perdurou até a década de 50 do século XX*

Ao lado do interesse histórico acima descrito, importantes são os trabalhos de UHLMANN (1923) e **ISHIKAWA (1936) dando os primeiros passos em direção à teoria viral dessa enfermidade, conseguindo reproduzir, através da inoculação, o papiloma da laringe em animais e seres humanos.

Os trabalhos com microscopia eletrônica, em lesões verrucosas de condiloma genital e papiloma de laringe, permitem a alguns autores identificar partículas do DNA-viral e do próprio papilomavírus humano (HPV), estabelecendo-o como o agente etiológico viral nessa enfermidade (SVOBODA, KIRCHNER, PROUD, 1963; DMOCHOWSKI *et al.*, 1964; NOYES, 1964; DUNN & OGILVE, 1968; BOYLE, McCOY, FOGARTY, 1971; BOYLE *et al.*, 1973; DELLA TORRE *et al.*, 1978; OKAGAKI *et al.*, 1978; FERENCZY, BRAUN, SHAH, 1981; STANBRIDGE *et al.*, 1981).

* MacKENZIE, M. *apud* CLAROS, A. & CLAROS, P. - Tratamientos médicos en la papilomatosis laringotraqueal juvenil recidivante. *Acta Otorrinolarigologica*, 5(2): 51-74, 1993.

** ISHIKAWA, K. *apud* DMOCHOSKI, L. *et al.* - A study of submicroscopic struture and of virus particles in cells of human laryngeal papillomas. *Tex Rep Bio Med*, 22: 454-471, 1964.

1.3.2. Epidemiologia e etiopatogenia da papilomatose recorrente respiratória na laringe

Tanto quanto pela sua raridade como doença, os estudos epidemiológicos da papilomatose recorrente respiratória laríngea na população, também, são raros, desconhecendo-se a incidência e a frequência real da patologia na população (BAUMAN & SMITH, 1996). Trabalhos demonstram que estes estudos são distintos quando realizados em populações adultas e infantis. Estima-se que, nos Estados Unidos, surgem de 1.500 a 3.000 casos novos a cada ano (WECK *et al.*, 1986; HELMUT & STRATE, 1987; DERKAY & DARROW, 1994; DERKAY, 1995).

QUICK, FARAS, KRZYZEK (1978) apresentam uma incidência de sete casos de papilomatose recorrente respiratória na laringe em 100.000 habitantes da população infantil. CRISTENSEN, JORGENSEN, GRONTVED (1984) e BOMHOLT (1988) relatam que as incidências dessa doença nos países escandinavos da Suécia e Dinamarca estão entre 0,2 a 0,7 casos por 100.000 habitantes.

Curiosamente, os trabalhos apresentados a partir da década de 90, mostram valores superiores. LINDEBERG & ELBRØND (1990) apresentam um estudo demonstrando que a incidência de papilomatose recorrente respiratória na laringe, em uma sub-população dinamarquesa, é de 3,68 casos por 100.000 habitantes, com pequena variação entre a população infantil (média de 3,62 casos por 100.000 habitantes) e a população adulta (média de 3,94 por 100.000 habitantes).

Nos Estados Unidos, os estudos de DERKAY (1995) mostram que a incidência da papilomatose recorrente laríngea, em uma população infantil, é da ordem de 4,3 por 100.000 habitantes. Na população adulta os resultados apontam para uma incidência de 1,8 por 100.000 habitantes.

AMADO *et al.* (1996), em estudo sobre a incidência da papilomatose do trato aerodigestivo, durante um período de 20 anos (1973-1992), em uma sub-população na Espanha, relatam números da ordem de 4,76 casos por 100.000 entre adultos e crianças.

Os escassos estudos sobre a incidência dessa enfermidade na população não impedem, porém, de se conhecer algumas características epidemiológicas.

NEW & ERICH, em 1938, observam que as crianças abaixo dos 5 anos de idade são mais suscetíveis à doença do que os adultos. Outros trabalhos fazem referência de uma incidência maior da doença nas populações infantis do que nas populações adultas, apresentando, inclusive, uma distribuição em dois grandes grupos de frequência. Em um desses grupos a incidência é maior na faixa etária dos 5 anos e no outro, entre os 20 e 40 anos (STRONG *et al.*, 1976; COHEN *et al.*, 1980; DEDO & JACKLER, 1982; IRWIN *et al.*, 1986; KASHIMA & SHAH, 1987; BAUMAN & SMITH, 1996; SHAH & HOWLEY, 1996).

Na literatura pesquisada, pouco se encontra sobre a incidência da doença em grupos étnicos. As referências dizem de uma preponderância da raça branca sobre a raça negra, tanto em adultos como em crianças (HALLDEN & MAJMUDAR, 1986; KASHIMA *et al.*, 1992; DERKAY, 1995).

HOLINGER, SCHILD, MAURIZ (1968), em uma série de 174 pacientes portadores da doença, referem uma distribuição de igualdade entre o sexo feminino e masculino no grupo infantil e uma predominância do sexo masculino, na proporção de 2:1, entre o grupo adulto. Alguns autores, em seus trabalhos, mostram uma distribuição semelhante a estes achados de igualdade entre os sexos nas populações infantis, enquanto nas populações adultas, os resultados variam na proporção de 1:1 até 3:2 do sexo masculino (FEARON & MacRAE, 1976; DEDO & JACKLER, 1982; WEISS & KASHIMA, 1983; BENJAMIN *et al.*, 1988; LINDEBERG & ELBRØND, 1989, 1990; KASHIMA *et al.*, 1992; PADAYACHEE & PRESCOTT, 1993; HARTLEY *et al.*, 1994; BAUMAN & SMITH, 1996; KLOZAR *et al.*, 1997; SHIKOWITZ *et al.*, 1998).

É reconhecida a participação do papilomavírus humano (HPV) na infecção do trato genital masculino e feminino e considerado, até mesmo, como doença sexualmente transmissível. KOUTSKY, GALLOWAY, HOLMER (1988) estimam a ocorrência da papilomatose genital, nos Estados Unidos, em um milhão de casos por ano. REID *et al.* (1984) observam que a presença desse agente em mulheres, em sua fase fértil, é da

ordem de 25%, e que nas mulheres grávidas a incidência de infecção por papilomavírus humano (HPV) está entre 0,5% a 5% (BENNETT & POWELL, 1987; FIFE, ROGERS, ZWICKL, 1987).

A presença de uma infecção por papilomavírus humano no trato genital feminino pressupõe o risco de transmissão para o neonato e, principalmente, se o parto for vaginal. Pioneiras são as observações de HAJEK (1956), e posteriormente com KAUFMANN & BALOGH (1969), que relacionam o desenvolvimento da papilomatose na laringe em criança com a presença de condiloma vaginal na mãe. Desde então, têm-se procurado evidenciar, como um dos fatores principais na etiopatogenia dessa enfermidade, a relação de antecedentes de condilomatose materna, parto vaginal e papilomatose recorrente respiratória na laringe. Alguns autores referem que esta relação está presente entre 29% a 67% (COOK *et al.*, 1973; STRONG *et al.*, 1976; QUICK *et al.*, 1978; QUICK *et al.*, 1980; HALLDEN & MAJMUDAR, 1986; ABRAMSON *et al.*, 1987). Infelizmente, os trabalhos citados nada relatam a respeito da infecção pelo papilomavírus humano (HPV) do lado paterno.

Não se encontram na literatura estudos relacionados à presença de formas subclínicas da infecção por papilomavírus humano e papilomatose recorrente na laringe (QUICK *et al.*, 1980; FIFE *et al.*, 1987; KASHIMA & SHAH, 1987; SEDLACEK *et al.*, 1989). Estudos retrospectivos e prospectivos, no entanto, sugerem que o mecanismo vertical de transmissão do papilomavírus humano (HPV) do trato genital materno para a criança, pode ocorrer (BENNETT & POWELL, 1987; SMITH *et al.*, 1991, ALBERICO *et al.*, 1996; PURANEN *et al.*, 1996; TSENG *et al.*, 1998).

KASHIMA *et al.* (1992) relatam que a doença é mais freqüente em crianças primogênicas, de mães adolescentes, primigestas e que tiveram parto vaginal. Esta mesma freqüência, ou tríade, não é encontrada nos pacientes adultos. Tais considerações são corroboradas nos trabalhos de DERKAY (1995) e SHAH *et al.* (1998).

O contato do neonato com o agente viral dos condilomas maternos, durante o trabalho de parto, explica parte dos mecanismos etiopatogênicos da papilomatose recorrente respiratória na laringe infantil. Esta evidência se deve aos achados do papilomavírus humano (HPV) em secreções da nasofaringe de crianças expostas ao microorganismo no canal de parto (SEDLACEK *et al.*, 1989).

Entretanto, outras formas de contaminação têm que ser consideradas. A presença dessa enfermidade em crianças com antecedente de parto cesárea (SHAH *et al.*, 1986) e os achados da presença do DNA do papilomavírus humano (HPV) no sangue de cordão umbilical e líquido amniótico (BAUMAN & SMITH, 1996) sugerem que outras formas etiopatogênicas estejam envolvidas.

Apesar da relação existente entre pacientes infantis portadores da papilomatose recorrente na laringe e mães com condiloma acuminado e parto vaginal, alguns autores consideram que são poucas as crianças que desenvolvem sintomas dessa doença. Trabalhos mostram que o índice de risco de crianças desenvolverem a doença com sintomatologia vai de 1:80 até 1:2400 (STRONG *et al.*, 1976; SEDLACEK *et al.*, 1989; SHAH *et al.*, 1986; KOSKO & DERKAY, 1996).

Os baixos índices de transmissão materno-infantil, aliados aos riscos de morbidade e mortalidade dos partos cesáreas, contra-indicam tal procedimento em grávidas com condilomatose vaginal, quando o intuito é prevenir a doença na população infantil (DERKAY & DARROW, 1994; SHAH *et al.*, 1998).

Os mecanismos de transmissão, reconhecidamente como possíveis na população infantil, não são considerados, quando estudados na população adulta. Pouco se sabe a respeito deles, sendo que a maioria dos autores relaciona a prática do sexo orogenital e a promiscuidade sexual como um fator comum entre os portadores adultos da moléstia (COOK *et al.*, 1973; SCHNEIDER, HOTZ, GISSMANN, 1987; KOUTSKY *et al.*, 1988; KASHIMA *et al.*, 1992).

Não se encontram estudos da influência do álcool na epidemiologia da papilomatose recorrente na laringe do adulto e o hábito do tabagismo é referido apenas como um achado na população (QUINEY, HALL, CROFT, 1989a; AMADO *et al.*, 1996).

1.3.3. Papilomavírus humano (HPV) e a papilomatose recorrente respiratória na laringe

A presença do papilomavírus humano (HPV), particularmente dos tipos 6 e 11, na etiopatogenia da papilomatose recorrente respiratória na laringea foi estabelecida pela evidência, nos trabalhos de microscopia eletrônica, imuno-histoquímica, técnicas de hibridização Southern Blot, hibridização *in situ* e pela reação em cadeia da polimerase (PCR) (SVOBODA *et al.*, 1963; DMOCHOWSKI *et al.*, 1964; NOYES, 1964; DUNN & OGILVE, 1968; BOYLE *et al.*, 1971; BOYLE *et al.*, 1973; DELLA TORRE *et al.*, 1978; OKAGAKI *et al.*, 1978; FERENCZY *et al.*, 1981; STANBRIDGE *et al.*, 1981; GISSMANN *et al.*, 1982; MOUNTS *et al.*, 1982; TERRY *et al.*, 1987; QUINEY *et al.*, 1989b; SEDLACEK *et al.*, 1989; TERRY *et al.*, 1989; TSUTSUMI *et al.*, 1989; BRYAN *et al.*, 1990; DUGGAN *et al.*, 1990; WRIGHT *et al.*, 1990; DICKENS *et al.*, 1991; RIMELL *et al.*, 1992; PADAYACHEE & PRESCOTT, 1993).

Os papilomavírus humanos são um grupo de DNA-vírus, pertencentes ao grupo A da família dos *Papovaviridae*, capazes de induzir verrugas, ou papilomas, em uma grande variedade de vertebrados e mamíferos, incluindo o homem. São os de maior tamanho, com aproximadamente 55 nanômetros (nm) de diâmetro, sendo o seu genoma um filamento duplo de DNA, com peso molecular de $5,2 \times 10^6$ daltons, e cerca de 8.000 pares de bases nitrogenadas, cuja finalidade é codificar as funções virais. Este genoma é “protegido” por uma proteína esférica, conhecida como capsídio, composta por 72 subunidades organizadas icosaedricamente (HOWLEY, 1982, 1996). O papilomavírus humano não possui membrana exterior, o que pode explicar, segundo alguns autores, a baixa antigenicidade das infecções provocadas pelo mesmo (COSTA, HOWLEY, BOWLING, 1981) (Fig. 1).

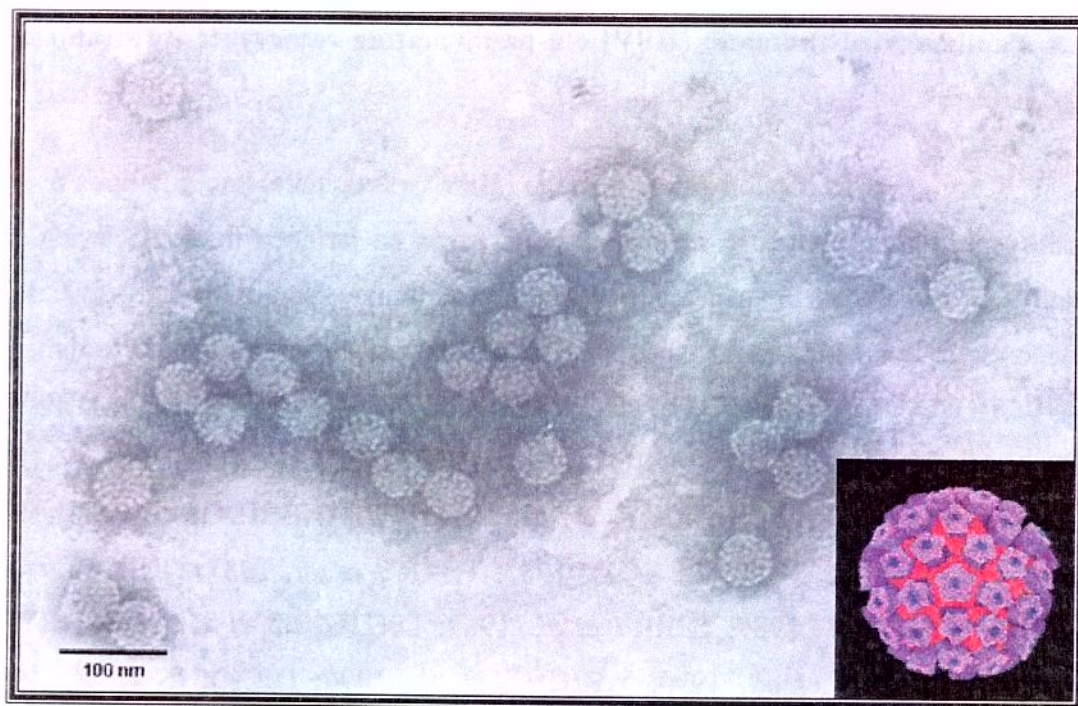


Figura 1 – Fotomicroscopia eletrônica do papilomavírus humano. No detalhe a imagem, computadorizada, tridimensional do capsídio (Adaptado: <http://www-micro.msb.lê.ac.uk/335/Papgif.html>).

O capsídio, representando 40% do genoma viral, é conhecido como uma das regiões codificantes tardias (L_1 e L_2) do papilomavírus humano (HPV) e onde os genes codificam suas proteínas. O outro segmento codificante, representando cerca de 45% do genoma viral, é conhecido como região de moldura aberta de leitura precoce (E), relacionada com a replicação viral e responsável pela transformação da célula hospedeira, através de seus genes E_1 a E_8 . As proteínas E_6 e E_7 , por exemplo, são reconhecidas pelos poderes oncogênicos dos tipos 16 e 18, quando se ligam ao gene p-53 supressor de tumores da célula e ao p-Rb (retinoblastoma), promovendo sua degeneração e favorecendo a criação de um genótipo maligno. Estas duas regiões codificantes, E (*early*) e L (*late*), são separadas por um segmento não codificante conhecido como região LCR (*long control region*), que representa cerca de 15,0% do genoma viral e está relacionado com o controle da expressão dos genes virais (HOWLEY, 1996; SHAH & HOWLEY, 1996).

Na Fig. 2, esquematicamente, observa-se a organização do genoma do papilomavírus humano (HPV), com suas respectivas regiões codificantes E e L e a não codificante LCR.

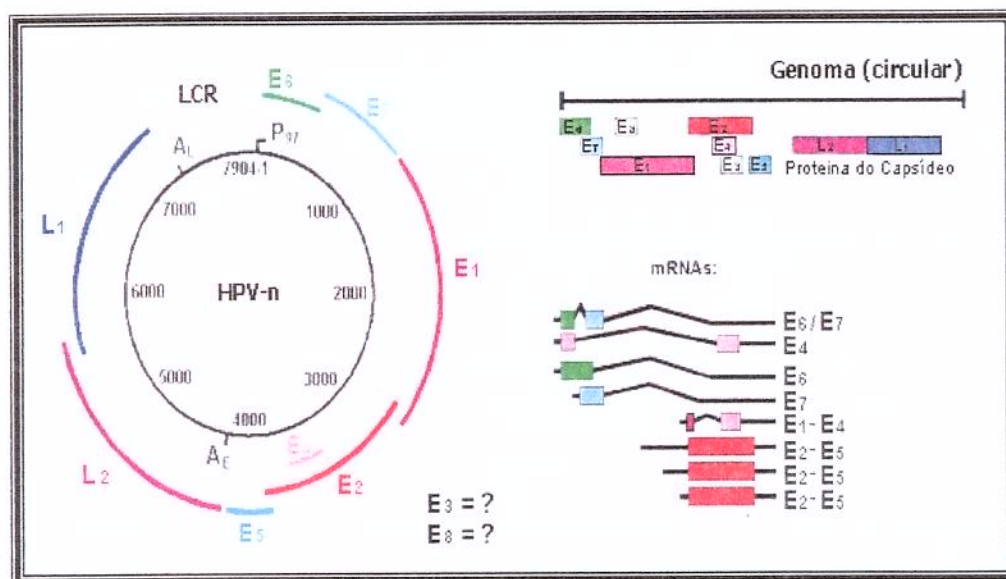


Figura 2 - Mapagenômico do papilomavírus humano (Adaptado: <http://www.tulane.edu/~dmsander/WWW/335/Papovaviruses.html>).

A taxonomia dos papilomavírus humanos (HPV) é baseada na homologia do seu DNA e não na sorologia de seus elementos (KOUTSKY *et al.*, 1988). As diferenças entre eles estão na sequência dos nucleotídeos do DNA viral (BENNETT & POWELL, 1987). Considera-se um novo tipo de vírus quando o seu DNA apresenta menos de 50% de homologia com o genoma de outro tipo já definido (COGGIN & ZUR-HAUSEN, 1979).

As análises do DNA viral isolado de lesões, permitiram a identificação de mais de 70 diferentes tipos do papilomavírus humano (HPV) e o reconhecimento de que lesões clínicas específicas estão associadas com infecções de diferentes tipos de vírus (SHAH & HOWLEY, 1996). A localização anatômica, a aparência das lesões e a história natural clínica da doença parecem ter importância quanto ao tipo viral (JENSON, KURMAN & LANCASTER, 1987).

No homem, o papilomavírus humano (HPV) apresenta uma especificidade tecidual por epitélio pavimentoso-escamoso da pele e de mucosas dos tratos urogenital, digestivo e respiratório (REID *et al.*, 1984; KOUTSKY *et al.*, 1988).

Uma das características do papilomavírus humano (HPV) é seu ciclo replicativo nos núcleos das células hospedeiras (HOWLEY, 1996). Este ciclo de “vida” inicia-se no estrato basal do epitélio, não se conhecendo, exatamente, os mecanismos de sua entrada na célula. A replicação do DNA viral nas células do estrato basal do epitélio, uma vez infectado, induz a hiperplasia celular. Este é um processo contínuo, em que os vírus “amadurecem” e se reagrupam, migrando em direção às células superficiais do epitélio, onde o vírus é encontrado (Fig. 3). Este gradiente de replicação e migração do epitélio basal para o superficial tem implicações importantes na detecção e tratamento das infecções pelo papilomavírus humano (KOUTSKY *et al.*, 1988).

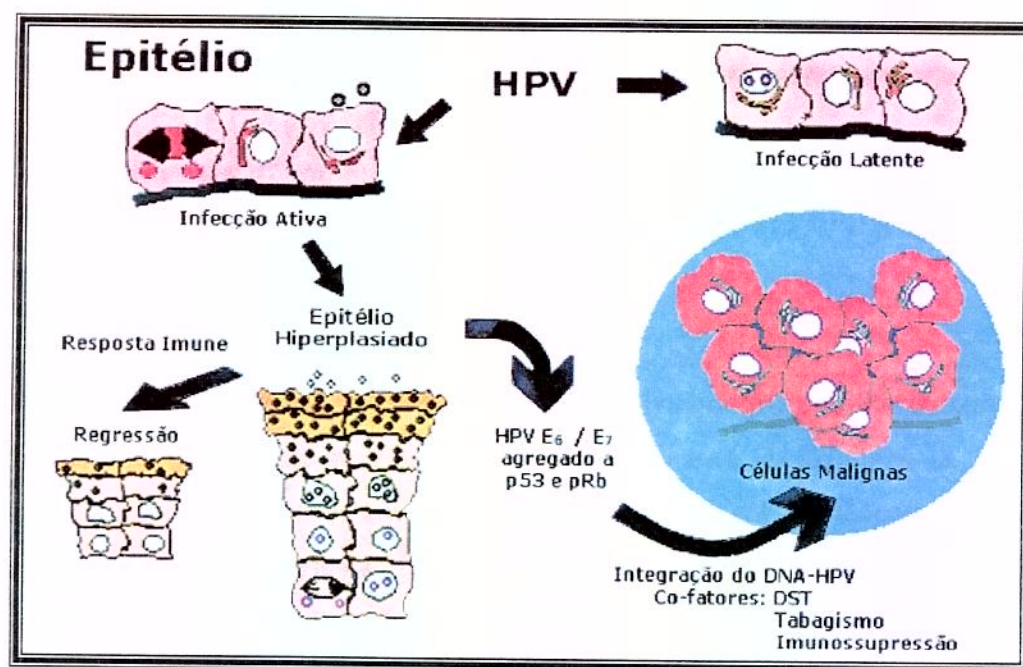


Figura 3 – Representação esquemática do ciclo de vida do papilomavírus humano no epitélio (Adaptado: <http://www.uct.ac.za/depts/mmi/jmoodie/hpv.html>).

O papilomavírus humano (HPV) pode ser encontrado em toda a mucosa do aparelho digestivo respiratório superior, tais como as cavidades nasais, faringe, cavidade oral, esôfago e árvore traqueobrônquica, porém, é a laringe a região anatômica onde se

observa a maior incidência e, também, a melhor caracterização de infecção pelo papilomavírus humano (HPV) (GISSMANN *et al.*, 1982; MOUNTS *et al.*, 1982; MOUNTS & SHAH, 1984; STRAUSS & JENSON, 1985). As regiões mais comuns são o vestibulo da laringe, a superfície medial laríngea da epiglote, as margens superiores e inferiores dos ventrículos, as pregas vocais, a carina e bifurcações dos brônquios (KASHIMA *et al.*, 1993; BORKOWSKI *et al.*, 1999; DERKAY, 2001) (Fig. 4).

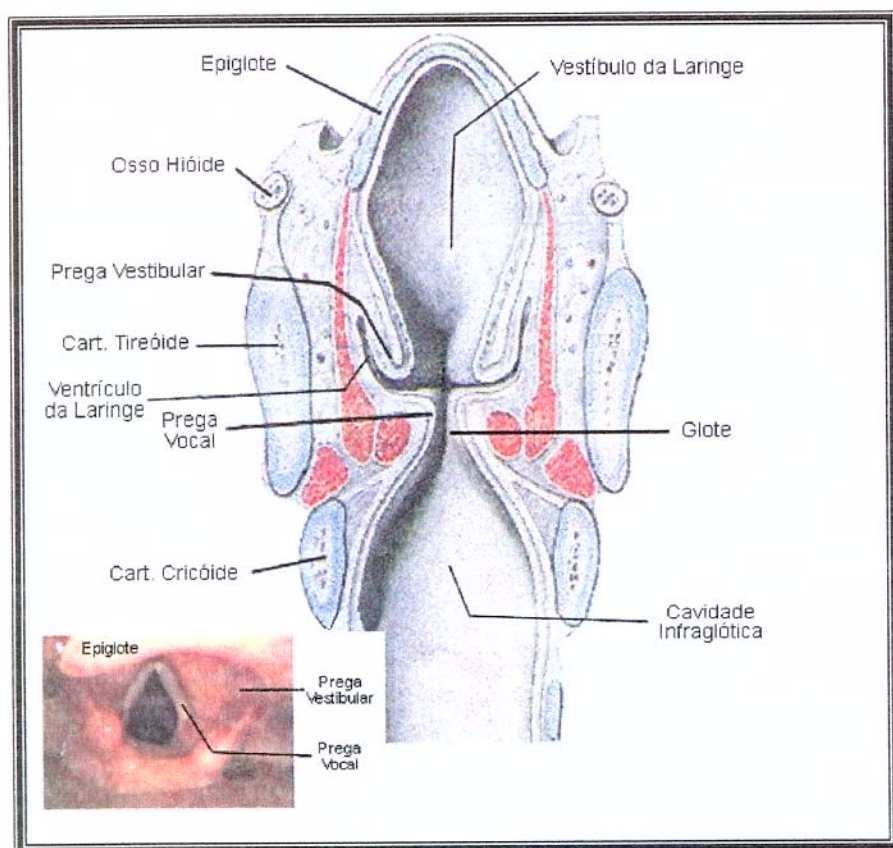


Figura 4 – Cavidade da laringe e a imagem laringoscópica no detalhe à esquerda

(Adaptado: <http://www.med.jhu.edu/voice/larynx.html>).

