

**INDICAÇÃO DA VACINA HPV NO TRATAMENTO DE UMA CRIANÇA
COM PAPILOMATOSE LARÍNGEA RECORRENTE: UM ESTUDO DE
CASO**

**INDICATION OF HPV VACCINE IN THE TREATMENT OF A CHILD WITH
RECURRENT LARYNGEAL PAPILOMATOSIS: A CASE STUDY**

Bruna Letícia Ferreira¹

Luanna Maurícia Souza²

Romana Aparecida Alves Barbosa³

Claudia Cristina Teixeira⁴

Matheus de Freitas Villela⁵

Cinara Coutinho Ferreira⁶

Greicy Kelly Duarte de Oliveira Lopes⁷

Bryan Rocha de Oliveira⁸

Leandro Felipe Antunes da Silva⁹

Sarah Gabrielle Rodrigues Peixoto¹⁰

1 Faculdades Unidas do Norte de Minas Gerais (FUNORTE)

2 Faculdades Unidas do Norte de Minas Gerais (FUNORTE)

3 Faculdades Unidas do Norte de Minas Gerais (FUNORTE)

4 Universidade Estadual de Montes Claros (UNIMONTES)

5 Centro Universitário FipMoc (UNIFIPMOC AFYA)

6 Faculdade de Saúde e Humanidades Ibituruna (FASI)

7 Faculdades Unidas do Norte de Minas Gerais (FUNORTE)

8 Faculdade de Saúde e Humanidades Ibituruna (FASI)

9 Faculdades Unidas do Norte de Minas Gerais (FUNORTE)

10 Faculdade de Saúde e Humanidades Ibituruna (FASI)



Hanna Emanuelle Rocha dos Santos¹¹

Sabrina Gonçalves Silva Pereira¹²

Ana Clara Dias Mendes¹³

Karla Geovania Souza¹⁴

Ivani Ferreira da Silva Albuquerque¹⁵

Kelly Tatiane Pereira de Jesus Ribeiro¹⁶

Sabrina Gonçalves de Souza¹⁷

Resumo: A Papilomatose Laríngea ou Papilomatose Respiratória Recorrente (PRR) é a principal causa de neoplasia benigna da laringe que se caracteriza pela proliferação de lesões epiteliais com presença de verrugas, designadas papilomas. Estes frequentemente são múltiplos e recorrentes, sendo causado pelo Papiloma Vírus Humano (HPV). Atualmente, não existem tratamentos médicos cirúrgicos ou curativos para a doença. A literatura indica várias opções, dentre elas, a vacina quadrivalente contra o HPV. Nesse sentido, esse estudo buscou relatar um caso clínico de uma criança com papilomatose respiratória recorrente, com ênfase na vacina HPV quadrivalente utilizada como terapia adjuvante. Neste estudo de caso evidenciou-se que a imunização pode ser utilizada como terapia adjuvante.

Palavras-chave: Papilomatose. HPV. Neoplasias Laríngeas. Vacina.

Abstract: Laryngeal papillomatosis or Recurrent Respiratory Papillomatosis (PRR) is the main cause of benign laryngeal neoplasia characterized by the proliferation of epithelial lesions with the presence of warts, called papillomas. These are often multiple and recurrent, being caused by The Human Papillo-

11 Faculdades Unidas do Norte de Minas Gerais (FUNORTE)

12 Faculdades Unidas do Norte de Minas Gerais (FUNORTE)

13 Faculdade de Saúde e Humanidades Ibituruna (FASI)

14 Centro Universitário FipMoc (UNIFIPMOC AFYA)

15 Faculdade Santo Agostinho (FASA)

16 Centro Universitário FipMoc (UNIFIPMOC AFYA)

17 Faculdade de Saúde e Humanidades Ibituruna (FASI)



ma Virus (HPV). Currently, there are no surgical or curative medical treatments for the disease. The literature indicates several options, including the quadrivalent HPV vaccine. In this sense, this study sought to report a clinical case of a child with recurrent respiratory papillomatosis, with emphasis on the quadrivalent HPV vaccine used as adjuvant therapy. In this case study, it was evidenced that immunization can be used as adjuvant therapy.