As infecções pelo papilomavírus humano (HPV) tipo 6 e 11, nunca demonstradas em epitélio ciliado, ocorrem principalmente nas regiões justapostas entre o epitélio ciliado e o epitélio escamoso da laringe (KASHIMA *et al.*, 1993). As alterações histológicas características, que se seguem à infecção, são as projeções digitiformes,

papilomatosas, no epitélio estratificado escamoso, que envolvem um estroma de tecido fibrovascular central. A hiperplasia da camada basal pode ocupar de um terço à metade de toda a espessura do epitélio. São achados comuns a manutenção da polaridade das células basais, a preservação da membrana basal, a acantose e as anormalidades na queratinização da camada superficial, com graus variados de paraqueratose e disqueratose. Os efeitos citopáticos mais característicos são as células com atipias coilocitóticas, isto é, a coilocitose do citoplasma associada a hipereromia e anisocitose nuclear (OKAGAKI *et al.*, 1978; BJELKENKRANTZ *et al.* 1983; ABRAMSON *et al.*, 1987; BORKOWSKI *et al.*, 1999; DERKAY, 2001). A Fig. 5 mostra essas alterações histológicas na túnica mucosa da laringe.

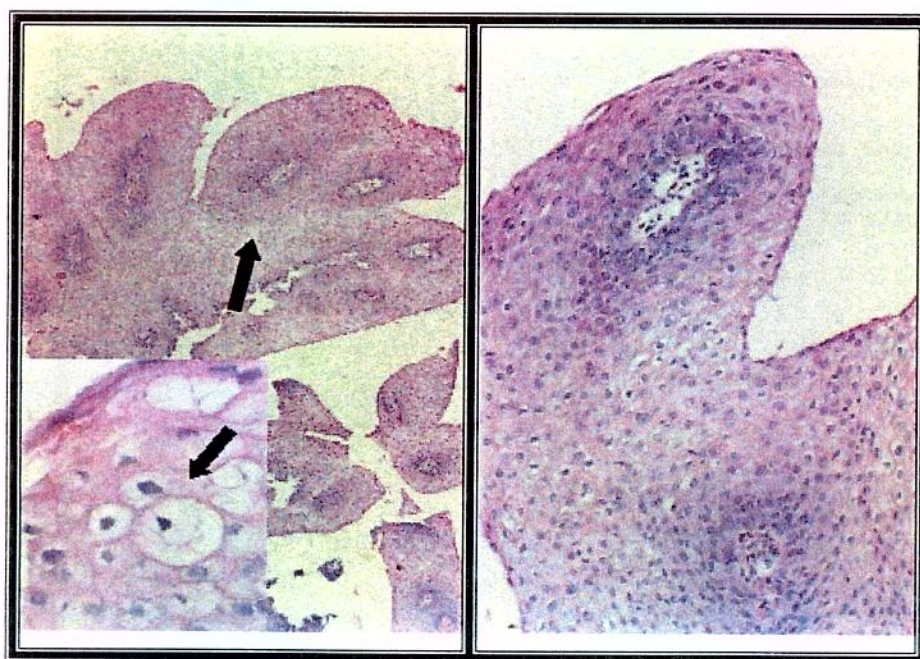


Figura 5 – Alterações histológicas da papilomatose recorrente respiratória na laringe. Observar as projeções papilíferas com o eixo fibrovascular, envolta de acentuada hiperplasia do epitélio (HE x80; HE x132). No detalhe, à esquerda, a seta aponta para as atipias coilocitóticas (HE x330) (Documentação pessoal).

1.3.4. Considerações clínicas e terapêuticas da papilomatose recorrente respiratória na laringe

Esta enfermidade tem uma evolução clínica variável. Os pacientes podem apresentar remissões espontâneas, em contraste com outros de intensa recorrência, disseminação e recidiva das lesões, obrigando a inúmeras intervenções cirúrgicas (DERKAY, 1995). Essa característica imprevisível da doença faz com que se reconheçam duas formas de apresentação clínica-evolutiva. Uma forma juvenil, maligna ou agressiva, mais comum em crianças, que apresenta um comportamento exuberante e agressivo do ponto de vista sintomatológico, levando a freqüentes complicações e difícil tratamento. A outra forma, mais incidente em adultos, é conhecida como adulta, benigna ou branda. Esta última forma quase sem recorrência, reduzida capacidade de recidiva e com baixos índices de complicações, apresentam bons resultados terapêuticos. Não se está diante de duas entidades patológicas diferentes, com um mesmo agente etiológico, mas, com formas de apresentação clínica e evolutiva distintas (QUINEY *et al.*, 1989a, QUINEY *et al.*, 1989b; DERKAY, 1995; BAUMAN & SMITH, 1996, MARONE & GUSMÃO, 2000; DERKAY, 2001).

STRONG *et al.*, em seu trabalho publicado em 1976, consideram contraditória a nomenclatura utilizada quanto às duas formas desta enfermidade. A separação em dois grupos e por faixa etária, é justificada por QUINEY *et al.* (1989a) porque:

- A distribuição e incidência dessa enfermidade são diferentes no adulto e na criança;
- As lesões papilomatosas consideradas de “incidência juvenil” apresentam-se em diferentes regiões da laringe, enquanto que as de “incidência adulta” encontram-se nas pregas vocais;
- A patogenia é diferente. Enquanto que na criança presume-se o contato desta com secreções contaminadas pelo papilomavírus humano (HPV) no canal de parto materno, no adulto essa patogenia é desconhecida.

Além dos fatores hormonais e endócrinos, autores afirmam que é a relação resultante entre a infecção do papilomavírus humano (HPV) e o hospedeiro que determina o grau de recorrência e disseminação, recidiva e complicação dessa doença. Relatam que pacientes, adultos ou crianças, com papilomatose recorrente respiratória na laringe têm o estado imunológico mais comprometido, como por exemplo, pela Aids, imunodeficiência congênita ou imunossupressão pós-transplante (STRONG *et al.*, 1976; BRIGGMANN & WHEELER, 1979; ABRAMSON *et al.*, 1987; BENJAMIN *et al.*, 1988; PERRICK *et al.*, 1990; DERKAY, 1995, 2001, SNOWDEN *et al.*, 2001).

As manifestações clínicas, tanto no adulto como na criança, estão relacionadas aos sintomas das vias respiratórias. DERKAY (2001) chama atenção para a tríade sintomática da disfonia progressiva, estridor e estresse respiratório nos pacientes com papilomatose recorrente respiratória na laringe. A disfonia persistente, em maior ou menor grau, é o primeiro e mais importante sintoma de alerta dessa enfermidade. Em crianças pequenas

uma rouquidão leve, abafada, com choro débil pode passar despercebida, dificultando e atrasando o diagnóstico. O estridor, importante e secundário à disfonia, inicialmente é inspiratório tornando-se bifásico com o progredir da doença, principalmente na faixa infantil. Outros sinais de alerta, menos comuns, compreendem a tosse crônica e seca, taquipnéia, infecções das vias aéreas superiores e pneumonias de repetição, bronquite asmática e disfagia. A dispnéia seguida de quadros de insuficiência respiratória é comum (DERKAY & DARROW, 1994; DERKAY, 1995, 2001; BAUMAN & SMITH, 1996; SADIKOT *et al.*, 1997; PERKINS, INGLIS, RICHARDSON, 1998; MARONE & GUSMÃO, 2000).

Para BAUMAN & SMITH (1996), as manifestações clínicas, tanto em adulto como em criança, apresentam um intervalo de tempo extremamente variável, desde o surgimento dos primeiros sintomas à avaliação clínica e diagnóstica da doença. Segundo estes autores, isto ocorre pela dificuldade de se examinar a laringe.

Durante a evolução clínica, é freqüente o erro de diagnóstico com outras doenças respiratórias e da laringe, tais como asma brônquica, alergia respiratória, laringite crônica inespecífica no adulto, laringite estridulosa na criança, nódulos, pólipos ou hemangiomas da laringe, laringomalácia e até mesmo carcinoma das pregas vocais (DERKAY & DARROW, 1994; DERKAY, 1995, 2001; BAUMAN & SMITH, 1996; MARONE & GUSMÃO, 2000).

À laringoscopia, direta ou indireta, observam-se lesões papilomatosas exofíticas, aglomeradas, sésseis ou pediculadas, com uma coloração que vai do róseo-claro ao cinza esbranquiçado (IRWIN *et al.*, 1986, QUINEY *et al.* 1989a; HARTLEY *et al.*, 1994; BAUMAN & SMITH, 1996; DERKAY, 2001). Na infância normalmente as lesões são vegetantes, semelhantes à amora (amoriforme), sésseis, disseminadas, coloração rósea, friável e sangrantes ao toque, enquanto que nos adultos observa-se que estas lesões são únicas, restritas a uma região anatômica, coloração esbranquiçada e consistência firme (MARONE & GUSMÃO, 2000).

As Figs. 6 e 7 mostram os diferentes aspectos macroscópicos que a papilomatose recorrente respiratória na laringe pode apresentar-se à laringoscopia.

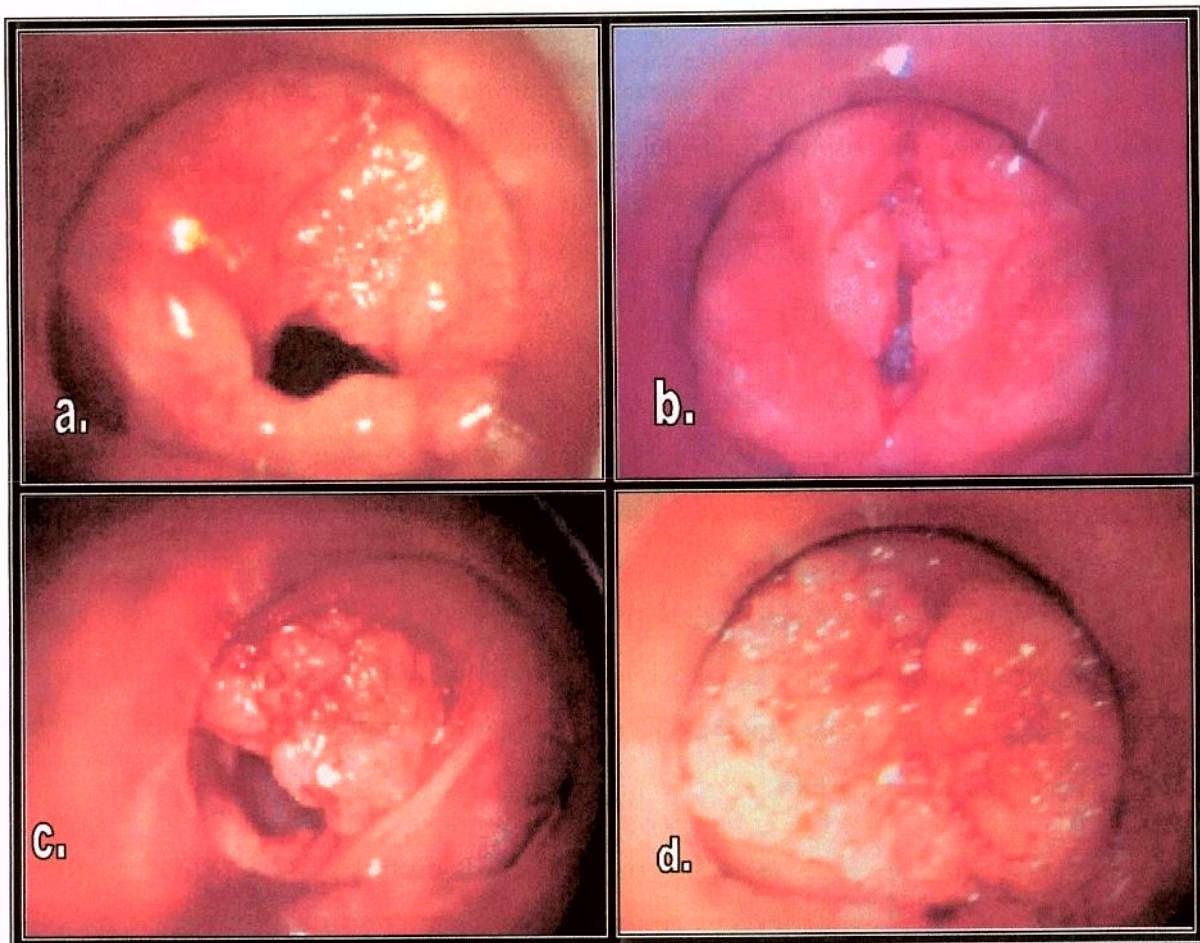


Figura 6 – Aspectos macroscópicos da papilomatose recorrente respiratória na laringe (Documentação pessoal).

- a) Única, vegetante, “amoriforme” e séssil em região glótica.
- b) Múltipla, vegetante, séssil e disseminada entre as regiões glótica e vestíbulo laríngeo.
- c) Múltipla, exofítica, coalescente e sangrante.
- d) Múltipla, exofítica, multinodular e obstrutiva.

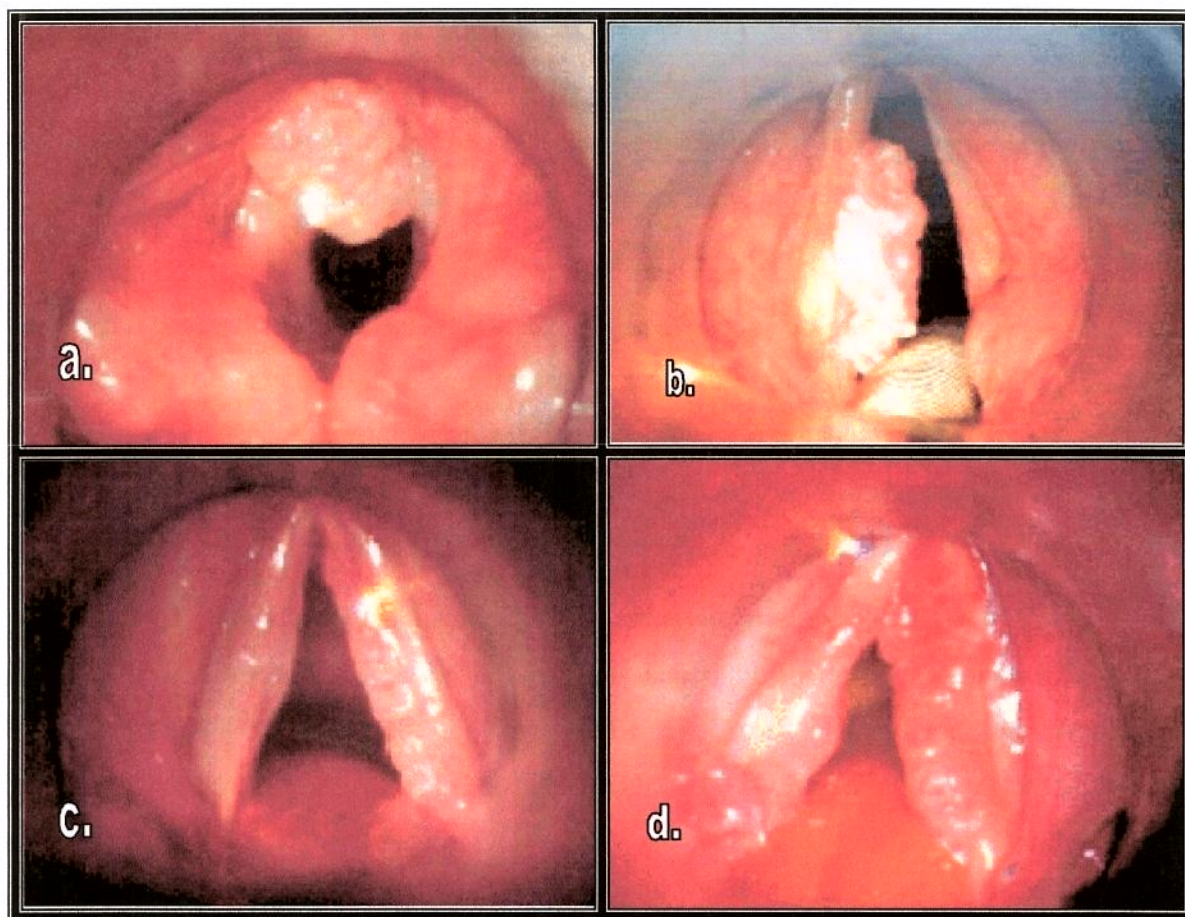


Figura 7 – Aspectos macroscópicos da papilomatose recorrente respiratória na laringe (Documentação pessoal).

- a) Única, vegetante e pediculada em região glótica.
- b) Única, verrucosa, leucoplásica, séssil e consistência firme em prega vocal esquerda.
- c) Única, vegetante, superfície irregular e séssil em prega vocal direita.
- d) Múltipla, vegetante, “amoriforme” e irregular na região glótica.

ABRAMSON *et al.* (1987) consideram que as diferenças macroscópicas das lesões da papilomatose recorrente respiratória na laringe podem sugerir e correlacionar com quadro clínico e evolutivo brando ou agressivo, não ocorrendo, porém, quanto aos achados histopatológicos, já descritos anteriormente, em que não se observam características que possam ser correlacionadas com a faixa etária ou severidade da doença.

Outros locais de ocorrência da papilomatose recorrente respiratória são principalmente a cavidade oral, o nariz, a rinofaringe e a faringe. Ao contrário dos localizados na laringe, tendem a ser únicos e pediculados, normalmente assintomáticos e facilmente removíveis cirurgicamente, sob anestesia local (CROCKETT *et al.*, 1985; CHANG *et al.*, 1991; COSTA *et al.*, 1994; MARONE & GUSMÃO, 2000).

Na traquéia são relativamente freqüentes, principalmente nos pacientes traqueotomizados e acompanham o quadro laríngeo. Na árvore brônquica e parênquima pulmonar sua incidência ocorre com índices que vão de 5% a 28,8% dos pacientes (KAWANAMI & BOWEN, 1985; MORGAN & ZITSCH, 1986; DERKAY, 1995; BLACKLEDGE & ANAND, 2000).

A transformação maligna é reportada e considerada infreqüente (MAJOROS, DEVINE, PARKHILL, 1963; RUNCKEL & KESSLER, 1980; KAWANAMI & BOWEN, 1985; CHAPUT *et al.*, 1989; HASAN *et al.*, 1995; RADY *et al.*, 1998). Segundo alguns autores, 14% de malignização ocorrem após tratamento da papilomatose recorrente respiratória na laringe após radioterapia (MAJOROS *et al.*, 1963; MAJOROS, PARKHILL, DEVINE, 1964).

Em 1871, *MacKENZIE profetizava que o laringólogo pouco podia fazer para o tratamento dessa enfermidade. Ao longo do tempo, criou-se em torno dessa doença um campo fértil de especulação e modismo, de curiosidades e curandeirismos com múltiplos modelos e escassos êxitos terapêuticos.

* MacKENZIE, M. *apud* CLAROS, A. & CLAROS, P. - Tratamientos médicos en la papilomatosis laringotraqueal juvenil recidivante. *Acta Otorrinolarigologica*, 5(2): 51-74, 1993.

Os critérios e objetivos básicos para o tratamento da papilomatose recorrente respiratória na laringe, expostos por STRONG *et al.* (1976), e válidos ainda hoje, são:

- manter as vias aéreas livres, evitar a traqueotomia e preservar a função vocal;
- proporcionar a redução do tumor e obter o máximo de sua remissão;
- nos pacientes traqueotomizados, manter a árvore traqueobrônquica livre através da broncoscopia, e, sempre utilizar cânulas curtas;
- a luta contra a doença não está em encontrar formas sofisticadas de cirurgias, mas conhecer os mecanismos patogênicos e imunes para melhor manipulação e cura do hospedeiro.

A estes objetivos, observa-se que nenhuma modalidade simples tem se mostrado efetiva na erradicação da doença. Critérios como: mais de quatro cirurgias por ano, complicações, disseminação e recorrência da doença, impõem uma terapia adjuvante (DERKAY, 2001).

Drogas como: derivados de hematoporfirina da terapia fotodinâmica, acyclovir, ribavirina, interferon-alfa, indol-3 carbinol e o cidofovir, têm sido testadas e apresentadas como promissoras na terapia coadjuvante da papilomatose recorrente respiratória na laringe (SHOUTEN, 1983; WECK *et al.*, 1986; ABRAMSON, WANER, BRANDSMA, 1988; BENJAMIN *et al.*, 1988; LEVENTHAL *et al.*, 1988; MULLOOLY, ABRAMSON, SHIKOWITZ, 1990; AGUADO *et al.*, 1991; AVIDANO & SINGLETON, 1995; DERKAY, 1995, 2001; PURCELI *et al.*, 1996; ACOSTA & LÓPEZ, 1997; COLL *et al.*, 1997; DEUNAS *et al.*, 1997; MUDRÁK, BOBÁK, SÈBOVÁ, 1997; DERKAY *et al.*, 1998; SHIKOWITZ *et al.*, 1998; SNOECK *et al.*, 1998).

Permitindo uma boa visualização e aumento do campo operatório das lesões laringeas papilomatosas, as cirurgias endoscópicas, através do laringoscópio de suspensão sob microscopia, são referidas como a melhor opção de tratamento sintomático da doença e reconhecidamente como o melhor método de se estabelecer uma via aérea patente e com pouco dano na voz do paciente (WERKHAVEN & OSSOF, 1991).

Na década de 70 o raio laser, em especial o laser de CO₂, é incorporado ao instrumental das microcirurgias de laringe, trazendo, além da otimização da técnica, resultados satisfatórios ao paciente (STRONG & JAKO, 1972; STRONG *et al.*, 1973; STRONG *et al.*, 1976; COHEN *et al.*, 1980). DERKAY (1995) relata que nos Estados Unidos da América a preferência pelo uso do laser de CO₂, no tratamento da papilomatose recorrente respiratória, é da ordem de 92% entre os cirurgiões.

1.4. O LASER EM MICROCIRURGIAS

Uma microcirurgia caracteriza-se por delicadeza de procedimento e, muitas vezes, por dificuldade de acesso. No caso específico de intervenções cirúrgicas na laringe, através de laringoscópio rígido e microscópio cirúrgico há, também, uma certa concorrência de espaço com os dispositivos do anestesista. Estas dificuldades são minimizadas quando se usa um laser, devidamente acoplado ao sistema óptico do microscópio cirúrgico.

Embora o laser já tenha se tornado um equipamento cirúrgico de rotina em vários centros especializados, existem certos aspectos relativos à interação “radiação laser – tecido” que merecem considerações no presente trabalho.

Em primeiro lugar, todo raio laser é radiação eletromagnética, portanto para que o mesmo produza qualquer ação em tecidos biológicos, seja um simples eritema ou uma ablação profunda, é necessário que haja absorção da sua radiação pelo tecido. Como regra geral, os tecidos absorvem seletivamente os diferentes comprimentos de onda de radiação, dependendo da pigmentação ou conteúdo de água dos mesmos. A pele e outros tecidos animais absorvem, em geral, muito pouco os comprimentos de onda relativos à radiação visível, isto é, à luz propriamente dita. Caso contrário, os animais terrestres não teriam condições de sobreviver à luz do dia. Assim, lasers que produzem luz visível, como é o caso do laser de HeNe (vermelho $\lambda = 632,8$ nm) e de vários outros como o de Argônio (azul $\lambda = 488$ nm e verde 514,5 nm) e os de corantes (por ex., amarelo $\lambda = 585$), somente são eficazes em situações especiais com tecidos pigmentados e com potências relativamente elevadas.

Os lasers de excímeros, como o de KrF ($\lambda = 248 \text{ nm}$) e o de XeCl ($\lambda = 308 \text{ nm}$) produzem radiação ultravioleta e atuam nos tecidos de maneira completamente diferente dos demais. Não produzem calor mas destróem os tecidos por processo fotoablativo. Estes lasers, por atuarem apenas em pequenos volumes de tecidos, têm indicação somente para casos especiais, como nas cirurgias de córnea.

Lasers do infravermelho próximo, como é o caso do Nd:YAG, ou ainda, Ho:YAG e Er:YAG, também atuam via absorção por pigmentos ou por tecidos especiais como sangue, osso, cartilagem e tecido dentário.

A chamada “radiação infravermelha longínqua” do laser de CO₂, com $\lambda = 10,6 \mu\text{m}$, pode ser considerada calor puro e são poucos os materiais que não a absorvem eficientemente. Em particular os tecidos moles, ricos em água, são facilmente carbonizados, evaporados ou sublimados ou, simplesmente, sofrem desnaturação proteica pela ação deste comprimento de onda.

Na Fig. 8a, o efeito do laser de CO₂ é exemplificado através de um corte histológico de pele animal (porco) submetida a um pulso de 10 watts, duração de 0,1 segundos e focalizado em área de diâmetro de 1 mm (MARIUZZO, 1997).

As diferentes zonas em torno do “cone” evaporado podem ser identificadas e classificadas através do esquema apresentado na Fig. 8b.

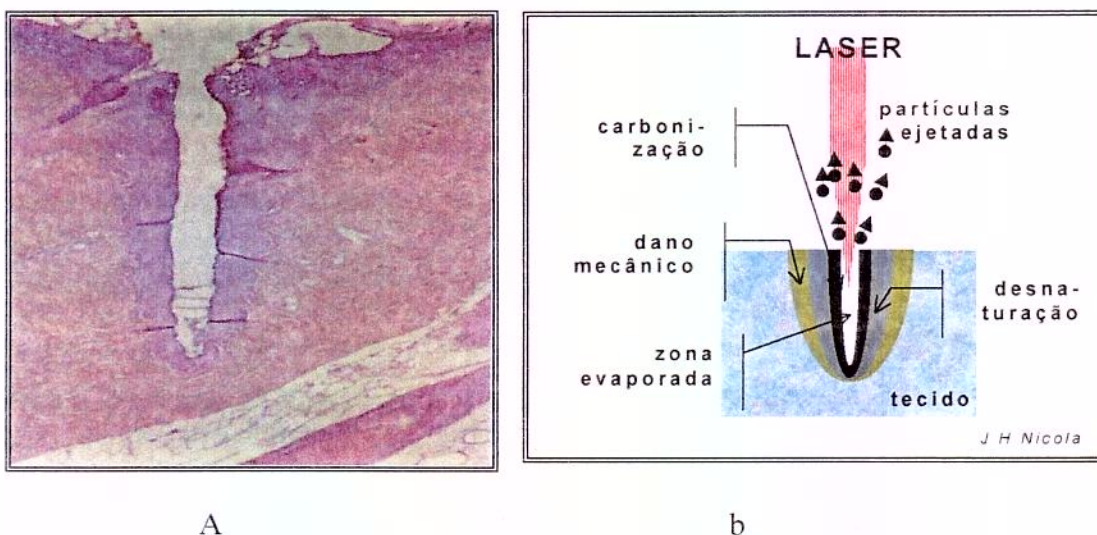


Figura 8 - a) Identificação e classificação de zonas, de um tecido animal, afetadas por pulso rápido de laser de CO₂ (Mariuzzo, 1997).

b) Esquema identificando as diferentes zonas em torno do cone evaporado (J.H.Nicola-comunicação privada).