Keywords: Papillomatosis. HPV. Laryngeal neoplasms. Vaccine.

Introdução

A Papilomatose Laríngea ou Papilomatose Respiratória Recorrente (PRR) é a principal causa de neoplasia benigna da laringe que se caracteriza pela proliferação de lesões epiteliais com presença de verrugas, designadas papilomas. Estes frequentemente são múltiplos e recorrentes, sendo causado pelo Papiloma Vírus Humano (HPV) (CASTILHO et al., 2015).

Os subtipos virais comumente detectados são os HPV 6 e 11 apresentando em média, 90% dos casos. Já os subtipos 16 e 18 dificilmente são encontrados em crianças com papilomatose laríngea. Entretanto, quando detectados, associam-se a uma maior severidade clínica (AVELINO; ZAIDEN; GOMES, 2013).

No ano de 2013 Adema et al. conduziram um estudo de doenças que provocam a obstrução de via aérea superior, no qual revelaram que a PRR é o tumor benigno na laringe mais frequente em crianças e é a segunda causa mais comum de estridor na infância, alternando de 3,6 a 4,3 casos por 100.000 crianças. Podendo acontecer em qualquer idade e sexo, apesar de que a incidência é mais frequente entre 2 a 4 anos de idade.

A forma de transmissão do HPV não está completamente esclarecida. Além da transmissão sexual, outros modos prováveis incluem: a transmissão vertical, que ocorre durante a passagem do feto por meio do canal de parto, a transmissão horizontal e a autoinoculação. Nesse sentido, vários estudos



recentes apontam que um dos principais modos de transmissão da PRR seja por meio da transmissão vertical (AVELINO; ZAIDEN; GOMES, 2013).

Há também a possibilidade de transmissão transplacentária. Esta consiste nos resultados de alguns estudos em que foi constatado recém-nascido com papilomatose laríngea nascidos por cesariana eletiva de mães infectadas (CASTILLO et al., 2015).

Os sintomas predominantes na PRR em crianças são: rouquidão, estridor e dispneia. A doença é geralmente caracterizada de acordo com a magnitude do quadro, sendo classificada em forma agressiva ou não agressiva. A forma agressiva é diferenciada pela presença de dez ou mais técnicas cirúrgicas, existindo três ou mais durante o período de um ano, ou expansão da doença em sentido distal a subglote. Já a forma não agressiva é diferenciada pela presença de menos de dez procedimentos cirúrgicos, existindo menos de três no intervalo de um ano, ou inexistência de agressão distal a subglote (AVELINO; ZAIDEN; GOMES, 2013).

O diagnóstico da papilomatose laríngea é estabelecido principalmente pela tríade clínica da doença, caracterizada por: dispneia contínua, disфонia e estridor. Além disso, a presença de papilomas que crescem e obstruem as vias aéreas ocasionam insuficiência respiratória. Não raramente esses pacientes são diagnosticados inicialmente como asma. O diagnóstico é realizado por meio da videobroscopia e videolaringoscopia, sendo confirmado infecção por HPV por meio do anatomopatológico. Os papilomas laríngeos, em relação ao aspecto macroscópico, são qualificados por tumores nodulares penduculados, irregulares e de variáveis tamanhos (CASTILLO et al., 2015).

Atualmente, não existem tratamentos médicos cirúrgicos ou curativos para a doença. O objetivo de qualquer ação terapêutica inclui a manutenção de uma via aérea acessível, melhoria na qualidade da voz, diminuição dos procedimentos cirúrgicos, além do controle da extensão e prevenção das complicações da doença. A literatura indica várias opções, dentre elas, inclui-se a vacina quadrivalente contra o HPV (SEDAGHT, 2013).