A região central, que é a cratera propriamente dita, representa o volume que foi destruído. O material deste volume é ejetado para fora em forma de vapor e de micropartículas arrastadas pelos gases formados, com velocidades iniciais que podem chegar até 70 Km/h (TANABE, 1998).

O revestimento interno da cratera formada pela ação do laser de CO₂ se caracteriza por restos de tecidos carbonizados e alterações histológicas, característica de coagulação e necrose tecidual.

O dano mecânico, devido a altas pressões formadas quase que instantaneamente dentro do tecido, salientada no esquema da Fig. 8b, somente pode ser identificado por microscopia de grande aumento ou mesmo por microscopia eletrônica, não devendo ser confundido com edema do interstício celular que se forma mais tarde (NICOLA, 1984; COUTINHO, NICOLA, NICOLA, 1994a, 1994b).

O resultado da ação de um pulso de laser de CO₂, em um tecido depende da potência do equipamento (P, medida em watt), do tempo (t) de exposição, bem como da focalização da radiação no tecido (área de incidência). A Fig. 8a mostrou a ação de um pulso único. Certamente, se uma sequência de pulsos incidir em um mesmo ponto do tecido, o efeito resultante será diferente do mostrado, e dependerá também da frequência de repetição dos pulsos. O domínio destes conhecimentos pelo cirurgião se faz necessário, uma vez que deles depende o êxito do procedimento.

Poucos trabalhos referem-se à utilização de laser de argônio para o tratamento da papilomatose recorrente respiratória (BROPHY, SCULLY, STRATON, 1982; SCULLY, STRATON, BROPHY, 1983), certamente isto se deve às razões colocadas acima. Recentemente, McMILLAN *et al.* (1998) e VALDEZ, McMILLAN, SHAPSHAY, (2001) relatam o uso de laser de corante com $\lambda = 585$ nm para tal procedimento, classificando os resultados como muito bons. Isto deve-se à forte absorção que a oxiemoglobina apresenta nessa região espectral.

Assim, conforme salientado no fim do item anterior, desde o início da década de 1970, o laser de CO₂ é considerado o laser de eleição pela maioria dos profissionais da área. Isto não quer dizer que o laser de CO₂ seja superior a outros lasers, também, quanto a aspectos ópticos e mecânicos. Uma grande limitação da radiação infravermelha longínqua decorre do fato de que a mesma não pode ser conduzida por fibra óptica comum, requerendo, em geral, braços articulados e óptica especial, que geralmente encarecem o custo do equipamento.

Felizmente, para as microcirurgias de interesse do presente trabalho, o acoplamento do laser de CO₂ com o microscópio cirúrgico e micromanipulador pode, hoje, ser considerado excelente.

STRONG *et al.* (1972) já referem as vantagens do laser de CO₂ na exérese das lesões papilomatosas na laringe. Nas últimas décadas, o que se vê na literatura são inúmeros trabalhos que expressam as vantagens do método de tratamento com laser de CO₂ sobre as outras formas de tratamento (STRONG *et al.* 1976; LYONS, LOUSTEAU, MOUNEY, 1977; VAUGHAN, STRONG, JAKO, 1978; HEALY *et al.*, 1979; MIEHLKE,

CHILLA, VOLTRATH, 1979; CROCKETT *et al.*, 1985; CROCKETT, MacCABE, SHIVE, 1987; SALEH, 1992; DERKAY, 1995, BAUMAN & SMITH, 1996, DERKAY *et al.*, 1998; McMILIAN *et al.*, 1998).

Conforme as referências citadas acima, a cirurgia com laser de CO₂, sozinha ou combinada, tem sido considerada a modalidade de escolha no tratamento da papilomatose recorrente respiratória. Entretanto, algumas complicações relativas ao ato cirúrgico e à técnica anestésica são relatadas (FRIED, 1984).

Danos teciduais na laringe, conseqüentes da ação do laser são referidos de forma tímida na literatura, pouco informando sobre sua real incidência. Fibrose na mucosa das pregas vocais e formação de tecido fibrótico sobre a região anterior e posterior da glote são complicações resultantes de uma interação não desejada (STRONG *et al.*, 1976; WETMORE, KEY, SWEN, 1985; CROCKETT *et al.*, 1987; OSSOF, WERKHAVEN, DERE, 1991; SALEH, 1992; HARRIES, JUSMAN, BAILEY, 1995; PERKINS *et al.*, 1998).

Concomitante a essa interação indesejada na mucosa laríngea, o laser de CO₂ determina que modificações na técnica anestésica e ventilatória, nos procedimentos microcirúrgicos, ocorram. Essas modificações procuram tipo e proteção ideais de tubos endotraqueais, para a manutenção de uma via aérea pérvia com adequada ventilação e oxigenação, e o mínimo risco de ignição ou lesões teciduais decorrentes do raio laser (ANDREWS & MOSS, 1974; SNOW *et al.*, 1976; STRONG *et al.*, 1976; NORTON & DeVOS, 1978; KALHAN & REAGAN, 1980; HAYES, GABA, GOODE, 1986; FONTENOT *et al.*, 1987; HUNTON & OSWAL, 1988; SOSIS, 1989, 1993; SOSIS & DILLON, 1991).

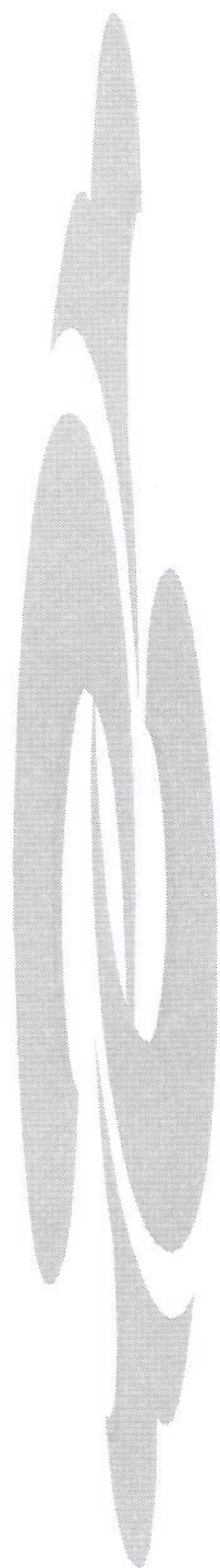
O advento de novos agentes anestésicos endovenosos e os princípios de Venturi permitem que BARR, ITSCOITZ, CHAN (1971) idealizem os primeiros métodos de oxigenação acoplados ao laringoscópio de suspensão. Desde então, salienta-se as vantagens (WOO & EURENIUS, 1982; SCHNEIDER, 1990; DHARA & BUTLER, 1992; FILIER *et al.*, 1995; FILIER, 1996; GUSMÃO *et al.*, 2000) e as desvantagens (NORTON *et al.*, 1976; MALLIOS *et al.*, 1993; HUNSAKER, 1994) desse método de ventilação a jato em

microcirurgia de laringe, tais como barotrauma, distensão gástrica, desprendimento de tecido e sangue para o interior das vias aéreas, bem como partículas do DNA-viral do papilomavírus humano para a árvore traqueobrônquica (ABRAMSON, DeLORENZO, STEINBERG, 1990; DERKAY & DARROW, 1994).

Em 1975 tem início, no Brasil, a utilização do laser de CO₂ em procedimentos otorrinolaringológicos pela equipe do Prof. Ivo A. Kuhl, do Departamento de Otorrinolaringologia da FCM da UFRGS, bem como o seu uso no tratamento da papilomatose recorrente respiratória na laringea. (KUHLE & KUHLE, 1977; KUHLE, MALINSKI, FERNANDES, 1977; COSTA *et al.*, 1989).

Na Unicamp, o primeiro trabalho empregando laser de CO₂ na área médica, de caráter experimental, mostrou o efeito da radiação laser de 10,6 µm em mucosa oral em função da focalização do feixe (NICOLA *et al.*, 1981), estabelecendo uma relação entre densidade de potência, tempo de exposição e efeitos na mucosa.

Esse trabalho motivou a continuidade de pesquisa na área, com a construção de um laser de CO₂ nacional (LIMA, NICOLA, NICOLA, 1983), a criação de um grupo multidisciplinar de Cirurgia Experimental da FCM-Unicamp (NICOLA, 1984) e posteriormente, em 1989, a criação da Unidade Multidisciplinar de Medicina Laser (UMML) no HC-Unicamp. A existência de um laboratório para o treinamento e familiarização com o equipamento foi fundamental e imprescindível para a aplicação clínica em pacientes no HC-Unicamp. Através dessa estrutura foi possível a realização de inúmeros trabalhos e pesquisas, além de um setor de atendimento e procedimento ambulatorial, sob anestesia geral ou local (NICOLA, 1984; NICOLA, GUSMÃO, NICOLA, 1988; COUTINHO *et al.*, 1994a, 1994b; NICOLA *et al.*, 1994a, 1994b; NICOLA *et al.*, 1995 e 1997; BALDIN, 1998).



2. MATERIAL E MÉTODO

Para atingir os objetivos do presente trabalho foram atendidos, clínica e cirurgicamente, durante o período de março de 1986 a outubro de 2000, pacientes com hipótese diagnóstica de papilomatose recorrente respiratória na laringe.

2.1. CASUÍSTICA

A presente casuística constou do estudo retrospectivo de 72 prontuários médicos de pacientes com hipótese diagnóstica de papilomatose recorrente respiratória na laringe, entre adultos e crianças, com idades entre um e 69 anos, atendidos no Setor de Laringologia do Serviço de Otorrinolaringologia e na UMML do HC-Unicamp, com a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa, da FCM-Unicamp (anexo I)

Os critérios de inclusão foram estabelecidos permitindo que o autor sempre estivesse presente nas rotinas de atendimento:

- terem realizado o mínimo de uma consulta médica no Setor de Laringologia da disciplina de Otorrinolaringologia da FCM-Unicamp;
- terem realizado, ao menos, um procedimento microcirúrgico de laringe, independente de convencional ou a laser de CO₂;
- terem realizado pelo menos um retorno após tratamento cirúrgico, entre 30 e 40 dias;
- terem pelo menos um resultado anatomopatológico com o diagnóstico de “papiloma de laringe” e/ou “lesão compatível com infecção por HPV na laringe”, realizado pelo Serviço de Anatomia Patológica do HC-Unicamp.

2.2. MATERIAL PARA EXAMES E CIRURGIAS

Os exames iniciais e de acompanhamento, envolvendo endoscopias, foram realizados com auxílio de endoscópio flexível (Endoscópio Machida, modelo ENF, de 3,0 mm de diâmetro) e/ou telescopia rígida, com angulação de 90°, 70° e 0° da marca STORZ, sob iluminação de uma fonte de luz fria de halogênio, de 150 Watts. Nas situações de dificuldade de observação ou cooperação dos pacientes, situações ocorridas principalmente

em crianças, estas eram encaminhadas para o Centro Cirúrgico Central do HC-Unicamp para a realização de uma microlaringoscopia direta, com laringoscópio rígido de suspensão, ou broncoscópico rígido ou flexível, sob anestesia geral.

As microcirurgias foram realizadas na UMML do HC – Unicamp, fazendo uso, indiscriminadamente, de dois lasers de CO₂ de diferentes procedências. Tais equipamentos foram o da TECNO LASER, modelo TL-1030, de fabricação nacional, 30 watts de potência máxima, com ponto focal de 1,0 mm de diâmetro na distância focal de 400 mm; e o da SHARPLAN, modelo 40C, de fabricação israelense, 40 watts de potência máxima, ponto focal de 0,5 mm de diâmetro na distância focal de 400 mm. Ambos os aparelhos apresentavam mecanismos acopláveis ao microscópio cirúrgico ZEISS, modelo OPMI-6. A equivalência dos efeitos esperados dos dois equipamentos basearam-se em uma tabela (anexo II) (NICOLA, J. H. – comunicação privada) que apresenta resultados de cálculos de densidades de potências (W/mm²) em função das focalizações e potências de cada equipamento.

2.3. MÉTODOS

2.3.1. Método cirúrgico e de acompanhamento clínico

As consultas médicas otorrinolaringológicas, durante esse período, ocorreram no Ambulatório de Otorrinolaringologia da Unicamp, e foram feitas pelo autor, ou sob a supervisão direta deste, quando se tratava de médico residente da disciplina de ORL-Unicamp, estagiando no Serviço de Laringologia. Essas consultas constavam de anamnese e antecedentes pessoais dos pacientes e exame físico especializado otorrinolaringológico. Todos os pacientes, com a hipótese diagnóstica de papilomatose recorrente respiratória na laringe, foram submetidos a uma laringoscopia direta flexível. Os resultados dessas endoscopias eram anotados em uma ficha de exame de endoscopia (anexo III).

As intervenções cirúrgicas endoscópicas com laser de CO₂ foram realizadas como procedimentos ambulatoriais, na sala cirúrgica da UMML do HC-Unicamp, com o paciente sob anestesia geral endovenosa. Segundo critérios clínicos e anestésicos, três

técnicas ventilatórias, por entubação orotraqueal, pelo traqueostoma e por ventilação a jato, foram utilizadas. Além dos cuidados com o paciente, buscava-se um campo cirúrgico laringo-traqueal livre da sonda de entubação além da diminuição dos riscos de complicação com laser de CO₂ com relação às perfurações das mesmas e à combustão com o O₂.

Procedia-se a microlaringoscopia direta com o laringoscópio de suspensão, para a adequada observação e demarcação das lesões papilomatosas nas estruturas laringeas. Inicialmente realizava-se a retirada de material para o exame anatomopatológico, com micropinça laríngea, do tipo saca-bocado.

A rotina, estabelecida para o processo cirúrgico propriamente dita, se caracteriza pelo uso do laser de CO₂ em duas fases distintas e sucessivas. Na primeira, as exéreses dos brotos papilomatosos da laringe foram realizadas com o laser no modo contínuo com potência e focalização adequadas, dependendo do equipamento utilizado e conforme a tabela de equivalência (anexo II), para resultar em densidade de potência (Dp) da ordem de 35,0 W/mm². Nestas densidades de potência obtém-se o melhor corte e ablação dos tecidos.

Após observar, mesmo com a presença de lesões, que a luz glótica estava patente, não comprometendo as vias respiratórias no pós-operatório, passava-se para a segunda fase do procedimento, utilizando o laser de CO₂, ainda em modo contínuo, mas com potência e foco adequados para resultar em densidade de potência baixa, da ordem de 8,0 W/mm², com o conseqüente efeito coagulativo, obtendo-se, assim, desnaturação proteica do tecido papilomatoso, isto é, coagulando as lesões remanescentes, procurando manter a integridade da mucosa laríngea. Este efeito de baixa potência é muito semelhante ao obtido por VALDEZ *et al.* (2001), utilizando um laser de corante sintonizado em 585 nm.

No sentido de evitar danos ao paciente ou à equipe cirúrgica, por reflexões indesejadas do raio laser pelos materiais metálicos, foram tomados cuidados para a proteção ocular do paciente e da equipe cirúrgica na sala, com uso de gaze umedecida com soro fisiológico 0,09% e óculos, respectivamente. Os tubos endotraqueais, quando não metálicos, eram protegidos com algodão umedecido com soro fisiológico 0,09%.

Uma vez terminado o procedimento cirúrgico, os pacientes eram encaminhados à recuperação anestésica de onde, ao serem liberados, eram reencaminhados à UMML para orientação e marcação de retorno.

Os dados relativos a cada paciente, tais como, descrição da cirurgia, avaliações ambulatoriais, biópsias, intercorrências, etc., foram criteriosamente anotadas em prontuário.

2.3.2. Método de avaliação da casuística

Para facilitar a análise dos dados registrados nos prontuários dos 72 pacientes tratados e acompanhados, foi desenvolvido um “Protocolo de Avaliação Clínico-Epidemiológico da Papilomatose Recorrente Respiratória na Laringe” cujo fac-símile encontra-se no Anexo IV. Os sete itens de avaliação são:

1. Identificação e Antecedentes Pessoais
2. História Clínica e Antecedentes Clínicos
3. Exame Laringoscópico
4. Tratamento Cirúrgico a Laser de CO₂
5. Complicações
6. Epicrise
7. Recidivas

Os três primeiros itens contemplam as variáveis relacionadas com os aspectos clínicos e epidemiológicos. Os quatros últimos itens, relacionam-se ao tratamento com laser de CO₂ e os resultados obtidos.

Uma terminologia foi definida neste estudo. Convencionou-se chamar “Em Tratamento” o período em que os pacientes, com resultados de papilomatose recorrente respiratória na laringe, foram acompanhados pelo autor, de acordo com a programação

ambulatorial e cirúrgica dos serviços envolvidos neste estudo. Todos os pacientes, em tratamento, foram examinados em períodos regulares de três a quatro meses, quando da persistência da patologia. Nos casos de recorrência, fora dos prazos estipulados, realizavam-se os procedimentos de atendimento clínico e tratamento cirúrgico de acordo com a necessidade clínica individual do paciente. Caso houvesse algum episódio de risco de vida, com quadros dispnéicos e/ou de insuficiência respiratória, o Serviço de Urgência em Otorrinolaringologia do HC-Unicamp estava orientado a evitar, tanto quanto possível, a realização da traqueotomia.

A condição “Controle Ambulatorial” foi considerada como o período em que os pacientes encontravam-se livres de lesões que sugerissem papilomatose recorrente respiratória na laringe, confirmados, pelo autor, após a realização de uma microlaringoscopia direta, sob anestesia geral. Este período constava de retornos ambulatoriais, regulares, a cada três ou quatro meses, durante três anos seguidos.

A condição “Alta” foi considerada quando, após o período de controle ambulatorial de três anos seguidos, a realização de uma microlaringoscopia direta, sob anestesia geral, não evidenciasse qualquer reaparecimento das lesões papilomatosas no sítio laríngeo. Nessa oportunidade, o paciente era orientado para que, caso houvesse reaparecimentos dos sintomas ou recidivas da doença, deveria retornar ao Serviço de Laringologia do HC-Unicamp.

Considerou-se como “Abandono” a situação em que o paciente, por qualquer razão, de ordem pessoal, profissional, social, econômica, ou mesmo médica, não tinha retornado ao tratamento com laser de CO₂ e/ou aos controles ambulatoriais de três anos.

O termo “recorrente” foi utilizado se, durante o período de tratamento, o paciente mantivesse a presença de lesões características da papilomatose recorrente respiratória na laringe.

Foi considerada “recidiva” a situação em que o paciente apresentasse o reaparecimento das lesões papilomatosas na laringe durante o período de três anos de controle ambulatorial e/ou após a condição de alta da Instituição.

A Fig. 9 apresenta o fluxograma de evolução e acompanhamento do paciente com papilomatose recorrente respiratória na laringe.

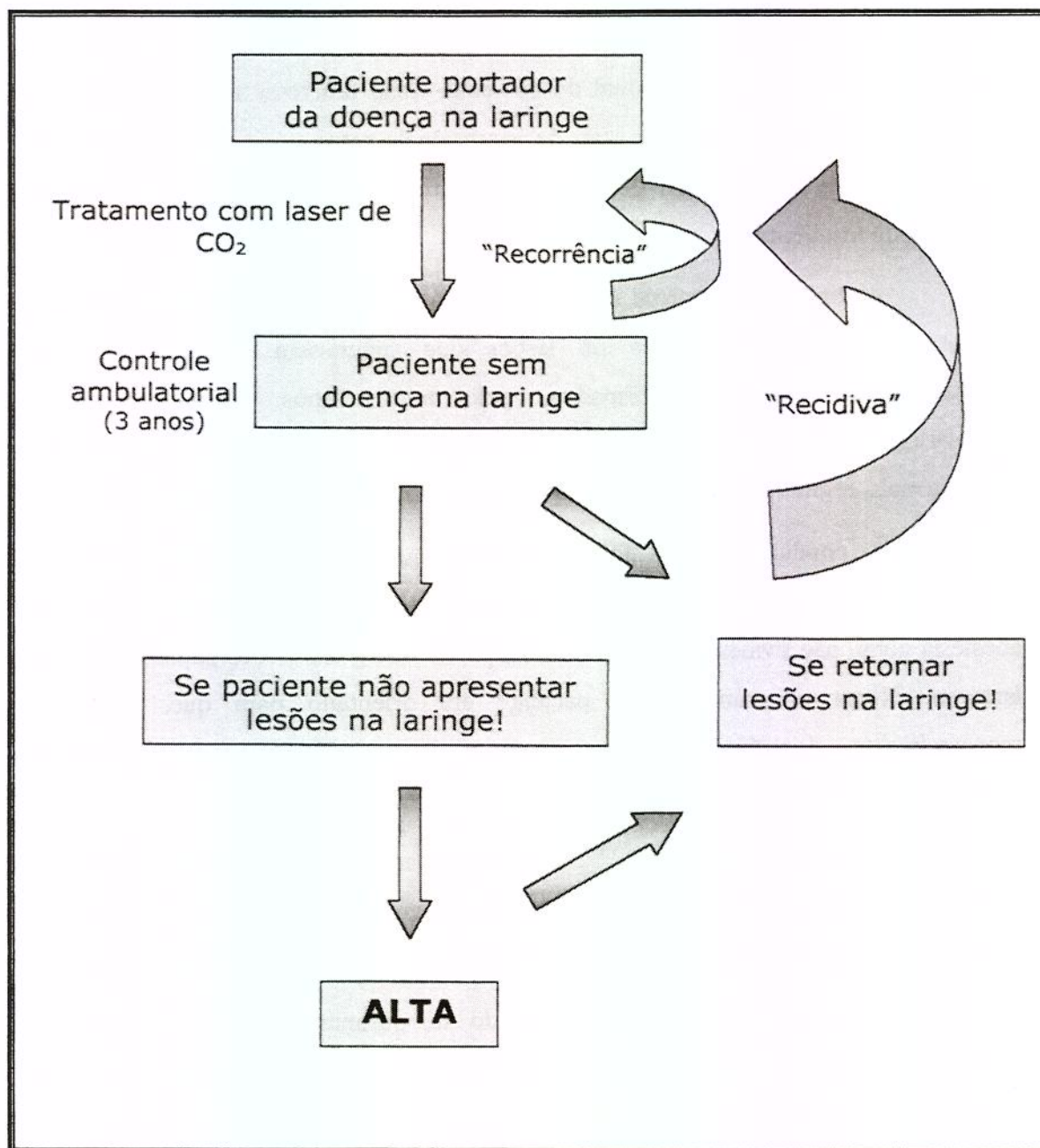


Figura 9 – Fluxograma da evolução e acompanhamento do paciente com papilomatose recorrente na laringe.

Utilizaram-se, para as análises e correlações de todos esse dados, os programas Epi-Info, versão 6.04b, e o SPSS para Windows, versão 6.0., com os métodos estatísticos do qui quadrado, teste exato de Fischer, comparação de médias para métodos paramétricos e não paramétricos e a análise de correlação e regressão linear.



3. RESULTADOS

Quanto aos aspectos epidemiológicos e clínicos, os resultados obtidos do protocolo de avaliação (anexo III) serão apresentados na seguinte ordem: 1. Identificação e Antecedentes Pessoais; 2. História Clínica e Antecedentes Clínicos e 3. Exame Laringoscópico.

Em relação ao primeiro item, esta casuística constituiu-se de uma população de 72 indivíduos, 37 do sexo feminino e 35 do sexo masculino, com idade mínima de um ano e máxima de 69 anos. A distribuição por idade mostrou uma curva com característica bimodal, assimétrica, definindo duas populações: a de maior incidência, composta por 44 indivíduos com idade entre zero e até 20 anos e outra de menor incidência composta por 28 indivíduos com idade entre 20 e 69 anos (Graf. 1).

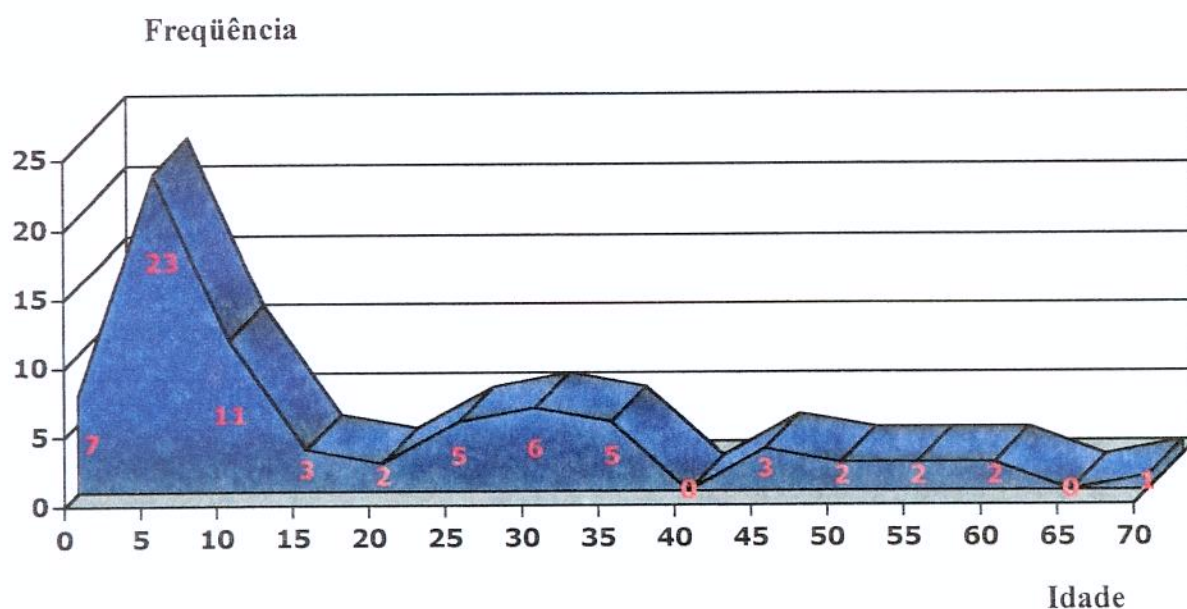


Gráfico 1 - Distribuição da amostra segundo a idade.

Em decorrência dos resultados da frequência encontrados nesta distribuição por idade, convencionamos denominar de amostra ou população jovem ao conjunto de indivíduos que se encontravam abaixo dos 20 anos de idade, e de amostra ou população adulta ao conjunto de indivíduos que se encontravam com ou acima dos 20 anos de idade.

A Tab. 1 mostra os resultados obtidos quanto à distribuição ao sexo, da amostra em estudo. Na população jovem havia 27 indivíduos (61,4%) do sexo feminino e 17 indivíduos (38,6%) do sexo masculino. Na população adulta essa distribuição era de 10 (35,7%) indivíduos do sexo feminino e de 18 (64,3%) indivíduos do sexo masculino.

Tabela 1 - Distribuição quanto ao sexo

	Jovem	Adulta	Total
Feminino	27 (61,4%)	10 (35,7%)	37 (51,4%)
Masculino	17 (38,6%)	18 (64,3%)	35 (48,6%)
Total	44 (61,1%)	28 (38,9%)	72 (100,0%)
$\chi^2 = 3,538$	GL= 1 p= 0,06		

A casuística, em relação à raça, era de 52 (72,2%) caucasianos, e 20 (27,8%) não-caucasiano. A análise desses dados, quando pormenorizada, mostrou que na população jovem havia 28 (63,6%) caucasianos e 16 (36,4%) não-caucasianos, enquanto que na população adulta 24 (85,7%) indivíduos eram caucasianos e 4 (14,3%) não-caucasianos. Estes resultados são observados na Tab. 2.

Tabela 2 - Distribuição quanto à raça

	Jovem	Adulta	Total
Caucasiano	28 (63,6%)	24 (85,7%)	52 (72,2%)
Não-caucasiano	16 (36,4%)	04 (14,3%)	20 (27,8%)
Total	44 (61,1%)	28 (38,9%)	72 (100,0%)
$\chi^2 = 3,129$	GL= 1	p= 0,07	

A avaliação econômica da população foi realizada através dos dados obtidos do rendimento familiar como um todo e dos resultados da relação renda familiar/número de pessoas, ou seja, a renda *per capita*. A Tab. 3 mostra que mais da metade da amostra válida, 33 indivíduos (54,1%), tinha renda familiar de até R\$ 500,00 e, no outro extremo, encontravam-se 3 (4,2%) indivíduos com rendimentos acima de R\$2001,00. Da casuística de 72 indivíduos, 11 (15,3%) não responderam a este quesito.

Tabela 3 – Distribuição da renda familiar

Renda Familiar (R\$)	Incidência (Nº. Pacientes)	Frequência	Frequência Válida	Frequência Acumulada
Até 500	33	45,8 %	54,1 %	54,1 %
501 a 1000	16	22,2 %	26,2 %	80,3 %
1001 a 2000	09	12,5 %	14,8 %	95,1 %
Acima 2001	03	04,2 %	04,9 %	100,0 %
Sem informação	11	15,3 %	—	—
Total	72	100,0 %	100,0 %	

A Tab. 4 mostra que, ao se analisar a renda *per capita* dos 33 indivíduos de menor renda e, presumindo que o ganho familiar fosse de R\$500,00, foram encontrados valores situados entre os extremos de R\$ 45,45 e R\$ 250,00 *per capita*. No estudo pormenorizado desses valores *per capita*, isto é, a relação do número de indivíduos da amostra estudada sobre o número de pessoas na família, dividido pelo rendimento familiar presumido pelo paciente, tem-se que 54,5% dos indivíduos dessa amostra viviam em famílias com uma renda mensal abaixo dos R\$ 100,00 por pessoa e que 81,8% destas pessoas sobreviviam com uma renda *per capita* familiar inferior ao salário mínimo vigente no país.

Tabela 4 – Distribuição da renda *per capita* na amostra de menor renda familiar

Relação no. Pacientes X nº. de Pessoas na Família	Renda <i>per capita</i> em Real (R\$)	Frequência na Amostra X Frequência Acumulada
1 / 11	45,45	3,0 % - 3,0 %
2 / 9	55,55	6,1 % - 9,1 %
3 / 7	71,42	9,1 % - 18,2 %
5 / 6	83,33	15,1 % - 33,3 %
7 / 5	100,00	21,2 % - 54,5 %
9 / 4	125,00	27,3 % - 81,8 %
4 / 3	166,66	12,1 % - 93,9 %
2 / 2	250,00	6,1 % - 100,0 %

A variável “idade materna ao nascimento” do indivíduo portador de papilomatose recorrente respiratória na laringe evidenciou valores diferentes entre as duas populações. Enquanto que na população jovem a média de idade materna ao nascimento era de 24,2 anos, com desvio padrão de 6,063 na população adulta esse valor da média se elevava para 29,8 anos, com desvio padrão de 5,724. Verifica-se, pela Tab. 5, que na amostra jovem os valores das idades maternas são inferiores em relação à amostra adulta. Enquanto que entre os jovens apenas 25% das mães tinham até 21 anos de idade na época do nascimento de seu filho portador da enfermidade, na amostra adulta, para esse mesmo percentil, o resultado foi de 25 anos.

Tabela 5 – Idade materna ao nascimento do paciente portador da enfermidade

	Amostra Jovem Casos estudados = 38	Amostra Adulta Casos estudados = 11
Percentil 25%	21,0 anos	25,0 anos
Percentil 50%	23,0 anos	30,0 anos
Percentil 75%	26,0 anos	36,0 anos
Média	24,211	29,818
Desvio Padrão	+/- 6,063	+/- 5,724
t = 2,73	GL=47 p<0,01	

A Tab. 6 apresenta os resultados das análises de dados com a variável “ordem de nascimento na irmandade familiar”. Da casuística de 72 indivíduos da amostra em estudo, foram obtidas, e consideradas como válidas, as informações de 56 deles. Dessa amostra válida, 26 indivíduos (46,4%) têm a condição de primogenidade na ordem de nascimento na família, e o restante dos pacientes (53,6%) diluídos em diferentes ordens na irmandade.

Tabela 6 – Ordem de nascimento na irmandade familiar

Ordem na Irmandade	Frequência na Amostra	Porcentagem Total	Porcentagem Válida	Porcentagem Acumulada
1 ^o	26	36,1 %	46,4 %	46,4 %
2 ^o	12	16,7 %	21,4 %	67,9 %
3 ^o	6	8,3 %	10,7 %	78,6 %
4 ^o	7	9,7 %	12,5 %	91,1 %
5 ^o	2	2,8 %	3,6 %	94,6 %
6 ^o	1	1,4 %	1,8 %	96,4 %
9 ^o	1	1,4 %	1,8 %	98,2 %
12 ^o	1	1,4 %	1,8 %	100,0 %
Sem informação	16	22,2 %	-	-
Total	72	100,0 %	100,0 %	-

O antecedente materno, quanto ao “tipo de parto”, foi pesquisado na casuística toda. Porém, na amostra adulta, encontrou-se insuficiência de dados, ou por desconhecimento do informante, ou por ausência dessa informação nos registros clínicos e de anamnese do paciente. Em razão deste fato, procedeu-se apenas às análises na amostra jovem.

Na população jovem o antecedente de parto normal foi referido em 32 (74,4%) pacientes, enquanto que o parto cesárea foi referido em 11 (25,6%) dos pacientes. Apenas em um paciente não foi possível obter esta informação. Na Tab. 7, encontra-se o resultado quanto ao tipo de parto realizado entre os indivíduos da população jovem estudada.

Tabela 7 – Antecedentes de parto dos pacientes da amostra jovem

	Frequência na Amostra	Porcentagem Total	Porcentagem Válida	Porcentagem Acumulada
Normal	32	72,7 %	74,4 %	74,4 %
Cesárea	11	25,0 %	25,6 %	100,0 %
Sem informação	1	2,3 %	-	-
Total	44	100,0 %	100,0 %	-

Indícios ou suspeitas de infecção pelo papilomavírus humano (HPV), tanto materno quanto paterno, foram avaliados apenas na população jovem. A Tab. 8 mostra que esta suspeita ou indícios de infecção viral estava presente em 31,8% (14 pacientes) no lado materno e 15,9% (7 pacientes) no lado paterno. Em mais da metade da população jovem não foi possível a obtenção desses dados, perfazendo um índice de 52,3% (23 pacientes) sem informação.

Tabela 8 – Indícios de infecção pelo papilomavírus humano genital na família

	Frequência na Amostra	Porcentagem da Amostra
Genitor Materno	14	31,8 %
Genitor Paterno	7	15,9 %
Sem informação	23	52,3 %

A Tab. 9 apresenta os resultados quanto ao hábito e antecedentes sexuais, pesquisados entre os indivíduos adultos portadores da doença. O item “atividade sexual” foi respondido, positivamente, por 26 (96,3%) dos indivíduos. Destes, a atividade sexual com hábito do sexo oral foi referida por seis (37,5%) indivíduos e, apenas dois (9,1%) referiram antecedentes de doença sexualmente transmissível. Não se pesquisou, na população jovem, a atividade sexual, assim como a eventual suspeita de abuso sexual nesse grupo.

Tabela 9 – Hábito e antecedentes sexuais da população adulta

	Frequência na Amostra	Porcentagem da Amostra
Atividade sexual	26	96,3 %
Prática do sexo oral	06	37,5 %
Antecedentes DST (+)	02	9,1 %

DST= Doença Sexualmente Transmissível

Os resultados quanto aos antecedentes de etilismo e tabagismo, na população adulta, são encontrados na Tab. 10. O etilismo estava presente em 35,7% dos pacientes portadores de papilomatose recorrente respiratória, e o tabagismo em 42,9% nos indivíduos portadores da moléstia.

Tabela 10 – Etilismo e tabagismo entre os pacientes da população adulta

	Frequência na Amostra	Porcentagem da Amostra
Etilismo	10	35,7 %
Tabagismo	12	42,9 %

O segundo item da casuística, que investigou a história e antecedentes clínicos, mostrou que os indivíduos portadores da moléstia foram encaminhados à Instituição com o diagnóstico de papilomatose recorrente respiratória na laringe em 34 (47,2%) pacientes, e sem diagnóstico da doença em 38 (52,8%) pacientes. Estes resultados, apresentados na Tab. 11, quando pormenorizados entre as duas populações, mostraram que na população jovem a positividade do acerto da hipótese diagnóstica da doença foi de 61,4% (27 pacientes), contra 25% (7 pacientes) na população adulta.

Tabela 11 – Diagnóstico da enfermidade na casuística

	Amostra Jovem	Amostra Adulta	Total
Diagnóstico (+)	27 (61,4%)	07 (25,0%)	34 (47,2%)
Diagnóstico (-)	17 (38,6%)	21 (75,0%)	38 (52,8%)
Total	44 (61,1%)	28 (38,9%)	72 (100,0%)
$\chi^2 = 7,678$	GL= 1	p < 0,01	

O tempo de doença pré-tratamento, Tab. 12, foi aqui considerado como o espaço de tempo desde o aparecimento do(s) primeiro(s) sintoma(s) até o primeiro atendimento no Serviço de Otorrinolaringologia do HC-Unicamp. Esse dado foi referido pelo paciente e/ou seus familiares e apresenta uma diferença significativa entre as duas populações. Na amostra jovem tivemos um tempo médio de 1,41 ano (1 ano e 5 meses) entre o início dos sintomas e o primeiro atendimento em serviço especializado, enquanto que na amostra adulta esse valor elevou-se para 2,33 anos (2 anos e 5 meses).

Tabela 12 – Tempo de doença na casuística

	Amostra Jovem (Casos válidos = 44)	Amostra Adulta (Casos válidos = 25)
Percentil 25%	0,68 ano (8 meses)	0,62 ano (7 meses)
Percentil 50%	1,41 ano (1a. e 5 meses)	2,33 anos (2a. e 5 meses)
Percentil 75%	2,45 anos (2a. e 4 meses)	13,54 anos (13a. 6 meses)
Média	1,41 ano (1a. e 5 meses)	2, 33 anos (2a. e 5 meses)

A sintomatologia predominante, motivo do encaminhamento do paciente à Instituição, é apresentada na Tab. 13. Os sintomas referidos, tanto na população jovem como na adulta, em relação ao trato aéreo-digestivo alto, foram referidos pelo paciente e/ou por um dos acompanhantes. A sintomatologia apresentada podia ser um único sinal ou sintoma, ou acompanhada de outros sinais ou sintomas, por ordem decrescente de importância. Observou-se que o sintoma predominante da maioria dos casos foi a disfonia, presente em 90,9% dos pacientes jovens e 92,9% dos adultos encaminhados. Em seguida veio a dispnéia, com uma frequência de 59,1% e 10,7%, respectivamente entre os jovens e adultos. A insuficiência respiratória progressiva, que representa 22,2% das queixas entre os pacientes jovens, não foi observada entre os adultos portadores da enfermidade. Todo o sinal e sintoma que o paciente apresentou e que não constou na folha de protocolo de avaliação clínico-epidemiológico foi considerado como “outros”.

Tabela 13 - Frequência da sintomatologia na casuística

Sintomatologia Predominante	Amostra Jovem (Frequência)	Amostra Adulta (Frequência)
1. Disfonia	40 (90,9%)	26 (92,9%)
2. Dispnéia	26 (59,1%)	3 (10,7%)
3. I.R. progressiva	16 (36,4%)	0
4. Estridor	12 (27,3%)	0
5. IVAS de repetição	12 (27,3%)	0
6. Bronquite	6 (13,6%)	0
7. I.R. súbita	3 (6,8%)	0
8. Outros	10 (27,7%)	5 (17,9%)

I.R. = Insuficiência Respiratória

O terceiro item, referente aos aspectos epidemiológicos e clínicos da casuística, trata da análise dos dados contidos no tópico “Exame Laringoscópio”.

A Tab. 14 apresenta as observações dos exames da endoscopia realizada nos pacientes portadores da papilomatose recorrente respiratória na laringe, levando em consideração as regiões anatômicas acometidas no aparelho aerodigestivo alto. Na cavidade da laringe foram consideradas as três regiões, isto é, a região glótica, a cavidade infraglótica e o vestíbulo da laringe. Os resultados mostraram que tanto na população jovem como na amostra adulta as regiões da laringe foram as que mais apresentaram a ocorrência de lesão papilomatosa, com nítida predominância da glote e do vestíbulo laríngeo. As demais localizações de menor acometimento podem ser vistas na Tab. 14. O número de regiões acometidas em relação ao número de pacientes evidencia o caráter múltiplo desta enfermidade.

Tabela 14 – Frequência das regiões anatômicas mais acometidas na casuística

Região Anatômica	Amostra Jovem (44 indivíduos)	Amostra Adulta (28 indivíduos)
Glote	43 (97,7%)	27 (96,4%)
Vestíbulo da Laringe	29 (65,9%)	11 (39,4%)
Cavidade Infraglótica	5 (11,4%)	1 (3,6%)
Cavidade oral	6 (13,6%)	1 (3,6%)
Traquéia	1 (2,3%)	1 (3,6%)
Faringe	2 (4,5%)	0
Nariz	1 (2,3%)	0
Brônquio	0	0
Outras	3 (6,8%)	0

Na Tab. 15 encontram-se os resultados das observações dos aspectos macroscópicos das lesões papilomatosas encontradas nos exames endoscópicos. Observa-se que nos pacientes da população jovem as lesões apresentaram-se predominantemente múltiplas, com aspecto considerado semelhante a amoras (“amoriforme”), coalescentes, com base de implantação tanto séssil como pediculada. Nos pacientes da população adulta, as lesões predominantes eram únicas, verrucosas, leucoplásicas e de base alargada. Estes dados são detalhados na tabela a seguir.

Tabela 15 - Aspectos macroscópicos das lesões na casuística

Aspectos Macroscópicos da Lesão	Amostra Jovem (Total=44)	Amostra Adulta (Total=27)
Múltipla	29 (65,9%)	8 (28,6%)
Única	15 (34,1%)	20 (71,4%)
Verrucosa	15 (34,1%)	26 (92,6%)
“Amoriforme”	31 (70,5%)	2 (7,1%)
Coalescente	29 (65,9%)	6 (21,4%)
Leucoplásica	7 (16,7%)	20 (71,4%)
Base séssil	22 (50,0%)	23 (82,1%)
Base pediculada	22 (50,0%)	5 (17,9%)

A análise dos dados dos quatro últimos segmentos do protocolo, composto pelos itens “Tratamento cirúrgico com laser de CO₂”, “Complicações”, “Epicrise”, e “Recidiva”, permite agrupar os resultados registrados de diferentes maneiras, dependendo dos aspectos a serem tratados.

O item “Complicações”, em que foram consideradas as complicações de traqueotomias, de fibroses das pregas vocais e as seqüelas no órgão laríngeo que resultaram em definitivo em algum tipo de estenose laríngea, na amostra estudada, é apresentada na Tab. 16.

Tabela 16 – Complicações da enfermidade na casuística

	População Jovem	População Adulta	Total
Complicações	28 (63,6%)	11 (40,7%)	39 (54,2%)
Sem complicações	16 (36,4%)	17 (59,3%)	33 (45,8%)
Total	44	28	72 (100,0%)
$\chi^2 = 4,09$	GL= 1	$p < 0,05$	

Nesta tabela são mostrados os percentuais de indivíduos com complicações e sem complicações, calculados em relação ao número total de indivíduos, bem como em relação ao número de indivíduos jovens ou adultos. O protocolo desenvolvido permite também detalhar, dentre os casos de complicações, aqueles anteriores ao encaminhamento à Instituição e aqueles que ocorreram durante o tratamento com laser de CO₂, fossem elas as complicações próprias da doença ou induzidas durante o tratamento.

O Graf. 2, também obtido dos dados coletados dos prontuários, mostra que, dos 39 pacientes com algum tipo de seqüela, 21 (29,2%) deles já apresentavam complicações observadas no primeiro atendimento, possivelmente em decorrência dos tratamentos realizados anteriormente ao encaminhamento, e que 18 pacientes (25%) apresentaram algum tipo de complicação a partir do início do tratamento desenvolvido em neste Serviço.

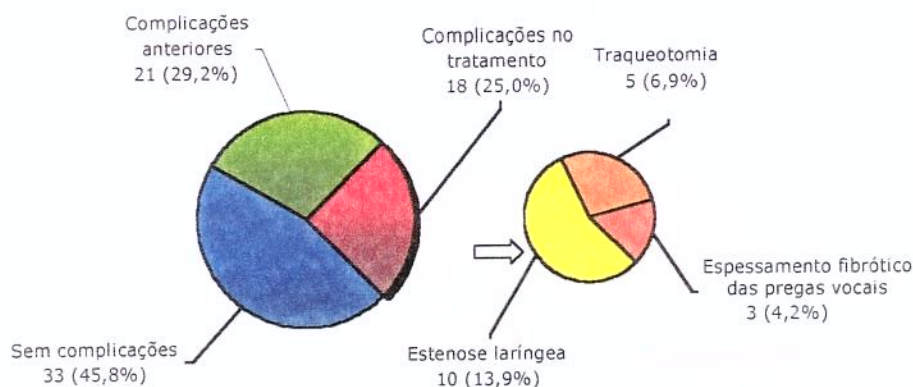


Gráfico 2 – Complicações registradas durante o tratamento com o laser de CO₂.

Este gráfico foi elaborado visando, também, destacar os tipos mais freqüentes de complicações ocorridas.

Observando agora os resultados registrados em protocolo, sob a óptica do percentual entre indivíduos em condição de alta, indivíduos na condição de controle ambulatorial, indivíduos em tratamento e indivíduos que abandonaram o tratamento, conforme definido na metodologia, obtém-se o Graf. 3, onde 100% equívale a 72 pacientes.

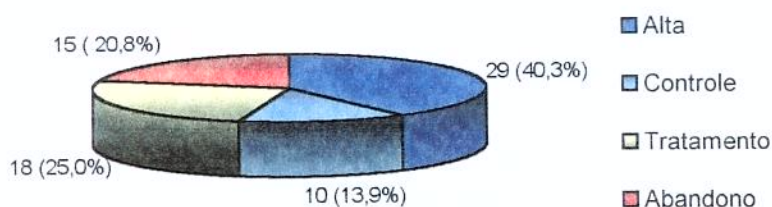


Gráfico 3 - Distribuição dos 72 indivíduos atendidos, segundo “alta”, “controle”, “tratamento” e “abandono”, conforme definido no texto.

Considerando que, tanto os pacientes na condição de alta como os da condição de controle encontravam-se livres de lesão, podemos agrupá-los, resultando em uma população de 39 pacientes, representando 54,2 % do total dos indivíduos estudados. O Graf. 4, com esta distribuição percentual, mostra, também, o resultado da análise quanto à distribuição na população jovem e adulta, chamando a atenção para a semelhança entre as duas distribuições.

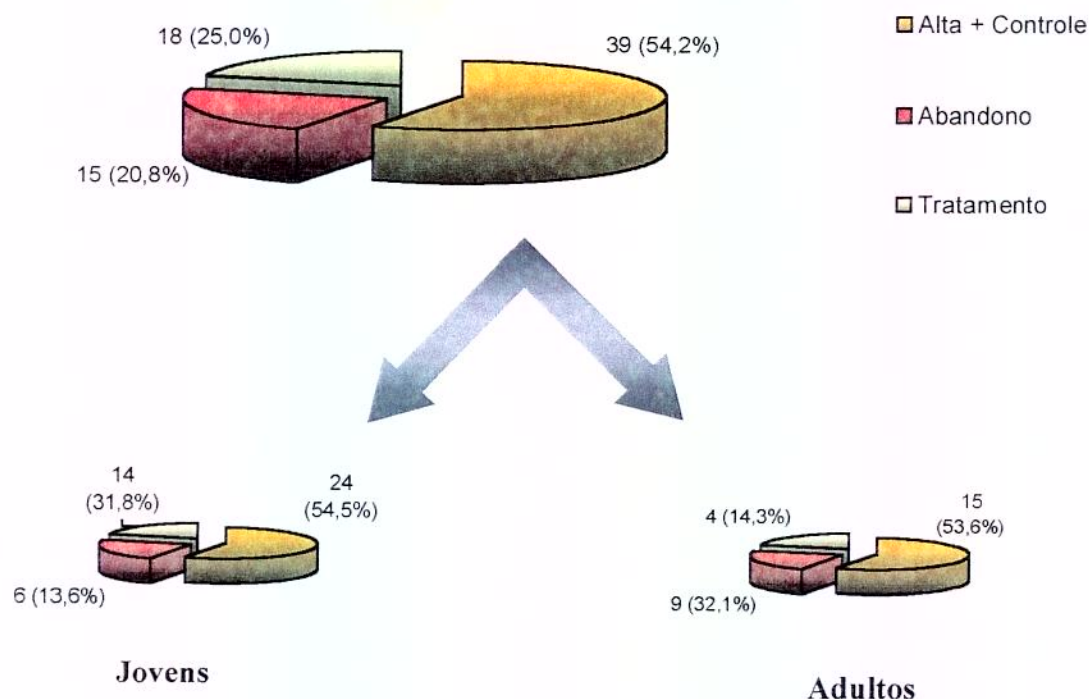


Gráfico 4 – Distribuição da casuística em população jovem e adulta.

A avaliação dos resultados de um tratamento, no caso a utilização do laser de CO₂ em papilomatose recorrente respiratória na laringe, só pode ser feita através de um grupo considerado já tratado. Desta forma e, exclusivamente para a análise dos resultados que dizem respeito à finalização de tratamento com laser de CO₂, é necessário que se particularize a discussão dos resultados dos 39 pacientes que se encontravam livres de lesões. Para facilitar a discussão, que será apresentada no próximo capítulo, é apropriado separar os resultados das populações jovens e adulta diante do tratamento com laser de CO₂.

Os Gráfs. 5 e 6 representam o número de microcirurgias com laser de CO₂ necessário, nas duas populações, para que se obtivesse o desaparecimento das lesões. Para mais de 80% dos pacientes adultos, o êxito foi obtido com apenas duas aplicações, enquanto que para os pacientes jovens houve a necessidade de se realizar seis aplicações para que índice equivalente fosse alcançado.

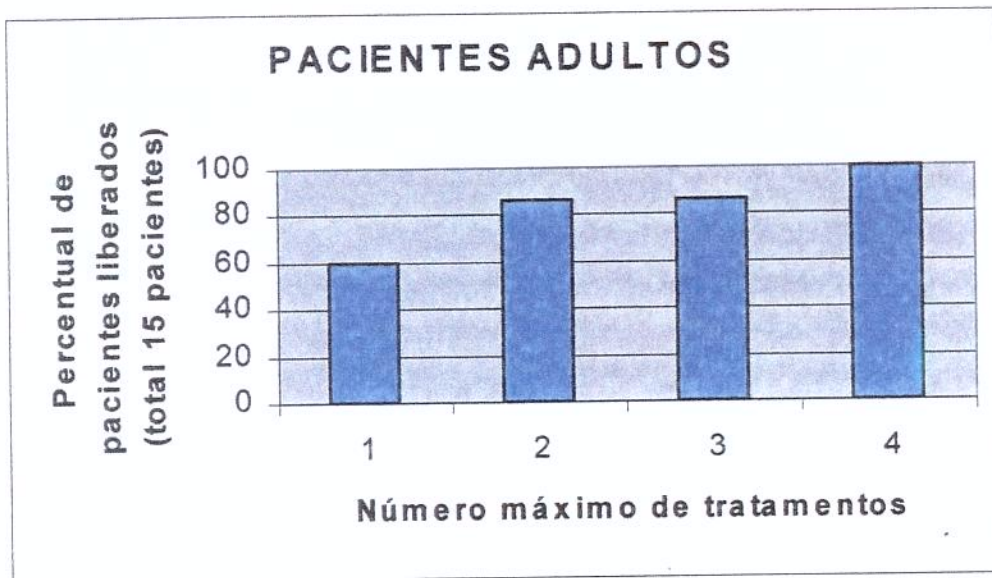


Gráfico 5 – Resultado percentual, cumulativo, da população adulta quanto ao número de aplicações.