Esta vacina foi disponibilizada pelo Ministério da Saúde a partir de 2014 nas salas de imunização do país, primeiramente para meninas de 11 a 13 anos. Estendendo-se no ano de 2017 as meninas



de até 14 anos, além dos meninos de 12 a 13 anos, a vacina também está sendo disponibilizada para homens vivendo com HIV/AIDS entre 9 e 26 anos de idade, para imunodeprimidos, como transplantados e pacientes oncológicos. Em relação ao esquema vacinal, o Ministério da saúde adotou o esquema de duas doses da vacina, sendo de 0 e 6 meses, não sendo necessária a aplicação da terceira dose (GUEDES et al., 2017).

Em estudos complementares avaliaram a segurança e resistência da imunogenicidade em crianças do sexo feminino e masculino. A vacina foi comumente bem tolerada e levou uma resposta sorológica que durou no mínimo 3, 5 anos após término do esquema de vacinação, indicando desnecessárias doses de reforços (SEDAGHT, 2013).

A vacina quadrivalente contra o HPV confere proteção contra os subtipos 6, 11,16 e 18; age por meio da imunidade adquirida. Este tipo de imunidade caracteriza-se por imunidade de longa duração, o sistema imune é ativado quando determinado antígeno entra em contato com tais células de memória imunológica os linfócitos B e linfócitos T produzindo uma resposta específica, gerando altos níveis de anticorpos, o que representa proteção a longo prazo e memória imunológica (AVELINO; ZAIDEN; GOMES, 2013).

Esta vacina é inativada, ou seja, não possui poder infeccioso, muito menos oncogênico sendo assim bastante segura. Em testes clínicos de desenvolvimento, não foram apresentadas reações adversas relevantes, apresentando-se como eventos adversos relacionados à vacina somente a dor local, edema, vermelhidão, febre baixa, síncope e cefaleia. (AVELINO; ZAIDEN; GOMES, 2013).

Dessa forma, o objetivo no presente estudo foi relatar um caso clínico de uma criança com papilomatose respiratória recorrente, com ênfase na vacina HPV quadrivalente utilizada como terapia adjuvante.

Relato do caso/métodos

Paciente do sexo feminino, 3 anos de idade, natural e residente em município localizado no



norte de Minas Gerais. Foi relatado pela mãe da criança que durante a gestação, aproximando-se 5 meses, a mesma apresentou verrugas genitais, o qual foi realizado a cauterização. A mãe relata ainda ter realizado pré-natal-natal completo. A criança nasceu de parto vaginal antes da data prevista do parto no interior de um veículo durante o trajeto para o hospital. Com idade de um ano e seis meses a criança iniciou quadro de disfonia, dispneia e rebaixamento do nível de consciência, sendo atendida pelo Serviço de Atendimento Móvel de Urgência (SAMU) e encaminhada para o hospital da cidade. Na ocasião foi diagnosticada por meio da videolaringoscopia papilomatose laríngea. A paciente progrediu com piora do quadro, sendo realizado cirurgia para ressecção dos papilomas. Cerca de 90 dias após a primeira cirurgia a paciente apresentou a primeira recidiva, com outras subsequentes em um período médio de 3 meses. Sendo necessário após 5 meses a inserção da traqueostomia devido a vários episódios recorrentes. No intuito de minimizar as recidivas e vários procedimentos cirúrgicos realizados a mãe da criança juntamente com o médico optaram por uma terapia adjuvante a imunização da vacina HPV quadrivalente, sendo realizada 3 doses da vacina.

Discussão

A papilomatose laríngea recorrente, continua atualmente, uma das doenças mais desafiadoras enfrentadas pela equipe de saúde com terapias inúmeras vezes frustrantes, tanto para os médicos quanto para os pacientes (CARIFI et al., 2015).

A PRR apresenta dois picos de predominância: o primeiro entre dois e cinco anos de idade não havendo predileção de sexo e o segundo entre 20 e 40 anos (CARIFI et al., 2015). Aproximadamente, 75% dos casos de PRR juvenil apresentam-se clinicamente antes de a criança completar cinco anos. No presente estudo, a idade do diagnóstico da doença foi de 1 ano e 6 meses de idade e do sexo feminino.