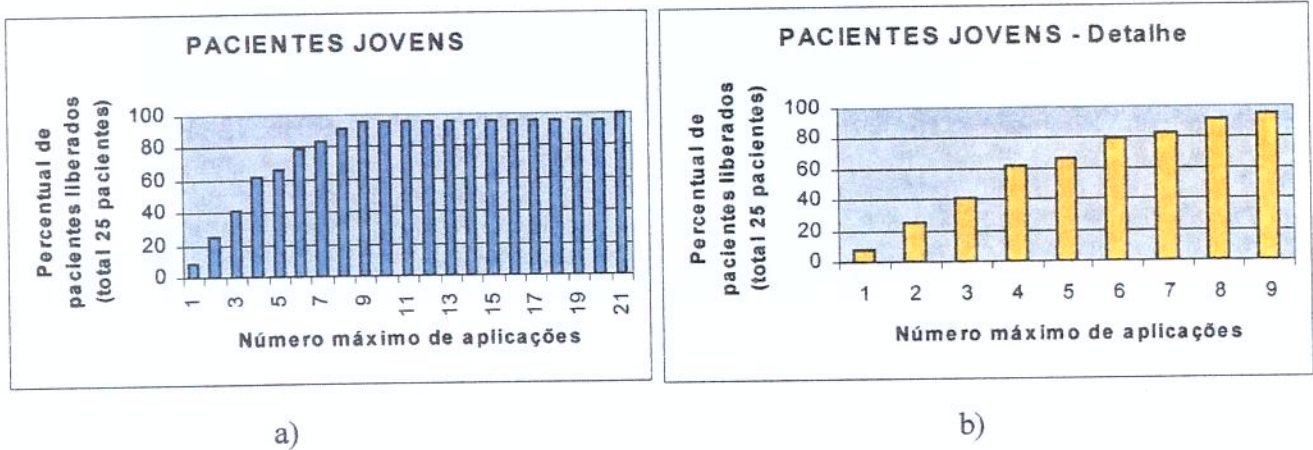


Gráfico 6 – a) Resultado percentual, cumulativo, da população jovem quanto ao número de aplicações. À direita (b) detalhe do gráfico 6a.

Quanto ao tempo de tratamento, os Gráfs. 7 e 8 mostram os resultados nas duas populações, as quais indicaram que para 80% da população jovem, o tempo de tratamento foi de 33 meses, enquanto que para os adultos, o tempo foi de 13 meses.

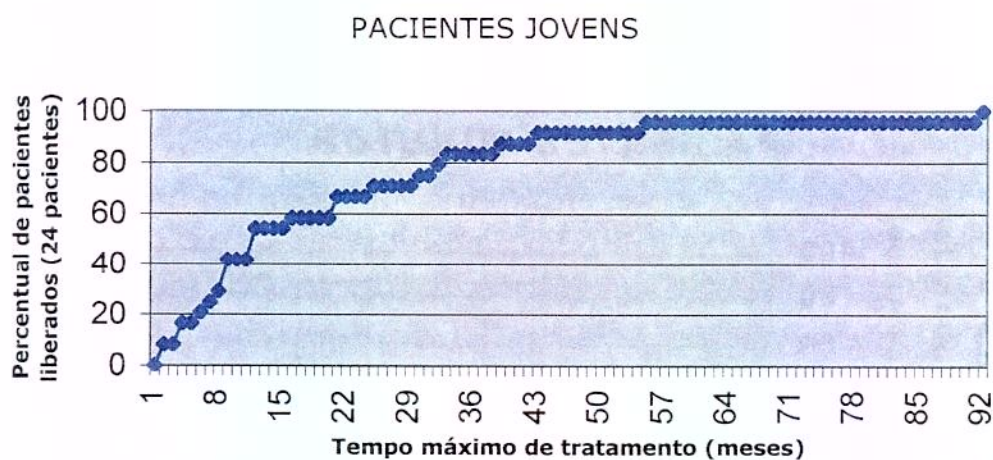


Gráfico 7 – Resultado percentual, cumulativo, quanto ao tempo de tratamento na população jovem.

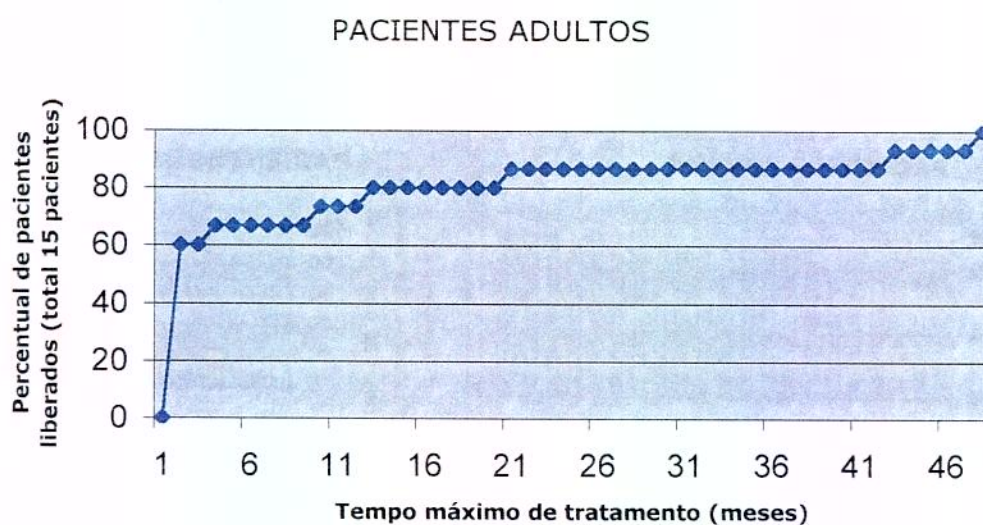


Gráfico 8 – Resultado percentual, cumulativo, quanto ao tempo de tratamento na população adulta.

Outro dado interessante, coletado da análise retrospectiva, é o que diz respeito à possível disseminação das lesões papilomatosas durante o tratamento da papilomatose recorrente (Graf. 9).

No grupo dos pacientes considerados livres de lesão, a disseminação da papilomatose, para algum sítio até então livre da doença, foi negativa em 29 pacientes (74,4%), contra, somente, 10 pacientes (25,6%) que apresentaram novas lesões em algum momento do tratamento.

No caso particular dos 15 pacientes adultos não ocorreu a disseminação durante todo o tratamento, enquanto que entre os 24 jovens, a mesma foi observada em 10 pacientes (41,7%), correspondendo ao total de casos de disseminações observadas.

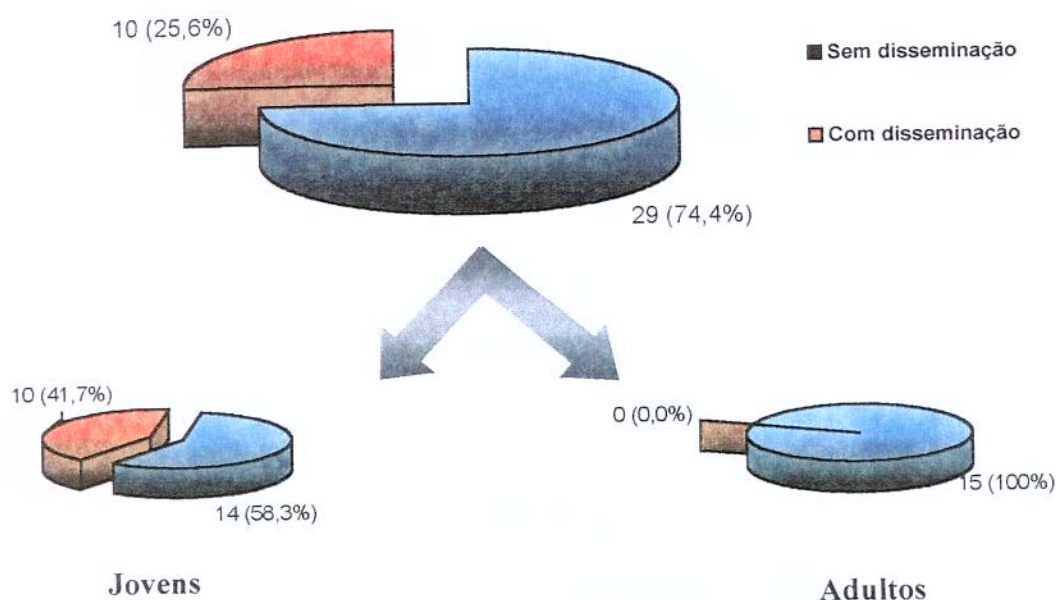


Gráfico 9 – Incidência de disseminação no grupo de pacientes que não apresentaram recidivas da doença durante o estudo.

Os 39 pacientes foram submetidos a um total de 147 procedimentos cirúrgicos com laser de CO₂, sendo 121 (82,3 %) procedimentos realizados na população jovem e 26 (17,7%) na população adulta, como representado no Graf. 10.

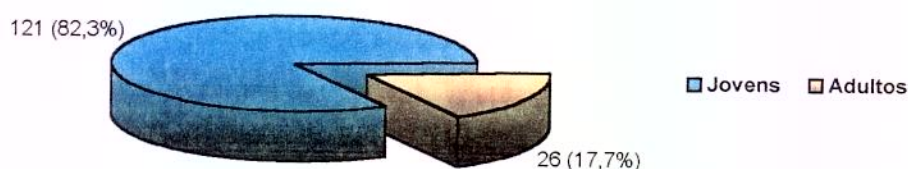


Gráfico 10 – Distribuição percentual quanto ao total de procedimentos cirúrgicos realizados entre jovem e adultos.

Quanto ao método anestésico empregado, os resultados são muito diferentes entre os dois grupos estudados. Na população adulta foi realizado um total de 26 cirurgias, todas sob anestesia geral, sempre com ventilação por sonda orotraqueal, sem qualquer intercorrência transoperatória ou evidência de disseminação da lesão para outras regiões, além das previamente atingidas, conforme já demonstrado no Graf. 10.

Na população jovem, o número total de cirurgias realizadas foi de 121, aproximadamente cinco vezes maior que o anterior, tendo sido empregadas três técnicas ventilatórias diferentes: ventilação a jato por bronco-jet (BJ) em 40 procedimentos, ventilação com entubação pelo traqueostoma (ETO) em 37 procedimentos e ventilação por entubação orotraqueal (EOT) em 44 procedimentos. O Graf. 11 mostra a distribuição percentual dos três tipos de procedimentos anestésicos e ocorrência das disseminações para novas regiões.

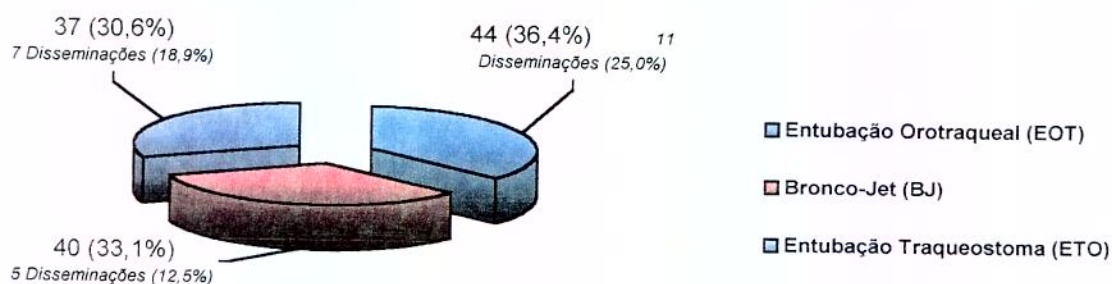
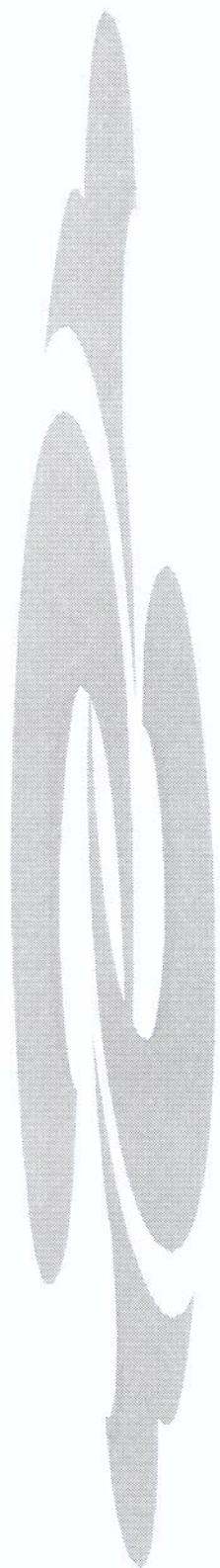


Gráfico 11 – Distribuição percentual dos diferentes tipos de procedimentos anestésicos utilizados nas cirurgias com laser de CO₂ na população jovem do presente trabalho, destacando o número de disseminações observadas em cada tipo de procedimento.

Quanto ao item “Intercorrências”, foram verificadas apenas nove intercorrências clínico-anestésicas ou cirúrgicas, relacionadas aos 147 procedimentos realizados. Deste total de intercorrências, houve a necessidade de realizar duas traqueotomias, seis pacientes apresentaram dificuldades ventilatórias acompanhadas de cianose e uma criança apresentou arritmia cardíaca. Todos os casos evoluíram favoravelmente.



4. DISCUSSÃO

Em uma investigação epidemiológica, procura-se identificar, interpretar e compreender a condição “doença”. Seja ela no ser humano, ou no seio de uma comunidade, o conhecimento da sua distribuição e seus determinantes, permitem que formas clínicas sejam conhecidas e medidas preventivas possam ser adotadas tanto no plano individual como no coletivo.

Ao propor, neste trabalho, conhecer as características epidemiológicas e clínicas da papilomatose recorrente respiratória na laringe, em uma população de indivíduos portadores, o objetivo foi conhecer a distribuição e possíveis determinantes, no meio médico, porém consciente de que não seria um estudo epidemiológico na sua acepção mais ampla, como definido acima.

Estas considerações são importantes quando se procura conhecer aspectos clínicos e epidemiológicos de uma enfermidade, que na literatura é descrita como “doença rara do trato respiratório, com significativa morbidade entre adultos e crianças” (DERKAY & DARROW, 1994) e que, além da raridade, se desconhece a real incidência e prevalência na população (BAUMAN & SMITH, 1996).

Estudos mostram que a incidência dessa doença, nos Estados Unidos, está entre 1.500 a 3.000 casos novos por ano (WECK *et al.*, 1986; HELMUT & STRATE, 1987; DERKAY & DARROW, 1994; DERKAY, 1995), e seus índices de prevalência entre 0,2 a 7,0 casos por 100.000 habitantes (QUICK *et al.*, 1978; CRISTENSEN *et al.*, 1984; WECK *et al.*, 1986; HELMUT & STRATE, 1987; BOMHOLT, 1988; LINDEBERG & ELBRØND, 1990; DERKAY & DARROW, 1994; DERKAY, 1995; AMADO *et al.*, 1996). Portanto, aceita-se referir que existem poucos estudos, mas não que haja desconhecimento da sua incidência e prevalência na população.

Esses estudos permitiram observar que essa enfermidade vem apresentando aumento da sua incidência na população. Na década de 90, ela foi superior, quase o dobro, em relação às décadas de 70 e 80. A pergunta é: poderíamos inferir qual a razão deste aumento de incidência?

Alguma consideração de caráter epidemiológico pode ser feita. A infecção genital pelo papilomavírus humano (HPV) vem aumentando na população mundial quanto aos seus índices de incidência e prevalência. Nos Estados Unidos, estima-se a ocorrência de um milhão de casos por ano (KOUSTSKY *et al.*, 1988). Entre eles, a incidência de condiloma acuminado aumentou de 13 para 106 casos por 100.000 habitantes do início da década de 50 ao final dos anos 70. Nestas últimas duas décadas, as verrugas vaginais cresceram de 2,5 a 8 vezes, nos Estados Unidos e Inglaterra, projetando estimativas de 10% a 25% de infecção pelo vírus na população adulta sexualmente ativa (REID *et al.*, 1984; OKADA, GONÇALVES, GIRALDO, 2000; PEREZ *et al.*, 2000), sendo que entre as grávidas a incidência está entre 0,5% a 5% (BENNETT & POWELL, 1987; FIFE *et al.*, 1987).

Esses dados devem ser levados em consideração, uma vez que existe uma relação entre a infecção genital pelo papilomavírus humano (HPV) e a papilomatose recorrente respiratória. Outras considerações podem ser inferidas, tais como um melhor conhecimento e entendimento dessa doença no meio científico, diagnósticos precoces e mais precisos e mais ampla opção de tratamento na atualidade. Acrescentamos a estas últimas considerações, a própria conscientização da doença por parte dos profissionais de saúde, dos pacientes e seus familiares, formando associações de grupos e fundações, conhecidas até mesmo na Internet.

NEW & ERICH, em 1938, já chamavam a atenção da incidência maior em crianças abaixo dos cinco anos com papilomatose de laringe. Na literatura aparece, freqüentemente, a descrição de uma distribuição por idade, do tipo bimodal, com uma incidência maior próxima dos cinco anos e um segundo pico de incidência, menor, entre os 20 e 40 anos (HOLINGER & JOHNSTON, 1951; FEARON & MacRAE, 1976; STRONG *et al.*, 1976; COHEN *et al.*, 1980; DEDO & JACKLER, 1982; MOUNTS & SHAH, 1984; JONES & MYERS, 1985; IRWIN *et al.*, 1986; MORGAN & ZITSCH, 1986; ABRAMSON *et al.*, 1987; KASHIMA & SHAH, 1987; SHAPSHAY *et al.*, 1990; WERKAVEN & OSSOF, 1991; BAUMAN & SMITH, 1996; SHAH & HOWLEY, 1996).

O resultado, demonstrado no Graf. 1, apresenta-se semelhante a esta mesma distribuição por idade, com um pico próximo dos cinco anos e um segundo, de menor incidência, entre os 25 e 35 anos. Esta observação e a razão dessa distribuição, tanto em adultos como em crianças, não encontra explicação na literatura. Pode-se levantar hipóteses, por exemplo, de que entre os adultos, por se tratar de uma população sexualmente ativa, estes estão mais sujeitos à infecção pelo papilomavírus humano (HPV), e sabidamente, aonde a incidência e prevalência desta infecção vem aumentando. E entre as crianças, além das hipóteses acima descritas, em relação aos seus pais, fatores como imaturidade imunológica entre o agente e o hospedeiro devem ser considerados.

A característica bimodal quanto à idade, descrita acima, nada tem a ver com as formas clínico-evolutivas da doença. Na literatura é comum a descrição de formas juvenil, maligna ou agressiva e de formas adulta, benigna ou leve, estas mais freqüentes nos adultos e aquelas mais freqüentes nas crianças (DERKAY, 1995).

Essa separação, em forma de apresentação juvenil e adulta, sempre foi motivo de contradição na literatura. STRONG *et al.* (1976), considerando esta questão, propõem a mudança da nomenclatura “papiloma juvenil na laringe” para papilomatose recorrente respiratória, não fazendo distinção quanto à idade e à forma.

QUINEY *et al.* (1989a) acreditam que essas formas de apresentação nada mais são do que formas clínicas e comportamentais, de como a enfermidade se apresenta, nada tendo a ver com a idade propriamente dita.

Observa-se que não existe um limite consensual quanto à idade dos pacientes que os separe entre portadores infantis e adultos. Este valor, entre os autores, apresenta uma variabilidade grande, situado entre os 10 e 20 anos (WEISS & KASHIMA, 1983; QUINEY *et al.*, 1989a; LINDEBERG & ELBRØNG, 1990; DERKAY, 1995).

HARTLEY *et al.* (1994) consideram que a distribuição por idade em forma infantil e adulta é meramente arbitrária e critica o hábito dos autores em classificar a papilomatose laríngea em forma infantil e adulta.

Essas características clínicas e comportamentais nunca foram devidamente discutidas na literatura. Formas leves ou agressivas da doença dependem de outros fatores que não a idade e estão mais relacionadas ao vírus e ao paciente, tais como a deficiência da subclasse IgI₂ e a redução da atividade *natural killer* (BRIGGMANN & WHEELER, 1979; PERRICK *et al.*, 1990)

Assim como QUINEY *et al.* (1989a) e HARTLEY *et al.* (1994), também consideramos discrepantes e arbitrários tais conceitos. Para efeito de normatização, mas com base em resultados objetivos, da nossa curva de distribuição de idade (antimoda = 20 anos), convencionamos chamar de “amostra ou população jovem” aos indivíduos que apresentavam a idade inferior aos 20 anos, e “amostra ou população adulta” aos indivíduos de idade igual ou superior aos 20 anos.

Os estudos, que relatam a incidência dessa enfermidade quanto ao sexo, apresentam uma igualdade, ou uma leve predominância do sexo masculino, tanto em jovens como em adultos (HOLINGER *et al.*, 1968; FEARON & MacRAE, 1976; DEDO & JACKLER, 1982; WEISS & KASHIMA, 1983; BENJAMIN *et al.*, 1988; LINDERBERG & ELBRØND, 1989, 1990; KASHIMA *et al.*, 1992; PADAYACHEE & PRESCOTT, 1993; HARTLEY *et al.*, 1994; BAUMAN & SMITH, 1996; KLOZAR *et al.*, 1997; SHIKOWITZ *et al.*, 1998). Exceção é a observação de HALLDEN & MAJUMUDAR (1986) que apresentam, inexplicavelmente, uma predominância entre meninos e meninas de 7:1.

O resultado encontrado neste estudo com relação a essa variável, e apresentado na Tab. 1, é estatisticamente semelhante aos da literatura. Observa-se, porém, que nele há uma tendência ($p=0,06$) da enfermidade, em nosso meio, a ser mais freqüente no sexo feminino da população jovem.

A papilomatose recorrente respiratória não apresenta relação, significativa, quanto a algum grupo étnico. Na literatura pesquisada relata-se uma preponderância na raça branca sobre a raça negra, tanto na população infantil (HALLDEN & MAJUMUDAR, 1986; KASHIMA *et al.*, 1992) como na população adulta (KASHIMA *et al.*, 1992; DERKAY, 1995).

Na Tab. 2, nota-se também esta preponderância entre os caucasianos, tanto em adulto como em jovem. Atenção deve ser dada, em face do alto grau de miscigenação existente em nosso país. Considerações étnicas devem ter sempre uma avaliação crítica particular em nosso meio. A frequência encontrada entre os adultos de 85,7%, de nossa casuística, mas para um $p=0,07$, permite inferir, mas não afirmar, que entre os caucasianos adultos a doença é mais freqüente.

A situação sócioeconômica dos pacientes com papilomatose recorrente respiratória é pouco referida na literatura. DERKAY (1995) relata que 63% das crianças com a enfermidade provinham de famílias de baixo nível sócioeconômico, sem quantificar este valor. Pelos dados, contidos nas Tabs. 3 e 4, nota-se que a maioria dos pacientes (54,1%), portadora da moléstia, é de famílias de baixa condição econômica, com rendimento familiar de até R\$ 500,00. Ao detalhar essa maioria, detectou-se que 81,8% sobrevivem com renda *per capita* abaixo do salário mínimo nacional vigente de R\$ 150,00. Em que pese à função da Instituição HC-Unicamp no atendimento assistencial a uma população desprovida de meios, vale lembrar, também, o caráter terciário de atendimento às doenças de maiores complexidades. Nesta situação, questões de ordem sócioeconômicas não são fatores limitantes para a Instituição, devendo esta estar aberta a toda população. Independente da questão econômica, esta casuística se apresenta como de baixa qualidade de vida com todas as conseqüências dessa condição: pouco acesso aos meios de educação e saúde, problemas de saneamento básico e alimentação, fatores estes que predis põem ao aparecimento de doenças.

Há autores que consideram, entre as crianças portadoras de papilomatose recorrente respiratória, a existência de uma curiosa tríade de fatores de risco de desenvolver a doença. Serem filhos de mães adolescentes (*teenager mothers*), serem filhos primogênitos e apresentarem antecedentes de parto vaginal, aumentaria o risco de transmissão da enfermidade para os seus filhos (KASHIMA *et al.*, 1992; SHAH *et al.*, 1998).

KASHIMA *et al.* (1992) encontram, em seus estudos, 35% ($p<0,01$) de *teenager mothers*, sendo estas com idade inferior a 20 anos. DERKAY (1995) e SHAH *et al.* (1998) relatam que esses valores são da ordem de 54% e 33% de mães jovens, respectivamente. Os resultados da Tab. 5 mostraram uma incidência de apenas 25% de

mães ($p<0,01$) com até 21 anos de idade. Com uma frequência inferior e a idade materna pouco acima dos limites dos referidos autores, o resultado não permitiu associar mães adolescentes com filhos portadores de papilomatose recorrente respiratória.

Esta associação, porém, pode ser feita quanto à primogenicidade e o antecedente de parto vaginal desta casuística. Como observado nas Tabs. 6 e 7, os resultados numéricos, aparentemente inferiores aos dos autores, foram significativos na associação destes dois fatores de risco com a papilomatose recorrente respiratória. A ordem de nascimento na irmandade familiar, Tab. 6, foi por nós encontrada em 46,4% da nossa casuística, e considerada como significativa da amostra, apesar de inferior aos valores de 50% a 69% dos referidos autores (KASHIMA *et al.*, 1992; DERKAY, 1995; SHAH *et al.*, 1998). O mesmo ocorreu com relação ao parto vaginal, que esteve abaixo dos 96% descrito por KASHIMA *et al.* (1992), porém com uma frequência significativa de 74,4%, conforme apresentado na Tab. 7.