O modo de transmissão do HPV ainda não está completamente certificado. Pressupõe-se que a infecção nas crianças aconteça após o nascimento ou até mesmo no decorrer da gestação por meio de uma infecção genital materna por HPV ativa ou latente. Uma meta-análise atual demonstrou que cerca



de 20% dos casos a transmissão do HPV se dá por meio da transmissão vertical (FERRARIA et al., 2017).

No ano 1956 Hajek, pela primeira vez, propõe a presença da infecção do HPV no princípio do papiloma laríngeo de criança nascida de mãe com a presença de verrugas genitais. (HAJEK, 1954 apud RIBALTA et al., 2002). Em seguida Kaufman; Balogh (1960 apud RIBALTA et al., 2002) realizaram similar agregação. Diversas avaliações relataram historicamente que mais da metade das mães de crianças que manifestaram papiloma laríngeo possuíam condilomas genitais durante a gestação, reforçando assim a suspeita de haver a transmissão da infecção durante a gravidez ou pela passagem em canal de parto infectado.

Tais dados são semelhantes ao resultado do presente estudo em que identificou-se que a mãe da criança apresentou condilomas genitais com 5 meses aproximados de gestação, sendo realizado a cauterização. Após o procedimento foi realizado papanicolau que apresentou resultado sem alterações no colo uterino. A criança nasceu de parto vaginal antes da data prevista do parto no interior do carro durante o trajeto para o hospital.

O diagnóstico tardio da PRR tem várias implicações para a criança, as quais incluem alteração na voz e dificuldade na fala, o que pode acarretar à redução da performance em atividades que abrangem a comunicação (ALBERT et al., 2008). Nesse caso, a mãe da criança informou que a mesma já apresentava dificuldade na fala. Em razão disso, já teria marcado uma consulta com fonoaudiólogo, mas a criança apresentou dificuldade respiratória e foi internada antes da consulta marcada.

Na ocasião em que a PRR se apresenta mais antecipadamente, a doença geralmente manifesta-se de forma mais agressiva devido ao crescimento rápido das lesões. Um estudo feito com pacientes que possuía PRR grave constatou que nenhum adulto precisou de traqueostomia, contudo 60% das crianças precisaram ser traqueostomizadas (AVELINO; PONTES, 2016). Esse dado corrobora com o presente caso, visto que foi necessária a inserção da traqueostomia de urgência devido dificuldade respiratória grave na criança com 1 ano e 6 meses após 5 meses do diagnóstico da PRR.

A PRR pode apresentar um curso modificável. Enquanto certos casos de papilomatose larín-



gea regridem espontaneamente, outros necessitam de múltiplas cirurgias, com recidivas que podem ocorrer em pouco tempo. As crianças e adolescentes apresentam recidivas mais agressivas, evoluindo com piores prognósticos, sendo um grande desafio para a equipe de saúde. Embora a cirurgia para retirada de lesões seja o tratamento de escolha para a doença, esta não irá evitar a recidiva das lesões e a agressividade da doença, o vírus perdura nos tecidos e a doença propende a recidivar, existindo necessidade de vários procedimentos cirúrgicos, com maior chance de se formarem sinéquias entre as pregas vocais (FERRARIA et al., 2017).

Com o propósito de diminuir ou eliminar a necessidade de futuras cirurgias, são recomendados vários tratamentos adjuvantes. A terapêutica adjuvante é, atualmente, a protagonista nos debates que circundam o tema. Esta é indispensável em 10% dos doentes com formas agressivas da doença. É recomendada nos quadros de doença agressiva, quando as recidivas são contínuas ou há comprometimento de via aérea distal. Encontram-se disponíveis muitas opções, contudo, sem nenhuma evidência de cura.

A vacina quadrivalente contra HPV é uma das terapias adjuvantes recomendadas. A mesma confere proteção contra os vírus 6, 11, 16 e 18. É uma vacina inativada, sem potencialidade infecciosa nem oncogênica, tornando-se muito segura. Ela atua em um mecanismo de imunidade adquirida caracterizado por especificidade e memória, sendo mediada por linfócitos B, linfócitos T, além de anticorpos e citocinas. (AVELINO; ZAIDEN; GOMES, 2013).