Crianças nascidas de mães com infecção positiva de papilomavírus humano (HPV) apresentam o risco de desenvolver papilomatose recorrente respiratória. KASHIMA *et al.* (1992) concluem que a presença de dois dos três fatores de risco são suficientes para uma criança apresentar um alto risco de desenvolver a doença na infância. SHAH *et al.* (1998) afirmam ser verdadeira esta conclusão em filhos primogênitos, de parto vaginal e de mães abaixo de 20 anos com condilomas genitais.

Observou-se que nesta casuística, entre os jovens, há uma tendência a apresentar, e com níveis de significância, dois dos fatores de risco no desenvolvimento dessa doença. Este fato, porém, não ocorre entre os adultos, à semelhança da observação de KASHIMA *et al.* (1992). Eles relatam que nenhum de seus pacientes adultos apresentam a tríade, ou dois dos fatores de risco, mas observam uma ocorrência maior de atividade sexual com múltiplos parceiros e do hábito do sexo oral.

Quanto à atividade sexual, hábitos e antecedentes de doença sexualmente transmissível, tema polêmico e constrangedor, pesquisado apenas na população adulta desta casuística, Tab. 9, mesmo a grande maioria tendo respondido, não foram obtidos dados que permitissem chegar a uma conclusão.

O desconhecimento da etiopatogenia da papilomatose recorrente respiratória no adulto é referido na literatura. Sugere-se que a transmissão seja através de relacionamentos promíscuos com parceiros contaminados pelo papilomavírus humano (HPV), multiplicidade e o ato sexual oral (COOK *et al.*, 1973; SCHNEIDER *et al.*, 1987; KOUTSKY *et al.*, 1988; CLARKE, TERRY, LACEY, 1991; KASHIMA *et al.*, 1992; DERKAY & DARROW, 1994; DERKAY, 2001).

Como a infecção é transmitida ao adulto portador da papilomatose recorrente respiratória? Assim como MOUNTS & SHAH (1984), somos partidários de que não existem evidências dessa ou daquela hipótese. Contaminações antigas, adquiridas durante o canal de parto, levando a infecções latentes ou subclínicas posteriores, associadas com atividade sexual promíscua e hábito sexual oral devem ser levadas em conta, principalmente em pacientes cuja integridade física e condição imunológica estejam comprometidos.

Enquanto no adulto a papilomatose recorrente respiratória tem seus mecanismos de transmissão pouco conhecidos, o mesmo não se pode referir às crianças. Desde as observações pioneiras de HAJEK (1956) e KAUFMANN & BALOGH (1969), o antecedente de infecção por papilomavírus humano (HPV) e condilomatose materna sempre estiveram ligados à etiopatogenia da papilomatose recorrente respiratória infantil (COOK *et al.*, 1973; STRONG *et al.*, 1976; QUICK *et al.*, 1978; QUICK *et al.*, 1980; HALLDEN & MAJMUDAR, 1986; ABRAMSON *et al.*, 1987; BENNETT & POWELL, 1987; KOUTSKY *et al.*, 1988; SMITH *et al.*, 1991; ALBERICO *et al.*, 1996; PURANEN *et al.*, 1996; TSENG *et al.*, 1998).

O índice de infecção por papilomavírus humano (HPV) genital materno de 31,8%, encontrado na amostra jovem (Tab. 8) deve ser visto com precaução e analisado sob uma outra óptica, se considerado como de pequena incidência. Fatores como desconhecimento e dificuldade de acesso aos cuidados da saúde obstétrica e ginecológica da mulher em nosso meio, associado à dificuldade e constrangimento do médico otorrinolaringologista na solicitação dessas informações durante a anamnese, devem ser lembrados (KASHIMA *et al.*, 1992). Acredita-se que esses índices sejam maiores em nosso meio médico.

O tabagismo e o etilismo são pouco referidos na literatura como um fator direto na etiopatogenia dessa enfermidade. QUINEY *et al.* (1989a), em um estudo com 113 pacientes, concluem que não podem correlacionar tabagismo com a papilomatose recorrente respiratória, em face da pequena amostra deste estudo. AMADO *et al.* (1996), em estudo retrospectivo de 20 anos, reportam uma “alta incidência” do tabagismo em portadores de papilomas na laringe e faringe, porém sem especificar números. Na Tab. 10, a frequência de 35,7% de etilismo e 42,9% de tabagismo, entre os adultos desta casuística, também não permite afirmar a influência dessas variáveis na papilomatose recorrente respiratória. Possivelmente, estudos em amostra mais ampla, comparada com grupo controle, ou com a população em geral, poderiam relacionar tabagismo e etilismo.

Considerando que a papilomatose recorrente respiratória é uma entidade rara, é plausível imaginar que, do ponto vista clínico, o seu diagnóstico também o é. Com base nessa premissa, pesquisou-se qual é o nível de acerto da hipótese diagnóstica dessa doença, nos pacientes encaminhados à Instituição. Esses resultados (Tab. 11) são surpreendentes. Na população jovem, 61,4% dos pacientes apresentam a hipótese diagnóstica correta, contra 25% da população adulta.

Mesmo que na literatura nada se comente sobre estes aspectos clínicos-epidemiológicos, algumas hipóteses e reflexões merecem ser feitas. Os aspectos clínicos entre as duas populações apresentam diferenças marcantes. Entre os adultos os quadros são mais leves, menos evidentes e pouco progressivos, enquanto que entre as crianças a sintomatologia é mais exuberante e progressiva. A disfonia, principal sintoma dessa doença, pode passar despercebida, sem o devido valor clínico entre os pacientes adultos. O mesmo não ocorre com as crianças, cujo sintoma, isolado ou não, tem um valor clínico diferente para o médico-pediatra. Se este sintoma progredir e associar-se a outros sinais respiratórios, tais como estridor e dispnéia, sem dúvida o caráter de urgência pode se instalar, buscando então outros especialistas.

Médicos clínicos e pediatras vêem a doença de maneira diversa. Pode-se inferir que o pediatra está mais atento à enfermidade e mais preocupado com as complicações respiratórias. Nos adultos, os sinais e sintomas menos exuberantes, poucas complicações respiratórias e maiores possibilidades de outras hipóteses diagnósticas, levam o clínico a uma abordagem diferente e mais expectante.

Essas considerações, indiretamente, repercutem no tempo entre os primeiros sintomas e o diagnóstico da papilomatose recorrente respiratória na laringe. Mesmo com as facilidades do exame da laringe, com o endoscópico flexível, existe uma variabilidade grande desse intervalo de tempo (BAUMAN & SMITH, 1996).

LINDEBERG & ELBRØND (1989) relatam que o intervalo médio entre o aparecimento dos sintomas e a consulta pode variar de um dia a 8 anos (média 2,04 anos) sem distinção entre jovens e adultos. Nesta casuística (Tab. 12) observou-se que o tempo médio nas crianças (1,41 ano) é praticamente a metade do tempo médio (2,33 anos) que levam os adultos a procurar atendimento especializado. Pode-se relacionar essa procura ou encaminhamento mais precoce com a clínica exuberante que existe na população jovem, apontado anteriormente.

A papilomatose recorrente respiratória na laringe, nos pacientes adultos, tem a disфонia como o seu maior e mais importante sintoma. Nas crianças, a disфонia progressiva, o estridor e o estresse respiratório são os sintomas mais usuais. Um choro débil pode estar presente e passar despercebido, dificultando e atrasando o diagnóstico. A clínica passa pelos quadros de tosse crônica, pneumonias de repetição, estridores inspiratórios ou bifásicos, dispnéia, podendo chegar aos quadros dramáticos de insuficiência respiratória. Erros de diagnósticos, como asma brônquica e laringite obstrutiva aguda (crupe) podem ocorrer antes da certeza do diagnóstico correto (BAUMAN & SMITH, 1996; DERKAY & DARROW, 1994; DERKAY, 1995, 2001; SADIKOT *et al.*, 1997; PERKINS *et al.*, 1998; MARONE & GUSMÃO, 2000).

Um sintoma, em boa parte das vezes, tem relação com a região acometida do órgão. Nas Tabs. 13 e 14 verifica-se que a sintomatologia predominante e a região de maior acometimento de lesões apresentam um certo grau de coerência entre si. Na presença de uma disфонia, no caso o sintoma mais incidente, a glote deve ser a região mais acometida. Esta afirmação é verdadeira quando, ao se comparar as duas tabelas, nota-se essa associação entre sintoma, disфонia e a região mais acometida, a glote. O mesmo raciocínio pode-se fazer com os sintomas obstrutivos, normalmente decorrentes da diminuição da luz da cavidade laríngea, com a observação da presença e ocupação de lesões nas regiões do vestibulo laríngeo e da cavidade infraglótica.

Autores descrevem que, do ponto de vista macroscópico, as lesões da papilomatose recorrente respiratória na laringe se apresentam como lesões exofíticas, verrucosas ou “amoriforme”, pediculadas ou sésseis, de coloração que vai de um róseo claro ao cinzento esbranquiçado (IRWIN *et al.*, 1986, QUINEY *et al.*, 1989a; HARTLEY *et al.*, 1994; BAUMAN & SMITH, 1996; MARONE & GUSMÃO, 2000; DERKAY, 2001).

A Tab. 15 permite observar uma diferença entre as populações jovem e adulta desta casuística. Na primeira são mais freqüentes os aspectos macroscópicos de lesões amoriformes, múltiplas e coalescentes, com uma base de implantação sobre o tecido laríngeo, tanto alargada como pediculada; na segunda, as lesões mais freqüentes se caracterizam por serem únicas, verrucosas, leucoplásicas e de implantação alargada.

Uma doença com as características da papilomatose recorrente respiratória, agindo sobre um órgão altamente sensível e extremamente importante como é a laringe, exige que toda e qualquer abordagem, clínica ou cirúrgica, única ou repetitiva, tenha necessariamente que ser realizada de uma maneira delicada, buscando um resultado eficiente, equilibrado e sem iatrogenia.

Os critérios e objetivos propostos por STRONG *et al.* (1976) no tratamento da papilomatose recorrente respiratória na laringe, permitem que duas estratégias sejam empregadas. Em uma delas utilizam-se fármacos, através de uma interação química diretamente com o agente etiopatogênico ou, indiretamente, através de uma melhora da resposta imunitária do paciente. A outra modalidade tem um caráter intervencionista nas lesões propriamente ditas, buscando aliviar o paciente dos sintomas da doença, principalmente nos casos obstrutivos das vias respiratórias. Neste grupo incluem-se as microcirurgias endoscópicas na laringe.

O importante é que o método cirúrgico escolhido permita ao cirurgião ser agressivo com a doença, porém conservador com a laringe, propiciando ao paciente alívio dos sintomas com um mínimo de complicações. Recursos instrumentais que permitam atuações delicadas e eficientes, aliados a recursos tecnológicos, são imprescindíveis nesta situação. É neste caso que o laser de CO₂ se apresenta como uma alternativa no arsenal terapêutico contra a papilomatose recorrente respiratória na laringe.

STRONG *et al.* já, em 1972, previam como uma boa opção de tratamento, a utilização do laser de CO₂ na exérese dos brotos papilomatosos laríngeos. Ao longo do tempo, trabalhos demonstraram os resultados satisfatórios dessa modalidade cirúrgica na enfermidade (ANDREWS & MOSS, 1974; STRONG *et al.* 1976; LYONS *et al.*, 1977; VAUGHAN *et al.*, 1978; HEALY *et al.*, 1979; MIEHLKE *et al.*, 1979; BROPHY *et al.*, 1982; CROCKETT *et al.*, 1985; CROCKETT *et al.*, 1987; SALEH, 1992; DERKAY, 1995, BAUMAN & SMITH, 1996, DERKAY *et al.*, 1998; McMILIAN *et al.*, 1998).

Pelo fato de se contar com o amparo de uma unidade especializada em cirurgia a laser, onde o treinamento no manuseio do equipamento é sempre exigido e com uma equipe devidamente treinada, utilizou-se o laser de CO₂, como uma forma de tratamento nessa doença. Considerando, ainda, a ação da radiação do laser de CO₂ que interage com os tecidos biológicos, cortando, vaporizando ou mesmo desnaturando proteínas destes tecidos, de acordo com os parâmetros físicos utilizados, optou-se pelo seu emprego, buscando um controle sobre a doença em questão, de maneira efetiva, porém conservadora para as estruturas da laringe.

Com densidade de potência máxima (Dp max), próxima de 35,0 W/mm², trabalhando em tempos curtos, foi possível eliminar brotos papilomatosos volumosos, através de um corte preciso, mínimo sangramento e pouca difusão de calor aos tecidos vizinhos. Isto assegurou o restabelecimento das vias respiratórias na região da laringe e permitiu, no segundo tempo, a utilização de densidade de potência, mais baixa, próxima de 8,0 W/mm² (Dp min), produzindo coagulação (desnaturação) das lesões remanescentes, sem dano aparente aos tecidos sadios circunvizinhos.

Técnica equivalente é relatada por McMILLAN *et al.* (1998) e VALDEZ *et al.* (2001), com a utilização de dois lasers diferentes. Um laser de CO₂ para realizar a exérese dos grandes brotos papilomatosos (“debulking”) e, posteriormente, um laser de corante com $\lambda=585\text{nm}$, para produzir a desnaturação do tecido papilomatoso remanescente. Em ambos os trabalhos os autores referem bons resultados.

Sempre que um mesmo órgão for submetido a procedimentos cirúrgicos repetidos, maiores serão as possibilidades de resultados danosos ao mesmo, e, no caso deste estudo, a laringe. O advento do laser de CO₂, e sua aplicação nessa enfermidade permitiu uma diminuição do número de procedimentos cirúrgicos. Mesmo com estas facilidades e as vantagens já citadas, não impediu que complicações continuassem a existir (STRONG *et al.*, 1976; CROCKETT *et al.*, 1987; SALEH, 1992; HARRIES *et al.*, 1995).

Nesta casuística, 25% dos 72 pacientes tratados, ou seja, 18 pacientes, apresentaram complicações que podem ser consideradas como decorrentes do tratamento realizado na UMML do HC-Unicamp. Os outros 21 pacientes (29,2%) já eram portadores de complicações por ocasião do início do tratamento.

Traqueotomias podem ser vistas tanto como complicações inerentes ao tratamento proposto, como, também, a um processo evolutivo ruim, próprio da doença. Neste trabalho, os resultados, que incluem cinco casos em que houve a necessidade de traqueotomia, embora elevando o percentual de complicações apresentadas, mantêm-se, mesmo assim, dentro da média da literatura.

O maior índice de complicações aqui referido é representado por estenose ou fibrose das estruturas laríngeas, as quais certamente decorrem de lesões indesejadas dos tecidos circunvizinhos à lesão papilomatosa. Estas lesões representam apenas 18,1% da casuística total e situam-se bem abaixo dos índices da literatura que são referidos entre 21% e 58,5% (WETMORE *et al.*, 1985; CROCKETT *et al.*, 1987; OSSOF *et al.*, 1991; SALEH, 1992). O único autor a referir índices menores é STRONG *et al.*, em trabalho publicado em 1976, no qual refere índices de 9 % (STRONG *et al.* 1976).

Traqueotomias, capítulo à parte na papilomatose recorrente na laringe, são indiscutivelmente necessárias, entretanto, sempre que possível, contraindicadas. A razão disto deve-se ao seu teor de morbidade e capacidade de disseminação de lesões para a traquéia. Neste estudo não houve a necessidade de realizá-la em nenhum dos pacientes adultos. DERKAY, em trabalho publicado em 1995, refere índices de 6% entre adultos. Na população de jovens, essa complicação ocorreu em cinco (6,9%) pacientes. Na literatura são encontrados valores que vão de 8% a 52,9 % (MORGAN & ZITSCH, 1986;

TRAISSAC *et al.*, 1987; CATHELINEAU *et al.*, 1988; LINDEBERG & ELBRØND, 1989; AVIDANO & SINGLETON, 1995; DEUNAS *et al.*, 1997). Apesar dos índices referidos serem extremamente elásticos, é importante assinalar que os resultados, quanto à realização de traqueotomias, se encontram abaixo do número referido na literatura, provavelmente devido à orientação clínica que motivou este trabalho.

Sabe-se que na papilomatose recorrente respiratória na laringe alguns pacientes necessitam apenas de uma única aplicação para o desaparecimento das lesões, porém, a grande maioria necessita de repetidas cirurgias para a conclusão do tratamento (DERKAY & DARROW, 1994). MORGAN & ZITSCH (1986) previam que a média, em pacientes com papilomatose recorrente, era de 13 procedimentos durante todo o curso da doença. LINDEBERG & ELBRØND (1989) referiam que os pacientes, tanto adultos como jovens, necessitavam em média de sete cirurgias, num tempo médio de 4,74 anos para se livrarem da doença.

Os resultados, exibidos nos Grafs. 5 e 6, mostram que a grande maioria dos pacientes jovens, próxima dos 80%, precisou de seis aplicações para ficarem livres das lesões, e que entre os adultos foram necessárias apenas duas aplicações, para o mesmo resultado. Sem dúvida, são números favoráveis a este trabalho, que se devem ao modo particular de emprego do laser de CO₂.

Em face da nítida diferença de comportamento exibida entre os dois grupos, jovens e adultos, quanto ao número de cirurgias, algumas considerações se fazem necessárias. As razões para isso podem ser inferidas ou relacionadas a fatores como as características macroscópicas próprias das lesões, quantidade das mesmas, número de regiões acometidas e exuberância na sintomatologia. Estes fatores, favoráveis aos adultos, são responsáveis por uma maior ou menor capacidade de disseminação e recorrência.

Ainda favorável aos adultos, tem-se o resultado do “tempo de tratamento necessário à alta” do paciente. Enquanto, para a grande maioria dos adultos, foram necessários 13 meses para que se livrassem de lesão, entre os jovens este tempo quase que triplicou. Analisando este parâmetro com cuidado, parte da razão pode ser atribuída ao método de tratamento empregado. Outros fatores que, com certeza, interferem nesta questão são os recursos e a capacidade de atendimento da Instituição, adesão dos pacientes ao tratamento, condições clínicas gerais dos mesmos e fatores de âmbito sócioeconômico.

Disseminação, recidiva e recorrência são características comuns à doença conhecida como papilomatose recorrente respiratória na laringe, entretanto, a intensidade de tais características é que diferencia a chamada forma leve, mais freqüente em adultos, da forma agressiva, comumente encontrada na população jovem.

Quanto à disseminação, deve-se considerar que sua ocorrência relaciona-se, também, a fatores como agressividade da doença, resistência do paciente e ao grau de manipulação a que é submetido o órgão afetado.

Nesse particular, e reportando-nos aos Grafs. 9 e 10, vê-se que as disseminações ocorreram apenas na população jovem, em 10 pacientes, ou seja, 41,7% desta amostra. Esse valor, em relação ao número de pacientes que compõem a amostra jovem, pode ser considerado alto, entretanto, em relação às 121 cirurgias realizadas nesta mesma amostra, o percentual será, certamente, outro. Considerando, ainda, que muitos pacientes apresentaram mais do que um episódio de disseminação, chega-se a um total de 23 disseminações. Assim, em termos do número total de procedimentos, o percentual de disseminações na população jovem foi de 19,0%.

Caso a amostra considerada fosse de jovens e adultos, o total de cirurgias realizadas elevar-se-ia para 147 procedimentos, sem aumento do número de disseminações, já que não houve evidência das mesmas na população adulta. Nesta situação, o percentual de disseminações cairia para, aproximadamente, 15%, valor este que pode ser considerado pequeno em relação às características da doença.

A análise dos resultados, em relação ao procedimento anestésico, leva também, a considerações interessantes, principalmente no grupo jovem conforme apresentado no Graf. 11. Nesse grupo, foram utilizados três tipos de ventilação, segundo a conveniência de cada caso. Observou-se que a distribuição das 121 cirurgias foi, aproximadamente, a mesma entre as três técnicas.

A utilização da técnica de ventilação a jato (BJ) em cirurgias de papilomatose recorrente respiratória na laringe é vista na literatura com bastante reserva, pois considera-se que a mesma predisponha à disseminação das lesões (ABRAMSON, DeLORENZO,

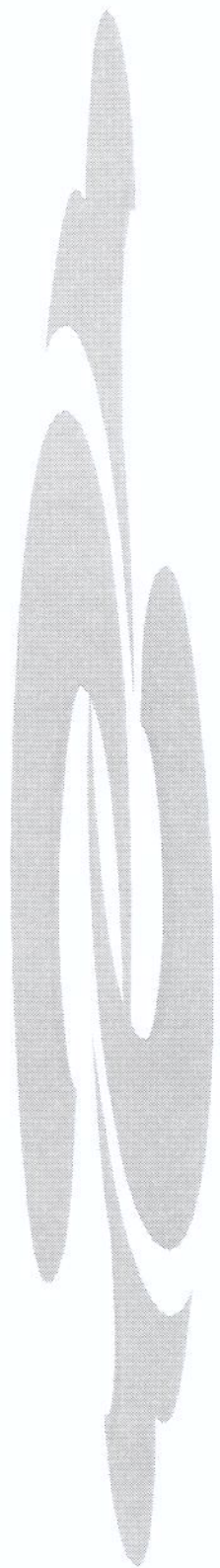
STEINBERG, 1990; DERKAY & DARROW, 1994), sendo poucos os anestesistas que dominam, plenamente, tal técnica. Entretanto, especificamente do ponto de vista de uma microcirurgia laríngea, uma técnica anestésica que, ao mesmo tempo permita a adequada ventilação do paciente, mantendo total visualização da área a ser operada, principalmente quando se trata de doença proliferativa com elevado índice de recorrência, é altamente desejável.

Neste trabalho, como se dispunha de uma equipe anestésica treinada e muito bem entrosada com a equipe cirúrgica, optou-se pela utilização da técnica de ventilação a jato, sempre que possível.

Devido às características técnicas do laser, o entrosamento entre cirurgião e anestesista em microcirurgias de laringe é muito importante. Quando a este procedimento é associada a ventilação a jato, a condição de entrosamento passa a ser fundamental.

Feitas essas considerações e, passando aos resultados apresentados no Graf. 11, observa-se que as disseminações ocorreram nas três modalidades ventilatórias, em índices que favorecem, discretamente, a ventilação a jato. Vê-se, portanto, que o método ventilatório, quando adequadamente empregado, parece não interferir na disseminação da doença.

As nove intercorrências relativas aos 147 procedimentos cirúrgicos, ocorrem todas no grupo jovem e correspondem, apenas, a 6,1% das cirurgias, tendo todos os casos evoluído satisfatoriamente. Estes valores parecem muito favoráveis, principalmente, se considerada, a fragilidade e a pouca idade de grande número dos pacientes que compunham a população jovem.



5. CONCLUSÃO

Da amostra de 72 pacientes diagnosticados, acompanhados e tratados com laser de CO₂, na Unidade Multidisciplinar de Medicina Laser e Serviço de Laringologia do Ambulatório de Otorrinolaringologia da Unicamp e com base no presente trabalho, conclui-se que:

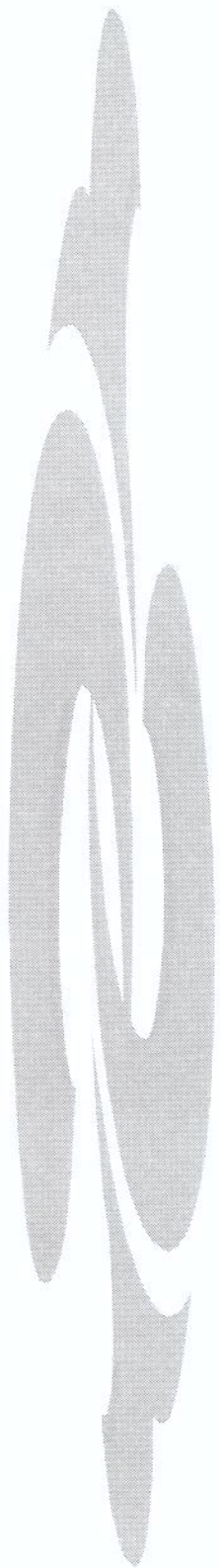
1. Quanto às características epidemiológicas e clínicas:

- esta casuística apresenta uma distribuição por idade, em dois grupos. Um de indivíduos jovens, abaixo dos 20 anos de idade, com incidência maior em torno dos cinco anos de idade e um outro de indivíduos adultos, de idade igual ou superior aos 20 anos, com incidência maior entre os 25 e 35 anos, sem prevalência quanto à raça e sexo.
- na população jovem a enfermidade tem incidência maior em primogênitos de mães jovens e parto vaginal.
- em ambas as populações, a disfonia foi o sintoma prevalente, sendo a glote e o vestíbulo da laringe, as regiões mais acometidas pela doença.
- o aspecto macroscópico das lesões na população jovem caracterizou-se por apresentar formações exofíticas múltiplas, “amoriformes”, coalescentes e de implantação sésil ou pediculada. Entre os adultos as lesões, na grande maioria, se apresentaram como únicas, verrucosas, leucoplásicas e sésseis.

2. Quanto ao tratamento com laser de CO₂:

- com a técnica desenvolvida e empregada neste trabalho, pelo uso do laser, inicialmente em densidade de potência alta, eliminando a maior quantidade dos brotos papilomatosos, a permeabilidade da via aérea pôde ser restaurada, evitando a traqueotomia em grande número de casos
- ao complementar o procedimento, utilizando densidades de potência baixa, para coagulação, as lesões remanescentes foram destruídas com mínimo dano aos tecidos circunvizinhos.

- na população jovem, apesar da agressividade da doença e do número de cirurgias exigido para o controle da mesma, o índice de complicações, embora presente, foi pouco elevado.
- na população adulta, onde a forma leve da doença é freqüente, não foram detectadas complicações e o número de cirurgias requerido para o controle da doença, foi mínimo.
- do ponto de vista de complicações e disseminações e considerando o número relativamente elevado de cirurgias realizadas, a técnica proposta e utilizada mostrou-se eficiente e segura.



6. *SUMMARY*

A retrospective study of 72 patients with laryngeal recurrent respiratory papillomatosis was performed, from march 1986 to october 2000, at “Unidade Multidisciplinar de Medicina Laser” and “Serviço de Laringologia do Ambulatório da Unicamp”, where they were diagnosed and followed. The study group was composed by adults and children from both sex.

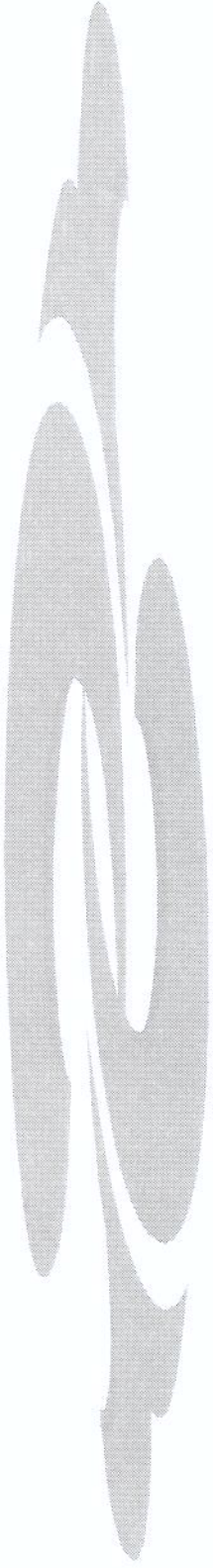
Their records were analysed in order to know epidemiology and clinical aspects.

Treatment with CO₂ laser was employed according to the technique we developed. Complications, dissemination and recurrence resulting from such treatments were also evaluated.

The casuistry demonstrates that the disease affects low class patients, regardless of sex or color. It shows an asymmetric bimodal distribution by age, being the incidence higher both in children around five years old and in adults from 25 to 35 years old. Among children, there was a higher incidence of first-borns and vaginal delivery. Such characteristics were not found in adults.

Dysphonia was the most important symptom found in both population and glottis and larynx vestibule were the most affected areas. In children, lesions were multiple, exofitics, mulberry-like, coalescent, with sessile and peduncled implantation. In adults, lesions were unique, verrucous, leukoplasic and sessile.

Regarding CO₂ laser, two power densities were used: one for debulking (Dpmax), around 35,0 W/mm², for deobstruction the respiratory tract and the other one of coagulation (Dpmin), around 8,0 W/mm², in order to denaturate tissue proteins. The complications were larynx stenosis, fibrosis of the vocal folds and tracheotomies, all of them fewer than those found in literature. Dissemination of laryngeal papilloma occurred only in the young population, being perfectly controlled during treatment. More than half of the studied population had not presented any recurrence in three years of follow up.



7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABRAMSON, A.L.; STEINBERG, B.M.; WINKLER, B. - Laryngeal papillomatosis: clinical, histopathologic and molecular studies. **Laryngoscope**, **97**: 678– 685, 1987.
- ABRAMSON, A.L.; WANER, M.; BRANDSMA, J. – The clinical treatment of laryngeal papillomas with hematoporphyrin therapy. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg**, **114**: 795-800, 1988.
- ABRAMSON, A.L.; DeLORENZO, T.; STEINBERG, B.M. – Is papillomavirus detectable in the plume of laser-treated laryngeal papilloma? **Arch Otolaryngol Head Neck Surg**, **116**: 604-607, 1990.
- ACOSTA, L.M. & LÓPEZ, B.C. – Papilomatosis laringea en el hospital “J. M. de Los Rios”: años 1990-1995. **Acta Otorrinolaringol**, **9**(2): 43-47, 1997.
- AGUADO, D.L.; PIÑERO, B.P.; BETANCOR, L.; MENDEZ, A.; BAÑALES, E.C. – Acyclovir in the treatment of laryngeal papillomatosis. **Inter J Pediatric Otorhinol**, **21**: 269-274, 1991.
- ALBERICO, S.; PINZANO, R.; COMAR, M.; TOFFOLETTI, F.; MASO, G.; RICCI, G.; GUASCHINO, E. - Trasmissione materno-fetale del papillovirus umano. **Min Ginecol**, **48**(5): 199-204, 1996.
- ANDREWS, A.H. & MOSS, H.W. – Experiences with the carbon dioxide laser in the larynx. **Ann Otol Rhinol Laryngol**, **83**(4): 462, 1974.
- AMADO, M.L.; CASTRO-LAREO, I; RAMIREZ, A.L.; CABALLERO-TORCUATO, L. – Epidemiology of otolaryngological squamous cell papillomas in a Spanish subpopulation during a twenty year period. **Rev Laryngol Otol Rhinol**, **117**(2): 105-110, 1996.
- AVIDANO, M.A. & SINGLETON, G.T. – Adjuvant drug strategies in the treatment of recurrent respiratory papilomatosis. **Otolaryngol Head Neck Surg**, **112**: 197-202, 1995.

- BALDIN, D.H.Z. – **Unidade ambulatorial de medicina laser: uma experiência interdisciplinar em hospital universitário**. Campinas, 1998. [Tese – Mestrado – Faculdade de Ciências Médicas - Unicamp].
- BARR, N.L.; ITSCOITZ, S.; CHAN, C. – Oxygen injection in suspension laryngoscopy. **Arch Otolaryngol**, **93**: 606-609, 1971.
- BAUMAN, N.M. & SMITH, R.J.M. – Recurrent respiratory papillomatosis. **Pediatr Clin North Am**, **43**: 1385-1401, 1996.
- BENJAMIN, B.N.; GATEMBY, P.A.; KITCHEN, R.; HARRISON, H.; CAMERON, K.; DPHIL, A.B. - Alpha-interferon (wellferon) as an adjunct to standart surgical therapy in the management of recurrent respiratory papillomatosis. **Ann Otol Rhinol Laryngol**, **97**: 376-380, 1988.
- BENNETT, R.S.; & POWELL, K.R. - Human papillomaviruses: associations between laryngeal papillomas and genital warts. **Pediatr Infect Dis J**, **6**: 229-232, 1987.
- BJELKENKRANTZ, K.; OLOFSSON, J.; STAL, O; GRÖNTÖFT, O. – Juvenile laryngeal papilloma: histologic and photometric evaluation of atypia. **Laryngoscope**, **93**: 468-474, 1983.
- BLACKLEDGE, F.A. & ANAND, V.K. – Tracheobronchial extension of recurrent respiratory papillomatosis. **Ann Otol Rhinol Laryngol**, **109**: 812-818, 2000.
- BOMHOLT, A. – Juvenile laryngeal papillomatosis. **Acta Otolaryngol**, **105**: 367-371, 1988.
- BORKOWSKI, G.; SOMMER, P.; STARK, T.; SUDHOFF, H.; LUCKHAUPT, H. – Recurrent respiratory papillomatosis associated with gastroesophageal reflux disease in children. **Eur Arch Otorhinolaryngol**, **256**: 370-372, 1999.
- BOYLE, W.F.; MCCOY, E.G., FOGARTY, W.A. - Electron microscopy identification of virus-like particles in laryngeal papilloma. **Ann Otol**, **80**: 693-699, 1971.

- BOYLE, W.F.; RIGGS, J.L.; OSHIRO, L.S.; LENNETTE, E.H. – Electron microscopic identification of papovavirus in laryngeal papilloma. **Laryngoscope**, **83**: 1102-1108, 1973.
- BRIGGMANN, R.A. & WHEELER Jr, C.E. – Immunology of human warts. **J Am Acad Dermatol**, **1**: 297-304, 1979.
- BRYAN, R.L.; BEVAN, I.S.; CROCKER, J.; YOUNG, L.S. – Detection of HPV 6 and 11 in tumor of the upper respiratory tract using the polimerase chain reaction. **Clin Otolaryngol**, **15**: 177-180, 1990.
- BROPHY, J.W.; SCULLY, P.A.; STRATON, C.J. – Argon laser use in papillomas of the larynx. **Laryngoscope**, **92**: 1164-1167, 1982.
- CHANG, F.; SYRJÄNEN, S; KELLOKOSKI, J.; SYRJÄNEN, K. – Human papillomavirus (HPV) infections and their associations with oral disease. **J Oral Pathol Med**, **20**: 305-317, 1991.
- CATHELINEAU, L.; PAGES, C.; AUBIER, F.; GUIMBAUD, P.; NARCY, P. – Évolution de la papillomatosis laryngée de l'enfant, à propos de 17 cas. **Arch Fr Pédiatr**, **45**: 387-392, 1988.
- CHAPUT, M.; MINANE, L.; GOSSEYE, S.; MOULIN, D.; HAMOIR, M.; CLAUS, D. - Juvenile laryngeal papillomatosis and epidermoid carcinoma. **J Pediatr**, **114**: 269-272, 1989.
- CLARKE, J; TERRY, R.M.; LACEY, C.J.N. – A study to stimate the prevalence of upper respiratory tract papillomatosis in patients with genital warts. **Int J STD & AIDS**, **2**: 114-115, 1991.
- CLAROS, A. & CLAROS, P. - Tratamientos médicos en la papilomatosis laringotraqueal juvenil recidivante. **Acta Otorrinolaringologica**, **5(2)**: 51 – 74, 1993.
- COGGIN, J.R.Jr. & ZUR-HAUSEN, H. – Workshop on papillomavirosis and cancer. **Cancer Res**, **39**: 545-546, 1979.

- COHEN, S.R.; GELLER, K.A.; SELTZER, S.; THOMPSON, J.W. - Papilloma of the larynx and tracheobronchial tree in children: a retrospective study. **Ann Otol Rhinol Laryngol**, **89**: 497 - 503, 1980.
- COLL, D.A.; ROSEN, C.A.; AUBORN, K.; POTSIC, W.P.; BRADLOW, H.L. - Treatment of respiratory papillomatosis with indole - 3 - carbinol. **Am J Otolaryngol**, **18**: 283-285, 1997.
- COOK, T.E.; COHN, A.M.; BRUNSCHWIG, J.P.; GOEPFERT, H.; BUTEL, J.S.; RAWLS, W.E. - Laryngeal papilloma: etiologic and therapeutic considerations. **Ann Otol**, **82**: 649 - 655, 1973.
- COSTA, J.; HOWLEY, P.M.; BOWLING, M.C.; - Presence of human papilloma viral antigens in juvenile multiple laryngeal papilloma. **Am J Clin Pathol**, **75**: 194-197, 1981.
- COSTA, D.M.L.; KUHLE, I.; KUHLE, G.; MALINSKY, A. - Papilomatose laríngea: 13 anos de experiência no uso de raio laser. **Rev Brasil Otorrinol**, **55**(2): 76-78, 1989.
- COSTA, L.J.; SILVEIRA, F.R.X.; BATISTA, J.M.; BIRMAN, - Human papilloma vírus: its association with epithelial proliferative lesions. **Braz Dent J**, **5**: 05-10, 1994.
- COUTINHO, A.A.; NICOLA, J.H.; NICOLA, E.M.D. - Advantages in the use of CO₂ laser for gingival hyperplasia removal. In: WORLD CONGRESS ON MEDICAL PHYSICS, 10 AND BIOMEDICAL ENGINEERING, 27, Rio de Janeiro, 1994. **Abstracts**. Rio de Janeiro, Organizing Committee of the World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering, 1994a. v.1, p.141 (Abstract, 1.6).
- COUTINHO, A.A.; NICOLA, J.H.; NICOLA, E.M.D. - Relation between cicatricial evolution of skin lesions and the extent of tissue damage during CO₂ laser application. In: WORLD CONGRESS ON MEDICAL PHYSICS, 10 AND BIOMEDICAL ENGINEERING, 27, Rio de Janeiro, 1994. **Abstracts**. Rio de Janeiro, Organizing Committee of the World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering, 1994b. v.1, p.155 (Abstract, 2.1).

- CRISTENSEN, P.H.; JORGENSEN, K.; GRONTVED, A. – Juvenile papillomatosis of the larynx, a 45-year follow-up from the country of Funen, Denmark. **Acta Otolaryngol** (Suppl. 412): 37-39, 1984.
- CROCKETT, D.M.; McCABE, B.F.; SHIVE, C.J. – Complications of laser surgery for recurrent respiratory papillomatosis. **Ann Otol Rhinol Laryngol**, **96**: 639-644, 1987.
- CROCKETT, D.M.; HEALY, G.B.; MCGILL, T.J.I.; FRIEDMAN, E.M. – Benign lesions of the nose, oral cavity, and oropharynx in children: excision by carbon dioxide laser. **Ann Otol Rhinol Laryngol**, **94**: 489-493, 1985.
- DEDO, H. & JACKLER, R.K. – Laryngeal papilloma: results of treatment with the CO₂ laser and podophyllum. **Ann Otol Rhinol Laryng**, **91**: 425-430, 1982.
- DELLA TORRE, G.; PILOTTI, S.; PALO, G.; RILKE, F. - Viral particles in cervical condylomatous lesions. **Tumori**, **64**: 549-553, 1978.
- DERKAY, C.S. & DARROW, D.H. - Recurrent respiratory papillomatosis. **Curr Opinion in Otolaringol Head Neck Surg**, **2**: 499 – 503, 1994.
- DERKAY, C.S. - Task force on recurrent respiratory papillomas. **Arch of Otolaryngol – Head and Neck Surg**, **121**: 1386 – 1391, 1995.
- DERKAY, C.S.; RIMELL, F.L.; THOMPSON, J.W. – Recurrent respiratory papillomatosis. **Head Neck**, **20**: 418-424, 1998.
- DERKAY, C.S. – Recurrent respiratory papillomatosis. **Laryngoscope**, **111**: 57-69, 2001.
- DEUNAS, L.; ALCANTUD, V.; ALVAREZ, F.; ET AL. - Use of interferon-alpha in laryngeal papillomatosis: eight years of the Cuban national programme. **J Laryngol Otol**, **111**: 134-140, 1997.
- DICKENS, P.; SRIVASTAVA, G.; LOKE, S.L.; LARKIN, S. – Human papillomavirus 6, 11 and 16 in laryngeal papillomas. **J Pathol**, **165**: 243-246, 1991.

- DHARA, S.S. & BUTLER, P.J. – High-frequency-jet-ventilation for microlaryngeal laser surgery. **Anesthesia**, **47**: 421-424, 1992.
- DMOCHOWSKI, L.; GREY, C.E.; SYKES, A.; DREYER, D.A.; LANGFORD, P.; JESSE Jr, R.H.; MacCOMB, W.S.; BALLANTYNE, A.J. - A study of submicroscopic structure and of virus particles in cells of human laryngeal papillomas. **Tex Rep Bio Med**, **22**: 454-471, 1964.
- DUGGAN, M.A.; LIM, M.; GILL, M.J.; INOUE, M. - HPV DNA typing of adult-onset respiratory papillomatosis. **Laryngoscope**, **100**: 639-642, 1990.
- DUNN, A.E.G. & OGILVE, M.M. - Intranuclear virus particles in human genital wart tissues: observations on the ultrastructure of the epidermal layer. **Ultrastr Res**, **22**: 282-295, 1968.
- FEARON, B. & MacRAE, D. - Laryngeal papillomatosis in children. **Journal of Otolaryngology**, **5**: 473 – 496, 1976.
- FERENCZY, A.; BRAUN, L.; SHAH, K.V. - Human papillomavirus (HPV) in condylomatous lesions of the cervix: a comparative ultrastructural and immunohistochemical study. **Am J Surg Pathol**, **5**: 661-670, 1981.
- FIFE, K.H.; ROGERS, R.E.; ZWICKL, B.L. – Symptomatic and asymptomatic cervical infections with human papillomavirus during pregnancy. **J Infect Dis**, **156**: 904-911, 1987.
- FILIER, P.R.; POTÉRIO, G.M.B.; NICOLA, E.M.D.; BRAGA, A.F.A. – Uso da técnica de ventilação a jatos em crianças submetidas à microcirurgia da laringe com laser de CO₂. **Rev Bras Otorrinol**, **61**: 58-62, 1995.
- FILIER, P.R. – **Anestesia para microcirurgia da laringe com laser: avaliação de uma técnica ventilatória**. Campinas, 1996. [Tese – Mestrado – Faculdade de Ciências Médicas – Unicamp].

- FONTENOT, R.; BAILEY, B.J.; STIERNBERG, C.M.; JENICEK, J.A. - Endotracheal tube safety during laser surgery. **Laryngoscope**, **97**: 919-921, 1987.
- FRIED, M.P. - Limitations of laser laryngoscopy. **Otolaryngologic Clinics of North America**, **17**(1): 199-207, 1984.
- GISSMANN, L.; DIEHL, V.; SCHULTZ-LOULON, H.J.; ZUR HAUSEN, H. - Molecular cloning and characterization of human papillomavirus DNA derived from a laryngeal papilloma. **J Virol**, **44**: 393-400, 1982.
- GUSMÃO, R.J.; FONSECA, A.S.; NICOLA, E.M.D.; SILVA, A.R. - Ventilação a jato em microcirurgia de laringe com laser de CO₂. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE OTORRINOLARINGOLOGIA, 35º, Natal-RN, 2000. **Anais**. Natal-RN, 2000. p. 107.
- HAJEK, E.F. - Contribution to the etiology of laryngeal papilloma in children. **J Laryngol Otol**, **70**: 166 – 168, 1956.
- HALLDEN, C. & MAJMUDAR, B. - The relationship between juvenile laryngeal papillomatosis and maternal condylomata acuminata. **J Reprod Med**, **31**: 804 – 807, 1986.
- HARRIES, M.L.; JUSMAN, S.; BAILEY, C.M. - Recurrent respiratory in the larynx: re-emergence of clinical disease following surgery. **Int J Pediatric Otorhinolaryngol**, **31**: 259-262, 1995.
- HARTLEY, C.; HAMILTON, J.; BIRZGALIS, A.R.; FARRINGTON, W.T. - Recurrent respiratory papillomatosis – the Manchester experience, 1974-1992. **J Laryngol Otol**, **108**: 226-229, 1994.
- HASAN, S.; DUTT, S.N.; KINI, U.; SHARIFI, S.; NALINESHA, K.M.; PRASAD, D. - Laryngeal carcinoma ex-papilloma in a non-irradiated, non-smoking patient a clinical record and review of the literature. **J Laryngol Otol**, **109**: 762-766, 1995.

- HAYES, D.M.; GABA, D.M.; GOODE, R.L. – Incendiary characteristic of a new laser resistant endotracheal tube. **Otolaryngol Head Neck Surg**, **95**: 37-40, 1986. HEALY, G.B.; MCGILL, T.; SIMPSON, G.T.; STRONG, M.S. - The use of the carbon dioxide laser in the pediatric airway. **J Pediat Surg**, **14**(6): 735-740, 1979.
- HELMUT, R.A. & STRATE, R.W. – Squamous carcinoma of the lung in a nonirradiated, nonsmoking patient with juvenile laryngotracheal papillomatosis. **Am J Surg Pathol**, **11**(8): 643-650, 1987.
- HOLINGER, P. & JOHNSTON, K. - Benign tumors of the larynx. **Ann Otol Rhinol Laryngol**, **60**: 496-509, 1951.
- HOLINGER, P.H.; SCHILD, J.A.; MAURIZ, D.C. - Laryngeal papilloma, review of etiology and therapy. **Laryngoscope**, **78**: 1462 – 1474, 1968.
- HOWLEY, P.M. - The human papillomaviruses. **Arch Pathol Lab Med**, **106**: 429-432, 1982.
- HOWLEY, P.M. – Papillomavirinae: the viruses and their replication. In: FIELDS, B.N.; KNIPE, D.M.; HOWLEY, P.M. - **Fields Virology**. 3. ed. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1996. p.2045-2076.
- HUNSAKER, D.H. – Anesthesia for microlaryngeal surgery: the case for subglottic jet ventilation. **Laryngoscope**, **104**: 1-30, 1994.
- HUNTON, J. & OSWAL, V.H. – Anaesthesia for carbon dioxide laryngeal surgery in infants. **Anesthesia**, **43**: 394-396, 1988.
- IRWIN, B.C.; HENDRICKS, W.A.; PINCOTT, J.R.; BAILEY, C.M.; EVANS, J.N. – Juvenile laryngeal papillomatosis. **J Laryngol Otol**, **100**(4): 435-445, 1986.
- JENSON, A. B.; KURMAN, R.J.; LANCASTER, W.D. – Tissue effects of and host response to human papillomavirus infections. **Obstet Gynecol Clin N Am**, **14**: 397-406, 1987.

- JONES, S.R. & MYERS, E.N. - Benign neoplasms of the larynx. **Otol Clin North Am**, 7: 151-178, 1985.
- KALHAN, S.B. & REAGAN, A.G. – A further modification of endotracheal tubes for laser microsurgery. **Anesthesiology**, 53: 81, 1980. [Letter]
- KASHIMA, H.K. & SHAH, K. – Recurrent respiratory papillomatosis: clinical overview and management principles. **Obstet Gynecol Clin North Am**, 14: 581-588, 1987.
- KASHIMA, H.K.; SHAH, F.; LYLES, A.; GLACKIN, R.; MUHAMMAD, N.; TURNER, L.; ZANDT, S.V.; WHITT, S.; SHAH, K. - A comparison of risk factors in juvenile-onset and adult-onset recurrent respiratory papillomatosis. **Laryngoscope**, 102(1): 9 – 13, 1992.
- KASHIMA, H.K.; MOUNTS, P.; LEVENTHAL, B.; HRUBAN, R.H. – Sites of predilection in recurrent respiratory papillomatosis. **Ann of Otol Rhin and Laryngol**, 102: 580-583, 1993.
- KAUFMANN, R.S. & BALOGH, K. – Verrucas and juvenile laryngeal papilloma. **Archs Otolaryngol**, 89: 748-749, 1969.
- KAWANAMI, T. & BOWEN, A. – Juvenile laryngeal papillomatosis with pulmonary parenchymal spread: case report and review of the literature. **Pediatr Radiol**, 15: 102-104, 1985.
- KLOZAR, J.; TAUDY, M.; BETKA, J.; KANA, R. – Laryngeal papilloma, precancerous condition? **Acta Otolaryngol** (suppl. 527): 100-102, 1997.
- KOSKO, J. & DERKAY, C.S. - Role of cesarean section in the prevention of recurrent respiratory papillomas: is there one? **Intern J of Pediatr Otorhinol**, 35: 31 – 38, 1996.
- KOUTSKY, L.A.; GALLOWAY, D.A.; HOLMER, K.K. - Epidemiology of genital human papillomavirus infection. **Epidemiol Rev**, 10: 122 – 162, 1988.

- KHUL, I.A. & KHUL, G. – Obstrução aguda da laringe. **Clínica Pediátrica**, **1**: 30-35, 1977.
- KHUL, I.A.; MALINSKY, A.; FERNANDES, J.H. – Tratamento da papilomatose laríngea com raio laser. **Rev Brasil Otorrinol**, **43**: 25-29, 1977. LEVENTHAL, B.G.; KASHIMA, H.K.; WECK, P.W.; MOUNTS, P.; WHISNANT, J.K.;
- CLARK, K.L.; COHEN, S.; DEDO, H.H.; DONOVAN, D.J.; FEARON, B.W. - Randomized surgical adjuvant trial of interferon alpha-n-1 in recurrent papillomatosis. **Arch Otolaryngol - Head Neck Surg**, **114**: 1163-1169, 1988.
- LIMA, E.J.; NICOLA, J.H.; NICOLA, E.M.D. – Desenvolvimento de um laser de dióxido de carbono para uso em microcirurgias: estudo experimental em mucosa oral de cobaia. **Anais do I Simpósio Estadual sobre Lasers e Aplicações**. Campinas, SP, 1983.
- LINDEBERG, H. & ELBRØND, O. – Laryngeal papillomas: clinical aspects in a series of 231 patients. **Clin Otolaryngol**, **14**: 333-342, 1989.
- LINDEBERG, H. & ELBRØND, O. - Laryngeal papillomas: the epidemiology in a Danish sub-population 1965-1984. **Clin Otolaryngol**, **15**: 125 – 131, 1990.
- LYONS, G.D.; LOUSTEAU, R.J.; MOUNEY, D.F. – CO₂ laser laryngoscopy in a variety of lesions. **Laryngoscope**, **87**(10): 1658-1662, 1977.
- MALLIOS, C.; SCHECK, P.A.E.; MEDICI, G.; ROBERS, C.; KNEGT, P. – Laser surgery of the larynx using a metal insufflation catheter for ventilation of the lungs. **Anesthesia**, **48**: 359-360, 1993.
- MAJOROS, M.; DEVINE, K.D.; PARKHILL, E. – Malignant transformation of benign laryngeal papillomas in children after radiation therapy. **Surg Clin North Am**, **43**: 1049-1061, 1963.
- MAJOROS, M.; PARKHILL, E.; DEVINE, K.D. - Papilloma of the larynx in children: a clinicopathologic study. **Am J Surg**, **108**: 470 – 475, 1964.

- MARONE, S.A.M. & GUSMÃO, R.J. – HPV em outras especialidades: epidemiologia, diagnóstico e tratamento - cap. 5 Otorrino. In: CARVALHO, J.J.M. & OYAKAWA, N. – **I Consenso Brasileiro de HPV - Papilomavírus humano**. São Paulo. BG Cultural, 2000. p.87-95.
- MARIUZZO, A.A.C. – **Estudo histológico comparativo da reparação de lesões provocadas em músculo estriado de rato pelo laser de CO₂ aplicado em condições de energia constante variando tempo e potência**. Campinas, 1997. [Tese – Mestrado – Faculdade de Ciências Médicas – Unicamp].
- McMILLIAN, K.; SHAPSHAY, S.M.; MCGILLIGAN, J.A.; WANG, Z.; REBEIZ, E.E. – A 585-nanometer pulsed dye laser treatment of laryngeal papillomas preliminary report. **Laryngoscope**, **108**: 968-972, 1998.
- MIEHLKE, A.; CHILLA, R.; VOLTRATH, M. – Cryosurgery and laser surgery in the treatment of malignant and benign laryngeal processes. **ORL**, **41**: 273-287, 1979.
- MORGAN, A.;H. & ZITSCH, R. P. - Recurrent respiratory papillomatosis in children: a restrospective study of managemet and complications. **Ear Nose and Throat Journal**, **65**: 19 – 28, 1986.
- MOUNTS,P.; SHAH,K.V.; KASHIMA, H. – Viral etiology of juvenile and adult-onset squamous papilloma of the larynx. **Proc Natl Acad Sci**, **79**: 5425-5429, 1982.
- MOUNTS, P. & SHAH, K.V. - Respiratory papillomatosis: etiologycal relation to genital tract papillomaviruses. **Prog Med Virol**, **29**: 90 – 114, 1984.
- MUDRÁK, J.; BOBÁK, L.; SÈBOVÁ, I. – Adjuvant terapy with hydrolytic enzymes in recurrent laryngeal papillomatosis. **Acta Otolaryngol**, (suppl. 527): 128-130, 1997.
- MULLOOLY, V.M.; ABRAMSON, A.L.; SHIKOWITZ, M.J. – Dihematoporphyrin ether-induced photosensitivity in laryngeal papilloma patients. **Lasers Surg Med**, **10**: 349-356, 1990.
- NEW, G.B. & ERICH, J.B. - Benign tumors of the larynx: a study of seven hundred and twenty-two cases. **Arch Otolaryngol**, **28**: 841-910, 1938.