Em 2009, Pawlita; Gissmann indicaram o uso da vacina HPV tetravalente como tratamento adjuvante para papilomatose laríngea, aumentando a probabilidade da sua ação imunoterapêutica em pacientes já infectados diante de poucos riscos referente à sua aplicação. Diversos casos retratados na literatura evidenciaram uma alteração do curso da doença com estabilização ou redução significativa da recidiva de papilomas após a vacinação, mas trata-se apenas de casos clínicos isolados, havendo assim a necessidade de estudos multicêntricos abrangentes que permitam avaliar o verdadeiro benefício da vacina no tratamento da papilomatose laríngea.

Ainda que, na atualidade se tenha a vacina apenas como prevenção para pacientes até então



não infectados pelo HPV, a vacina tem se tornado tema de estudos também em pacientes já com a PRR. Em 2008, Förster relatou um caso de uma criança de 2 anos de idade com papilomatose laríngea agressiva, que logo após três doses da vacina HPV tetravalente, evoluiu com controle da doença sem necessidade de cirurgias por período de 10 meses de acompanhamento.

No presente estudo, devido a várias cirurgias para ressecção dos papilomas em intervalos curtos de três meses, a mãe da criança após buscar conhecimentos sobre a doença indagou a equipe de saúde a respeito da aplicação da vacina HPV tetravalente. Sabendo dos possíveis benefícios que a vacina poderia oferecer para a criança o médico produziu um relatório com o consentimento da mãe indicando três doses da vacina no esquema (0, 2 e 6 meses).

Após a aplicação das 3 doses da vacina contra o HPV tetravalente na criança, foi constatado pela laringoscopia: paciente apresenta amígdalas grau ii, pilares preservados, base de língua sem alterações, valéculas e seios piriformes livres, presença de estreitamento em região glótica com aparente sinequia de pregas vocais, com estenose de aproximadamente 80-90% de via aérea e não visualizadas lesões sugestivas de papilomatose laríngea.

CONCLUSÃO

Neste estudo de caso evidenciou-se que a imunização pode ser utilizada como terapia adjuvante, embora até o momento se tenha a vacinação apenas como prevenção para pacientes ainda não infectados pelo HPV, a mesma tem sido motivo de estudo com pacientes que já possuam o diagnóstico da doença. Foi relatado neste caso, uma criança de 3 anos com PRR que após 3 doses da vacina tetravalente contra HPV evoluiu com estabilização da doença sem necessidade de cirurgias por período de 6 meses após a última dose da vacina.



REFERÊNCIAS

AVELINO, M.; ZAIDEN, T.; GOMES, R. Surgical treatment and adjuvante therapies of recurrent respiratory papillomatosis. *Revista de Otorrinolaringologia*. v. 79, n. 12. p.636-642, 2013.

CASTILLO, H et al. Papilomatosis laríngea juvenil y su relación com la infección genital por vírus de papiloma humano durante el embarazo. *Revista de Ginecologia e Obstetrícia*. v. 75, n. 4, p.260-268, 2015.

CARIFI M, Napolitano D, MORANDI. Recurrent respiratory papillomatosis: current and future perspectives. *Ther Clin Risk Manag*. v.5, n.11, p.731-738, 2015.

FERRARIA, L. Recidiva da papilomatose laríngea após tratamento cirúrgico, *Revista Portuguesa de otorrinolaringologia e cirurgia cérvico-facial*. *Revista Portuguesa de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial*. v.55, n.3, p.155-162, 2017.

GUEDES, M et al. A vacina do papilomavírus humano e o câncer do colo do útero: uma reflexão. *Revista de enfermagem UFPE on line*. v. 11, n.12, p.224-231, 2017.

RIBALTA, J.C.L. et al. Papilomavírus humano – Qual o risco de transmissão para o feto? Qual a conduta com a gestante? *Femina*. v. 30, n. 4, p. 243-248, 2002.

SEDAGHAT, N.S. Papilomatosis respiratoria recurrente y el rol de la vacunación antiVPH. *Revista de Otorrinolaringologia Cabeça e Pescoço*. v.73, n.1, p. 89-93, 2013.