- NICOLA, E.M.D.; TREVISAN, M.; MELO, R.R.G.; NICOLA, J.H.; LIMA, E.J. – Desempenho de um laser nacional de dióxido de carbono para uso em otorrinolaringologia. **Rev Brasil Otorrinol**, 47: 59-71, 1981.
- NICOLA, E.M.D. – **Caracterização de micro lesões produzidas por laser de CO₂, na mucosa oral de cães, em função da variação de parâmetros intrínsecos do equipamento**. Campinas, 1984. [Tese – Doutorado – Faculdade de Ciências Médicas – Unicamp].
- NICOLA, E.M.D.; GUSMÃO, R.J.; NICOLA, J.H. – Tratamento da papilomatose de laringe e cavidade oral com laser de CO₂. In: SIMPÓSIO ESTADUAL DE LASERS E APLICAÇÕES, III, Campinas, 1988. **Anais**. Campinas, 1988. p. 236-239.
- NICOLA, E.M.D.; ABREU, E.M.; GUSMÃO, R.J.; COUTINHO, A.A. – Comparative study between conventional surgery and CO₂ laser surgery in gingival hyperplasia. In: SPIE'S INTERNATIONAL SYMPOSIA OE/LASER'94, Los Angeles, 1994. **Proceedings**. Los Angeles, SPIE, 1994a. v.2128, p.386-387.
- NICOLA, E.M.D.; JUNQUEIRA, S.L.M.; BUSATO, M.S. – Experimental model to measure the increase of dental pulp temperature in vivo during laser application. In: SPIE'S INTERNATIONAL SYMPOSIA OE/LASER'94, Los Angeles, 1994. **Proceedings**. Los Angeles, SPIE, 1994b. v.2128, p.373-376.
- NICOLA, E.M.D.; COUTINHO, A. A.; NICOLA, J.H.; GUSMÃO, R.J. – Syntomatic hemangioma of oral cavity treated with CO₂ laser. In: SPIE'S INTERNATIONAL SYMPOSIA OE/LASE'95, San Jose, 1995. **Proceeding**. San Jose, SPIE, 1995, v.2395, p.189-195.
- NICOLA, E.M.D.; NICOLA, J.H.; GUSMÃO, R.J.; COUTINHO, A. A.; CASSITAS, N. – Minimal invasive method to treat hemangioma of oral cavity with CO₂ laser. In: SPIE'S INTERNATIONAL SYMPOSIA OE/LASE'97, San Jose, 1997. **Proceeding**. San Jose, SPIE, 1997, v.2973, p.189-196.
- NORTON, M.L.; STRONG, J.C.; VAUGHAN, C.W.; SNOW, J.C.; KRIPKE, B.J. – Endotracheal intubation and (jet) ventilation for laser microsurgery of the larynx. **Ann Otol**, 85: 656-663, 1976.

- NORTON, M.L. & DeVOS, P. – New endotracheal tube for laser surgery of the larynx. **Ann Otol**, **87**: 554-557, 1978.
- NOYES, W.F. - Structure of the human wart virus. **Virology**, **23**: 65-72. 1964. OKADA, M.M.K.; GONÇALVES, M.A.G.; GIRALDO, P.C. – Epidemiologia e patogênese do papilomavírus humano (HPV) - cap. 1. In: CARVALHO, J.J.M. &
- OYAKAWA, N. – **I Consenso Brasileiro de HPV - Papilomavírus humano**. São Paulo. BG Cultural, 2000. p.1-6.
- OKAGAKI, T., CLARK, B.A.; BROOKER, D.C.; WILLIAMS, P.P. - Koilocytosis in dysplastic and reactive cervical squamous epithelium: an ultrastructural study. **Acta Cytol**, **22**: 95-98, 1978.
- OSSOF, R.H.; WERKHAVEN, J.A.; DERE, H. – Soft tissues complications of laser surgery for recurrent laryngeal papillomatosis. **Laryngoscope**, **101**: 1162-1166, 1991.
- PADAYACHEE, A. & PRESCOTT, C.A.J. – Relationship between the clinical course and HPV typing of recurrent laryngeal papillomatosis. The Red Cross War Memorial Children's Hospital experience 1982-1988. **Int J Pediatr Otorhinolaryngol**, **26**: 141-147, 1993.
- PEREZ, M.; GIL, A.O.; WROCLAWSKI, E.R.; GUIDI, H.G.C.; SCHIAVINI, J.J.; CARVALHO, J.J.M. – HPV no homem - cap. 2. In: CARVALHO, J.J.M. &
- OYAKAWA, N. – **I Consenso Brasileiro de HPV - Papilomavírus humano**. São Paulo. BG Cultural, 2000. p.7-16.
- PERKINS, J.A.; INGLIS, A.F.Jr.; RICHARDSON, M.A. – Latrogenic airway stenosis with recurrent respiratory papillomatosis. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg**, **124**: 281-287, 1998.
- PERRICK, D.; WRAY, B.B.; LEFFEL, M.S.; HARMON, J.D.; PORUBSKY, E.S. – Evaluation of immunocompetency in juvenile laryngeal papillomatosis. **Ann Allergy**, **65**: 69-72, 1990.

- PURANEN, M.; YLISKOSKI, M.; SHARIKOSKI, S.; SYRJANEN, K.; SYRJANEN, S. Vertical transmission of human papillomavirus (HPV) from infected mothers to their newborn babies and persistent of the virus in the childhood. **Am J Obstet Gynecol**, **174**(2): 694-699, 1996.
- PURCELLI, M.C.S.C.; JOTZ, G.P; MIRANDA, S.L.; CERVANTES, O; ABRAHÃO, M. – Utilização de ribavirina no tratamento da papilomatose respiratória recorrente (PRR). **Acta Awho**, **15**(1): 33-36, 1996.
- QUICK, C.A.; FARAS, A.J.; KRYZEK, R.A. - The etiology of laryngeal papillomatosis. **Laryngoscope**, **88**: 1789 – 1795, 1978.
- QUICK, C.A.; WATTS, S.L.; KRYZEK, R.A FARAS, A.J.- Relationship between condylomata and laryngeal papillomata: clinical and molecular virological evidence. **Ann Otol**, **89**: 467– 471, 1980.
- QUINEY, R.E.; HALL, D.; CROFT, C.B. – Laryngeal papillomatosis: analysis of 113 patients. **Clin Otolaryngol**, **14**: 217-225, 1989a.
- QUINEY, R.E.; WELLS, M.; LEWIS, F.A; TERRY, R.M.; MICHAELS, L.; CROFT, C.B. Laryngeal papillomatosis: correlation between severity of disease and presence of HPV 6 and 11 detected by in situ DNA hybridisation. **J Clin Pathol**, **42**: 694-698, 1989b.
- RADY, P.L.; SCHNADIG, V.L.; WEISS, R.L.; HUGHES, T.K.; TYRING, S.K. – Malignant transformation of recurrent respiratory papillomatosis associated with integrated human papillomatosis typeII DNA and mutation of p53. **Laryngoscope**, **108**: 735-740, 1998.
- REID, R.; HERSCHMAN, B.R.; CRUM, C.P.; FU, Y.S.; BRAUN, L.; SHAH, K.V.; AGRONOW, S.J.; STANHOPE, R.C. – Genital warts and cervical cancer. V. The tissue basis of colposcopy change. **Am J Obstet Gynecol**, **153**: 293-99, 1984.
- RIMELL, F.; MAISEL, R.; DAYTON, V. – In situ hibridization and laryngeal papillomas. **Ann Otol Rhynol Laryngol**, **101**: 119-126, 1992.
- RUNCKEL, D. & KESSLER, S. - Bronchogenic squamous carcinoma in non-irradiated juvenile laryngotracheal papillomatosis. **Am J Surg Pathol**, **4**: 293-296, 1980.

- SADIKOT, R.T.; ANDREW, A.C.; WILSON, J.D.; ARNOLD, A.G. – Recurrent respiratory papillomatosis with pulmonary cystic disease in a child, following maternal genital waters. **Genitourin Med**, **73**: 63-65, 1997.
- SALEH, E.M. – Complications of treatment of recurrent laryngeal papillomatosis with the carbon dioxide laser children. **J Laryngol Otol**, **106**: 715-718, 1992.
- SCHNEIDER, A.; HOTZ, N.; GISSMANN, L. - Increased prevalence of human papillomaviruses in lower genital tract of pregnant women. **Int J Cancer**, **40**: 198 – 201, 1987.
- SCHNEIDER, M. – High frequency jet ventilation via a tracheoscope for endobronchial laser surgery. **Can J Anaesth**, **37**: 372-376, 1990.
- SCULLY, P.A; STRATTON, C.J.; BROPHY, J.W. – Stereoscanning electron microscopy of argon laser excised laryngeal papilloma. **Laryngoscope**, **93**: 188-195, 1983.
- SEDLACEK, T.V.; LINDHEIN, S; CATHERINE EDER, B.A.; HASTY, L.; WOODLAND, M.; LUDOMIRSKY, A.; RANDO, R.F. – Mechanism for human papillomavirus transmission at birth. **Am Obstet Gynecol**, **161**: 55-59, 1989.
- SHAH, K.; KASHIMA, H.K.; POLK, B.F.; SHAH, F.; ABBEY, H.; ABRAMSON, A. – Rarity of caesarean delivery in cases of juvenile onset respiratory papillomatosis. **Obstetrics and Gynecology**, **68**: 795 – 799, 1986.
- SHAH, K.V. & HOWLEY, P.M. – Papillomavirus. In: FIELDS, B.N.; KNIPE, D.M.; HOWLEY, P.M. - **Fields Virology**. 3. ed. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers., 1996. p.2077-109.
- SHAH, K.V. & KASHIMA, H. – Prevention of juvenile-onset recurrente respiratory. **Curr Opinion Otolaryngol Head Neck Surg**, **5**: 107-112, 1997.
- SHAH, K.V.; STERN, W.F.; SHAH, F.K.; BISHAI, D.; KASHIMA, H.K. - Risk factors for juvenile-onset recurrente respiratory papillomatosis. **Pediatr Infect Dis J**, **17**: 372-376, 1998.

- SHAPSHAY, S.M.; REBEIZ, E.E.; BOHIGIAN, R.K.; HYBELS, R.L. - Benign lesions of the larynx: should the laser be used? **Laryngoscope**, **100**: 953-957, 1990.
- SHIKOWITZ, M.J.; ABRAMSON, A.L.; FREEMAN, K.; STEINBERG, B.M.; NOURI, M. - Efficacy of DHE photodynamic therapy for respiratory papillomatosis immediate and long-term results. **Laryngoscope**, **108**: 962-967, 1998.
- SHOUTEN, T.J. - Interferons and bronchogenic carcinoma in juvenile laryngeal papillomatosis. **Arch Otol**, **109**: 289-291, 1983.
- SMITH, E.M.; JOHNSON, S.R.; CRIPE, T.P.; PIGNATARI, S.; TUREK, L. - Perinatal vertical transmission of human papillomavirus and subsequent development of respiratory tract papillomatosis. **Ann Otol Rhinol Laryngol**, **100**: 479-483, 1991.
- SNOECK, R.; WELLENS, W.; DESIOOVERE, C.; VanRANST, M.; NAESSENS, L.; DeCLERCQ, E. - Treatment of severe laryngeal papillomatosis with intralesional injections of cidofovir [(S)-1-(3-hidroxy-2-phosphonylmethoxypropyl) cytosine]. **J Med Virol**, **54**: 219-225, 1998.
- SNOW, J.C.; NORTON, M.L.; SALUJA, T.S.; STANISLAO, A.F. - Fire hazards during CO₂ laser microsurgery on the larynx and trachea. **Anesth Analg**, **55**: 146-147, 1976.
- SNOWDEN, R.T.; THOMPSON, J.; HORWITZ, E.; STOCKS, R.M. - The predictive value of serum interleukins in recurrent respiratory papillomatosis: a preliminary study. **Laryngoscope**, **111**: 404-408, 2001.
- SOSIS, M.B. - Evaluation of five metallic tapes for protection of endotracheal tubes during CO₂ laser surgery. **Anesth Analg**, **68**: 392-393, 1989.
- SOSIS, M.B. - A comparison of CO₂ laser ignition of the Xomed, PVC and rubber endotracheal tubes. **Anesth Analg**, **76**: 391-393, 1993.
- SOSIS, M.B. & DILLON, F. - Reflection of CO₂ laser radiation from laser-resistant endotracheal tubes. **Anesth Analg**, **73**: 338-340, 1991.

- STANBRIDGE, C.M.; MATHER, J.; CURRY, A.; BUTLER, E.B. - Demonstration of papilloma virus particles in cervical and vaginal serape material: a report of 10 cases. **J Clin Pathol**, **34**: 524-531, 1981.
- STEINBERG, B.M.; GALLANGHER, T.; STOLER, M.; ABRAMSON, A.L. – Persistense and expression of human papillomavirus during interferon therapy. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg**, **114**: 27-32, 1988.
- STRAUSS, M. & JENSON, A.B. – Human papillomavirus in various lesions of the head and neck. **Otolaryngol Head Neck Surg**, **93**: 342-346, 1985.
- STRONG, M.S. & JAKO, G.J. – Laser surgery in the larynx: early clinical experience with continuos CO₂ laser. **Ann Otol Rhinol Laryngol**, **81**: 791-798, 1972.
- STRONG, M.S.; JAKO, G.J.; POLANYI, T.; WALLACE, R.A. – Laser surgery in the aerodigestive tract. **Am J Surg**, **126**: 529-533, 1973.
- STRONG, M.S.; VAUGHAN, C.W.; HEALY, G.B.; COOPERBAND, S.R.; CLEMENTE, M.A.C.P. - Recurrent respiratory pappilomatosis: management with the CO₂ laser. **Ann Otol**, **85**: 508 – 516, 1976.
- SVOBODA, D.J.; KIRCHNER, F.K.; PROUD, G.G. - Electron microscopic study of human laryngeal papillomas. **Cancer Res**, **23**: 1083-1089, 1963.
- TANABE, M.M. – **Determinação da distribuição de velocidades de partículas ejetadas durante processo de ablação de tecidos por laser de CO₂ pulsado, através de velocimetria de efeito Doppler com laser de argônio**. Campinas, 1998. [Tese – Mestrado – Faculdade de Ciências Médicas – Unicamp].
- TERRY, R.M.; LEWIS, F.A.; GRIFFTHS, S.; WELLS, M.; BIRD, C.C. – Demonstration of human papillomavirus types 6 and 11 in juvenile laryngeal papillomatosis by in situ DNA hybridization. **J Pathol**, **153**: 245-248, 1987.

- TERRY, R.M.; LEWIS, F.A.; ROBERTSON, S.; BLYTHE, D.; WELLS, M. – Juvenil and adult laryngeal papillomata: classification by in-situ hybridization of human papillomavirus. **Clin Otolaryngol**, **14**: 135-139, 1989.
- TRAISSAC, L.; DEVARIS, F.; PETIT, J.; PORTAMANN, D.; PAPAXANTHOS, M.; BENCHAQROUN, L. – Résultat du traitement de la papillomatose juvénile du larynx à propos de 158 cas. **Rev Laryngol**, **108**: 221-224, 1987.
- TSENG, C.; LIANG, C.; SOONG, Y.; PAO, C. – Perinatal transmission of human papillomavirus in infants: relationship between rate and mode of delivery. **Obstet Gynecol**, **91**: 92-96, 1998.
- TSUTSUMI, K.; NAKAJIMA, T.; GOTOH, M.; SHIMOSATO, Y.; TSUNOKAWA, Y.; TERADA, M.; EBIHARA, S.; ONO, I. – In situ hybridization and immunohistochemical study of human papillomavirus infection in adult laryngeal papillomas. **Laryngoscope**, **99**: 80-85, 1989.
- UHLMANN, E.V. – On the etiology of the laryngeal papilloma. **Acta Otolaryngol**, **5**: 317-334, 1923.
- VALDEZ, T.A.; McMILLAN, K.; SHAPSHAY, S.M. – A new laser treatment for vocal cord papilloma 585-nm pulsed dye. **Otolaryngol Head Neck Surg**, **124**: 421-425, 2001.
- VAUGHAN, C.W.; STRONG, M.S.; JAKO, G.J. – Laryngeal carcinoma: transoral reatment utilizing the CO₂ laser. **The Am J Surg**, **136**: 490-493, 1978.
- WECK, P.K.; BRANDSMA, J.L.; WHISNANT, J.K. - Interferons in the treatment of human papillomavirus diseases. **Cancer Metastasis Rev**, **5**: 139 – 165, 1986.
- WEISS, M.D.; & KASHIMA, H.K. - Tracheal involvement in laryngeal papillomatosis. **Laryngoscope**, **93**: 45 – 48, 1983.
- WERKHAVEN, J. A. & OSSOF, R.H. - Surgery for benign lesions of the glottis. **Otol Clin North Am**, **24**: 1179-1199. 1991.

- WETMORE, S.J.; KEY, J.M.; SWEN, J.Y. – Complications of laser surgery for laryngeal papillomatosis. **Laryngoscope**, **95**: 798-801, 1985.
- WOO, P. & EURENIUS, S. – Dynamics of Venturi jet ventilation through the operating laryngoscope. **Ann Otol Rhinol Laryngol**, **91**: 615-621. 1982.
- WRIGHT, R.G.; MURTHY, D.P.; GRUPTA, A.C.; COX, N.; COOK, R.A. – Comparative in situ hybridization study of juvenile laryngeal papillomatosis in Papua New Guinea and Australia. **J Clin Pathol**, **43**: 1023-1025, 1990.



8. FONTES CONSULTADAS

CID-10 / ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Trad. Centro Colaborador da OMS para a Classificação de Doenças em Português. 7. ed., São Paulo, Edusp, 1999. v.1.

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS, UNICAMP. – Normas e Procedimentos para Publicação de Dissertações e Teses. Campinas, ed. SAD – OF. CIR / PRPG / O6 / 95 – Normas ABNT, 1997. 8p.

FERREIRA, A.B.H. – Novo Aurélio Século XXI: o dicionário da língua portuguesa. 3. ed. Rio de Janeiro, Nova Fronteira, 1999. 2128p.

MacMAHON, B. & PUGH, T.F. – Princípios y métodos de epidemiologia. 2. ed. Mexico, La Prensa Médica Mexicana, 1975. 339p.

NOMINA ANATOMICA. Trad. Comissão de Nomenclatura da Sociedade Brasileira de anatomia. 5.ed. Rio de Janeiro, Medsi, 1984. 110p.



9. ANEXOS



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

☒ Caixa Postal 6111
13083-970 Campinas-S.P.
☎ 0 _ 19 7888936
fax 0 _ 19 7888925
✉ cep@reod.fcm.unicamp.br

PARECER PROJETO: Nº 75/2000

I- IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: " Aspectos Epidemiológicos E Fatores Prognósticos Da Infecção Do Papiloma
Virus Humano Nas Vias Aéres Superiores".

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Prof. Dr. Reinaldo Jordão Gusmão

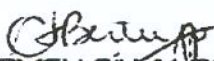
APRESENTAÇÃO AO CEP : 14/03/2000

II- PARECER CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membro-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e 251/97, bem como ter aprovado os termos do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa supracitado.

III- HOMOLOGAÇÃO

A ser homologado na III Reunião Ordinária em 11 de abril de 2.000.


Prof.ª. Dra. CARMEN SILVIA BERTUZZO
PRESIDENTE EM EXERCÍCIO do COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP

Densidades de potência (watt/mm ²)	Potências (watt)	
	Sharplan	Tecno Laser
6	1,2	4,8
7	1,4	5,6
8	1,6	6,4
9	1,8	7,2
10	2,0	8,0
11	2,2	8,8
12	2,4	9,6
13	2,6	10,4
14	2,8	11,2
15	3,0	12,0
16	3,2	12,8
17	3,4	13,6
18	3,6	14,4
19	3,8	15,2
20	4,0	16,0
21	4,2	16,8
22	4,4	17,6
23	4,6	18,4
24	4,8	19,2
25	5,0	20,0
26	5,2	20,8
27	5,4	21,6
28	5,6	22,4
29	5,8	23,2
30	6,0	24,0
31	6,2	24,8
32	6,4	25,6
33	6,6	26,4
34	6,8	27,2
35	7,0	28,0
36	7,2	28,8
37	7,4	29,6
38	7,6	-
39	7,8	-
40	8,0	-
41	8,2	-
42	8,4	-
43	8,6	-
44	8,8	-
45	9,0	-

Densidades de potência (watt/mm²) obtidas com diferentes potências (watt) dos lasers Sharplan (foco $\phi = 0,5$ mm) e Tecno Laser (foco $\phi = 1,0$ mm), quando utilizados em microcirurgias com objetivas de 400 mm. (J. H. Nicola, comunicação privada).

NASOFARINGOLARINGOSCOPIA

Paciente: _____, HC: _____

Idade: _____ Data: ____/____/____

Traqueotomizado: () não () sim: data da traqueotomia: ____/____/____

- Endoscópio flexível Machida/Olympus
- Endoscópio rígido Storz 0° / 70° / 90°

1. Cavidade Nasal:

.Septo: _____

.Cornetos: _____

2. Rinofaringe:

.Cavum: _____

.Esfincter velo faríngeo: () suficiente () insuficiente

3. Cavidade oral / orofaringe: (Controle para Cirurgia)

() Malampati 1 () Malampati 2

() Malampati 3 () Malampati 4

Lesões: _____

4. Hipofaringe e laringe:

. Valécula: _____

. Pregas glossoepiglóticas: _____

. Seios piriformes: _____

. Observações: _____

4.1. Supraglote:

.Simetria: () Presente () Ausente

.Epiglote e pregas aritenóepiglóticas:

.Bandas ventriculares: () normais () hipertróficas () Participam na fonação

.Aritenóides: () normais () assimétricas () imóveis .

.Aspectos da mucosa:

4.2. Glote:

.Mobilidade: () presente () ausente _____ () unilateral () bilateral

.Prega vocal: () normal () alterada : - mucosa: _____

- lesões: _____

- vascularização: _____

- coaptação: _____

4.3. Subglote:

.Mucosa e lesões: _____

.Luz (calibre em %): _____

5. Traquéia:

.Mucosa e lesões: _____

.Luz (calibre em %): _____

6. Situação do traqueostoma: _____

Protocolo de Avaliação Clínico-Epidemiológico: Papilomatose Recorrente Respiratória na Laringe

Ficha n.º

Data:...../...../.....

1. Identificação e Antecedentes Pessoais:

Nome: HC:.....

Data Nascimento:/...../..... Procedência: Cidade:..... UF:

Idade no 1º. atendimento Unicamp:(anos e meses) (____/____/____)

Renda familiar mensal (R\$): () até 500 () 501 a 1.000 () 1.001 a 2.000 () acima de 2.000

Número de pessoas na casa: Renda *per capita*: R\$

Cor: () caucasóide () negróide () outro

Sexo: () feminino () masculino

Idade materna ao nascimento.....(anos)

Total de irmãos (incluindo o paciente):..... (se filho único, anotar 1)

Ordem na irmandade:

Tipo de parto: () normal () cesariana

Indícios/suspeita de HPV: 1. Pai: genital: () não () sim 2. Mãe: genital: () não () sim

Atividade Sexual: () não () sim :

Hábito sexo oral: () não () sim Ant. de DST: () não () sim

Tabagismo: () não () sim

Etilismo: () não () sim

2. História Clínica e Antecedentes Clínicos:

Encaminhamento: () sem diagnóstico () HD de papilomatose () outro:.....

Idade que iniciou a doença:.....(anos e meses)

Tempo de doença: (anos e meses)

Sintoma predominante (seqü.): [1] disfonia [2] estridor [3] dispnéia [4] IR sub. [5] IR progr.

[6]outros:

3. Exame Laringoscópico:

.Local da lesão: () Supraglote: () Ventrículo D () Ventrículo E () Epiglote
() BV D () BV E
() Ariepiglote D () Ariepiglote E
() Glote: () PV D () PV E
() Glote ant. () Glote post.
() Infraglote () Traquéia () Brônquios () Esôfago () Nariz
() Faringe () Cav. Oral
() Outras localizações:

.Número de lesões: () lesão única () lesões múltiplas

.Aspecto da lesão: () verrucosa () amoriforme
() coalescentes () leucoplásica

.Cor das lesões: () rósea () branca

.Implantação: () base alargada () base pediculada () ambas

.Biópsias: No.: HE:

4. Tratamento Cirúrgico a Laser CO₂:

.Modelo: () TL 1030 () Sharplan

.Modo: () contínuo () pulsado () ambos

.Densidade de Potência:

.No. de aplicações:Tempo de tratamento:(meses)

.Anestesia: () EOT () ETO () Bronco-Jet

.Intercorrência: () não () sim: Qual:

.Disseminação: () não () sim:

5. Complicações: () não () sim

.Traqueotomia: () não () sim

.Estenose: () Estenose supraglótica () Estenose infraglótica
() Estenose glótica: () sinéquia da CA () sinéquia de CP
() anquilose das PPVV

.Espessamento fibrótico da mucosa:

6. Epicrise: () Em Tratamento () Controle Ambulatorial

() Alta () Abandono

7. Recidivas: () não () sim No.:

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE