Repositório Institucional UNESP

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo deste documento será disponibilizado somente a partir de 14/01/2027.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
FACULDADE DE MEDICINA

Gabriela Silveira Mega

EFICÁCIA DA VACINA ANTI-HPV NO TRATAMENTO DA PAPILOMATOSE LARÍNGEA RECORRENTE. REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE.

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre (a) em Medicina no curso de Mestrado Profissional Associado à Residência Médica (MEPAREM)

Orientadora: Prof.ª Titular Regina Helena Garcia Martins
Coorientadora: Prof.ª Dr.ª Erica Nishida Hasimoto

Botucatu
2026

Gabriela Silveira Mega

EFICÁCIA DA VACINA ANTI-HPV NO TRATAMENTO DA PAPILOMATOSE LARÍNGEA RECORRENTE. REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE.

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre(a) em Medicina no curso de Mestrado Profissional Associado à Residência Médica (MEPARAM)

Orientadora: Prof.ª Titular Regina Helena Garcia Martins
Coorientadora: Prof.ª Dr.ª Erica Nishida Hasimoto

Botucatu
2026

M496e

Mega, Gabriela
Eficácia da vacina anti-HPV no tratamento da papilomatose laríngea recorrente. : Revisão sistemática e metanálise. / Gabriela Mega. -- Botucatu, 2026
71 p. : il., tabs., fotos

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina, Botucatu
Orientadora: Regina Helena Garcia Martins
Coorientadora: Erica Nishida Hasimoto

1. Papilomatose laríngea. 2. Papilomatose respiratória recorrente. 3. HPV laríngeo. 4. Vacina tetravalente. 5. Vacina nonavalente. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Dados fornecidos pelo autor(a).

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Botucatu

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE GABRIELA SILVEIRA MEGA, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA, DA FACULDADE DE MEDICINA - CÂMPUS DE BOTUCATU.

Aos 14 de julho de 2026, às 9h, no(a) Sala de reuniões 02 do Prédio da Administração da FMB/Unesp, realizou-se a defesa de DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de GABRIELA SILVEIRA MEGA, intitulada "**Eficácia da vacina anti-HPV no tratamento da papilomatose laríngea recorrente. Revisão sistemática e metanálise.**". A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Profa. Dra. REGINA HELENA GARCIA MARTINS (Orientador(a) - Participação Presencial) do(a) Departamento de Especialidades Cirúrgicas e Anestesiologia / UNESP / Câmpus de Botucatu - FMB, Prof. Dr. TARCÍSIO ALBERTIN DOS REIS (Participação Presencial) do(a) Departamento de Cirurgia e Ortopedia / UNESP / Câmpus de Botucatu - FMB, Profa. Dra. GRAZIELA DE OLIVEIRA SEMENZATI (Participação Virtual) do(a) Oftalmologia e Otorrinolaringologia / FCM/Campinas - Unicamp, Após a exposição pela mestranda e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, a discente recebeu o conceito final: Aprovada. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Profa. Dra. REGINA HELENA GARCIA MARTINS

Agradecimentos

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, à minha orientadora, **Professora Regina Helena Garcia Martins**, pela orientação, confiança, disponibilidade e por todo o conhecimento compartilhado ao longo da realização deste trabalho. Sua experiência e dedicação foram fundamentais.

À minha coorientadora, **Professora Erica Nishida Hasimoto**, agradeço pelo apoio, pelas correções minuciosas e pela atenção dedicada em cada etapa deste estudo.

Aos meus pais, **Luiz Cláudio** e **Jane**, meu noivo, **Rodrigo**, e meu irmão, **Luís Felipe**, agradeço pelo amor, incentivo e apoio incondicional em todos os momentos da minha trajetória. Obrigada por sempre acreditarem em mim, por compreenderem minhas ausências e por serem minha base em cada conquista.

A todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho, deixo meu sincero agradecimento.

Resumo

RESUMO

Introdução: a papilomatose laríngea recorrente (PLR) é uma doença causada pelo papilomavírus humano (HPV), de difícil controle e caracterizada por acometimento recorrente das vias aéreas. O tratamento baseia-se na exérese cirúrgica das lesões, associada, em alguns casos, a terapias adjuvantes, como drogas antivirais, imunomoduladores e drogas inibidoras do fator de crescimento endotelial vascular, que atuam inibindo a angiogênese e, consequentemente, o crescimento das lesões. Na última década, a implementação mundial de programas de vacinação contra o HPV passou a ter papel relevante na prevenção da doença. A vacina tetravalente Gardasil®, direcionada contra os subtipos 6,11, 16 e 18, é a mais utilizada no Brasil, enquanto a vacina nonavalente, com espectro ampliado (subtipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58), tem sido empregada em diversos outros países . Após uma década da implementação dos programas de vacinação, torna-se importante avaliar sua eficácia no controle da PLR. **Objetivo:** Analisar a eficácia das vacinas tetravalente e nonavalente no tratamento da PLR por meio de revisão sistemática e metanálise. **Métodos:** Revisão sistemática e metanálise na qual foram pesquisadas as bases de dados MEDLINE/PubMed, LILACS, Scopus, Embase, Cochrane Library, CINAHL, Clinicaltrials.gov e Web of Science. Foram incluídos estudos observacionais com mais de cinco pacientes, adultos ou crianças com PLR, que avaliaram os efeitos da vacinação anti-HPV tetravalente ou nonavalente administrada como terapia adjuvante. Os desfechos analisados foram o intervalo de tempo entre as cirurgias e o número de cirurgias por ano antes e após a vacinação. As análises quantitativas foram realizadas por meio da diferença de médias e respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%), utilizando o software Review Manager 5.4. A heterogeneidade foi avaliada pela estatística I^2, sendo aplicados modelos de efeitos fixos ou aleatórios conforme sua magnitude. A robustez dos resultados foi avaliada por análise de sensibilidade do tipo *leave-one-out*. A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada pelo instrumento National Heart, Lung, and Blood Institute para estudos antes e depois sem grupo controle, e a certeza da evidência foi analisada pelo sistema GRADE. **Resultados:** Foram identificados 635 estudos. Após a aplicação dos critérios de elegibilidade, 17 estudos foram incluídos na revisão (16 observacionais e 1 experimental), totalizando 262 pacientes. Destes, 12 estudos foram incluídos nas análises quantitativas e cinco na análise qualitativa. Houve predomínio do sexo masculino (145 versus 48 pacientes), da forma clinica adulta (n = 170) e do subtipo do HPV 6 (n= 123). O intervalo entre as cirurgias foi avaliado em sete estudos, envolvendo 97 pacientes, e apresentou aumento médio de 9,62 meses (IC95%: 4,50 a 14,74; I^2 =72%). O número de cirurgias por ano foi analisado em nove estudos, totalizando 101 pacientes, e apresentou redução média de 1,22 cirurgias por ano após a vacinação (IC95%: -1,78 a -0,66; I^2 =73%). **Conclusão**: A vacinação contra o HPV tetravalente/nonavalente esteve associada ao aumento do intervalo entre as cirurgias e à redução do número de cirurgias em pacientes com PLR.

Palavras-chave: Papilomatose laríngea, papilomatose respiratória recorrente, HPV laríngeo, vacina tetravalente, vacina nonavalente, vacinação terapêutica.

Abstract

ABSTRACT

Introduction: Recurrent laryngeal papillomatosis (RLP) is a disease caused by the human papillomavirus (HPV), which is difficult to control and characterized by recurrent involvement of the airways. Treatment is based on surgical excision of the lesions, associated, in some cases, with adjuvant therapies such as antiviral drugs, immunomodulators, and inhibitors of vascular endothelial growth factor, which act by inhibiting angiogenesis and, consequently, lesion growth. Over the last decade, the worldwide implementation of HPV vaccination programs has played an important role in disease prevention. The quadrivalent Gardasil vaccine, targetin HPV subtypes 6, 11, 16, and 18 is the most widely used vaccine in Brazil, whereas the nonavalent vaccine, with broader coverage against subtypes 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, and 58, has been used in several other countries. After a decade of implementation of vaccination programs, it has become important to evaluate their efficacy in controlling RLP. **Objective:** To analyze the efficacy of the quadrivalent and nonavalent vaccines in the treatment of RLP through a systematic review and meta-analysis. **Methods:** This systematic review and meta-analysis searched the MEDLINE/PubMed, LILACS, SCOPUS, EMBASE, Cochrane, CINAHL, ClinicalTrials.gov, and Web of Science databases Observational studies including more than five adult or pediatric patients with RLP. Studies written in English were included, involving adult and pediatric patients with RLP that evaluated the effects of quadrivalent or nonavalent HPV vaccination administered as adjuvant therapy were included. The outcomes analyzed were the time interval between surgeries and the number of surgeries per year before and after vaccination. Quantitative analyses were performed using mean differences and their respective 95% confidence intervals (95% CI), with Review Manager 5.4 software. Heterogeneity was assessed using the I^2 statistic, and fixed-effect or random-effects models were applied according to its magnitude. The robustness of the results was assessed using leave-one-out sensitivity analysis. The methodological quality of the studies was evaluated using the National Heart, Lung, and Blood Institute tool for before-after studies without a control group, and the certainty of the evidence was assessed using the GRADE system. **Results:** A total of 635 studies were identified. After applying the eligibility criteria, 17 studies were included in the review, comprising 16 observational studies and one experimental study, with a total of 262 patients. Of these, 12 studies were included in the quantitative analyses and five in the qualitative analysis. There was a predominance of male patients (145 versus 48 patients), adult-onset disease (n = 170), and HPV subtype 6 infection (n = 123). The interval between surgeries was evaluated in seven studies, involving 97 patients, and showed a mean increase of 9.62 months (95% CI: 4.50 to 14.74; I^2 = 72%). The number of surgeries per year was analyzed in nine studies, totaling 101 patients, and showed a mean reduction of 1.22 surgeries per year after vaccination (95% CI: -1.78 to -0.66; I^2 = 73%). **Conclusion:** Quadrivalent/nonavalent HPV vaccination was associated with an increase in the interval between surgeries and a reduction in the number of surgeries among patients with RLP.

Keywords: Laryngeal papillomatosis, recurrent respiratory papillomatosis, laryngeal HPV, quadrivalent vaccine, nonavalent vaccine, therapeutic vaccination.

Lista de Figuras

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Papilomatose laríngea ocluindo a luz glótica 20

Figura 2. Fluxograma de elegibilidade dos artigos 33

Figura 3. Gráfico de floresta da diferença média no intervalo entre cirurgias (em meses), antes e após a vacinação anti-HPV 39

Figura 4. Gráfico de floresta da diferença média do número de cirurgias por ano, antes e após a vacinação anti-HPV 40

Lista de Tabelas

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características gerais dos estudos incluídos, com informações sobre país e ano de publicação, período do estudo, desenho, tamanho amostral, idade média e sexo dos participantes 35

Tabela 2. Características clínicas dos pacientes incluídos nos estudos, com informações sobre a forma de apresentação clínica, tipo e número de doses da vacina, tempo de seguimento, terapia adjuvante e subtipo do HPV..... 37

Tabela 3. Análise *leave-one-out*, da metanálise dos estudos para o parâmetro intervalo entre cirurgias. Metanálise com todos os estudos: 9,62 (IC 95% 4,50 a 14,74; $I^2 = 72\%$) 41

Tabela 4. Análise *leave-one-out*, da metanálise dos estudos para o parâmetro número de cirurgias/ano. Metanálise com todos os estudos: -1,22 (IC 95% -1,78 a -0,66; $I^2 = 73\%$)..... 42

Tabela 5. Resultados da análise do software GRADE para os desfechos 43

Lista de Abreviaturas

ABREVIATURAS

ANVISA:	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CI:	Confidence interval
CINAHL:	Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature
DeCS:	Descritores em Ciências da saúde
DNA:	Ácido desoxirribonucleico
DP:	Desvio padrão
ECR:	Ensaios clínicos randomizados
EMBASE:	*Excerpta Medica Database*
EMTREE:	Embase Subject Headings/ Elsevier Life Science Thesaurus
EUA:	Estados Unidos da América
H:	Homem
HPV:	Papilomavírus humano
I^2:	Índice I^2 (estatística de heterogeneidade)
IC:	Intervalo de confiança
LILACS:	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
M:	Mulher
Medline:	*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*
MeSH:	*Medical Subject Headings*
ND:	Não detectado
NI:	Não informado
NHLBI:	National Heart, Lung, and Blood Institute
PLR:	Papilomatose laríngea recorrente
PNI:	Programa Nacional de Imunizações
PRISMA:	*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*
PROSPERO:	*Prospective Register of Systematic Reviews*
RevMan:	Review Manager
RLP:	Recurrent laryngeal papillomatosis
SoF:	Summary of Findings
SUS:	Sistema Único de Saúde
UNESP:	Universidade Estadual Paulista
VGEF:	Fator de Crescimento Endotelial Vascular
VLP:	Virus-like particles (partículas semelhantes a vírus)
WOS:	*Web of Science*

Sumário

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 20

2 OBJETIVO 25

3 MÉTODO 27

3.1 Pergunta do estudo 27

3.2 Local do estudo 27

3.3 Desenho do estudo 27

3.4 Critérios para considerar os estudos para esta revisão 27

3.5 Critérios de exclusão 28

3.6 Desfechos avaliados 28

3.7 Estratégias de busca para identificação dos estudos 28

3.8 Seleção dos estudos 29

3.9 Extração e gerenciamento de dados 29

3.10 Avaliação da qualidade metodológica e risco de viés 29

3.11 Síntese dos resultados 30

3.12 Análise de sensibilidade 30

3.13 Avaliação da qualidade da evidência 30

3.14 Parecer ético 31

3.15 Registro PROSPERO 31

4 RESULTADOS 33

4.1 Efeitos da intervenção 38

4.1.1 Intervalo entre as cirurgias 38

4.1.2 Número de cirurgias por ano 39

4.2 Avaliação da qualidade metodológica e risco de viés 40

4.3 Análise da sensibilidade 41

4.4 Qualidade da evidência dos desfechos 42

5 DISCUSSÃO 45

6 CONCLUSÃO 49

6.1 Implicações na prática 49

6.2 Implicações para pesquisas futuras 49

REFERÊNCIAS **51**

APÊNDICES **59**

Apêndice 1. Estratégias de busca completas 59

Apêndice 2. Folha de extração de dados 61

Apêndice 3. Folha de extração de dados 63

Apêndice 4. Lista dos estudos excluídos 66

ANEXOS **70**

Anexo 1. Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa 70

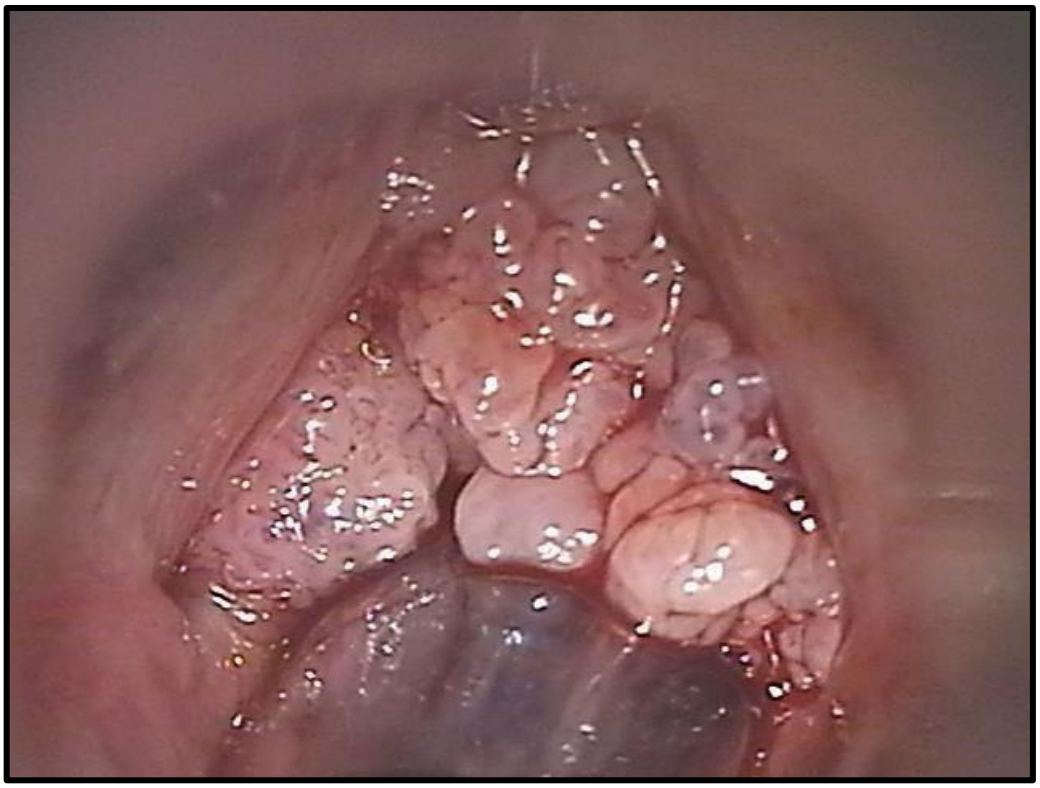
Anexo 2. Registro PROSPERO 71

Introdução

1 INTRODUÇÃO

Papilomatose laríngea recorrente (PLR) é uma doença benigna causada pelo *papillomavirus* humano (HPV), que compromete as mucosas das vias aéreas e digestivas, apresentando-se na forma de lesões exofíticas verrucosas (Figura 1). Acomete todas as faixas etárias e apresenta-se sob duas formas clínicas: infantojuvenil e adulta. A forma infantojuvenil acomete crianças de até 12 anos, apresenta recidivas mais frequentes e pior evolução quanto mais precoce for o seu surgimento. A forma adulta é mais branda e caracterizada por menor número de lesões e recidivas[1-3].

Figura 1. Papilomatose laríngea ocluindo a luz glótica.



Fonte: arquivo pessoal do autor

Os sintomas incluem rouquidão progressiva, podendo evoluir para desconforto respiratório e até mesmo estridor. A laringe é o sítio mais acometido, especialmente a comissura anterior, seguida pela supraglote e pela subglote[1-3].

Existem mais de 200 subtipos de HPV; entretanto, os subtipos 6 e 11 são os mais relacionados à PLR, sendo o subtipo 11 considerado mais agressivo do que o subtipo 6. Os mecanismos de transmissão não estão totalmente esclarecidos,

destacando-se a transmissão vertical materno-fetal, a via hematogênica transplacentária e a transmissão pelo contato sexual oral[4,5].

O número de recidivas da PLR é variável, podendo ultrapassar uma centena durante a infância. As recidivas ocorrem em decorrência da remoção parcial das lesões, da reinfecção dos tecidos ou da reativação do vírus, que permanece latente nos tecidos[6,7].

O tratamento de base da PLR é a microcirurgia de laringe, podendo-se utilizar instrumental a frio ou laser, que permite a cauterização do leito cirúrgico, evitando os sangramentos[5].

Os tratamentos adjuvantes da PLR são indicados nos casos de recidivas superiores a dois episódios ao ano ou quando houver extensão extralaríngea da doença. Entre eles incluem-se a crioterapia, o alfa-interferon, a terapia fotodinâmica, drogas antivirais, especialmente o cidofovir[8-12], drogas inibidoras do Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF), especialmente o bevacizumabe (Avastin®)[12-17], além do propranolol, celecoxibe e vacinas anti-HPV[18-26].

Deve-se ressaltar que o cidofovir e o bevacizumabe não são aprovados pela ANVISA para o tratamento da PRL. Considerando que essas drogas não possuem papel preventivo, a vacinação anti-HPV torna-se uma alternativa promissora no controle da doença. Espera-se, assim, um impacto econômico relevante para o Sistema Único de Saúde (SUS), com a redução dos custos relacionados ao tratamento da doença.

A vacina contra o HPV foi desenvolvida na Austrália em 2007, e o estudo pioneiro de Novakovic *et al*.[25] demonstrou diminuição da incidência da PLR em crianças australianas entre 2012 e 2016, passando de 0,16 para 0,02 por 100.000 crianças. Os autores contataram mensalmente os Centros de atendimento pediátricos de doenças graves da Austrália (Australian Pediatric Surveillance Unit), com o objetivo de detectar novos casos ao longo de cinco anos. Todos os 15 novos casos incidentes identificados nesse período ocorreram em crianças nascidas de mães não vacinadas.

No Brasil, o programa de vacinação disponibilizado pelo SUS contra o HPV teve início em 2014, sendo inicialmente destinado a adolescentes entre nove e 14 anos e, posteriormente, ampliado para indivíduos de até 26 anos, contemplando o esquema vacinal de três doses. O grupo prioritário inclui pessoas imunocomprometidas, vítimas de violência sexual e indivíduos com outras condições específicas, segundo o Programa Nacional de Imunizações (PNI), podendo a vacina ser administrada em pessoas com até 45 anos[27].

Infelizmente as metas do programa de vacinação ainda estão longe de serem alcançadas, em razão do desconhecimento da população e ao preconceito ainda existente[28].

Buscando atingir a meta de vacinar 70% dos adolescentes, o Ministério da Saúde do Brasil implementou, a partir de 2025, um programa de vacinação em dose única para adolescentes, mantendo o esquema vacinal anterior de três doses para portadores de PLR já diagnosticados e para indivíduos pertencentes aos grupos de risco[29]. A eficácia dessa estratégia somente poderá ser confirmada nos próximos anos.

A vacina contra o HPV não contém vírus vivo nem partículas de DNA viral. É composta por subunidades da principal proteína do capsídeo viral, a proteína L1, organizadas na forma de partículas semelhantes a vírus (VLPs) capazes de induzir a produção de elevados níveis de anticorpos neutralizantes contra HPV, superiores aos observados após infecção natural, sem causar a doença. O efeito profilático da vacina decorre da indução de resposta imune celular capaz de neutralizar o vírus antes de sua entrada na célula[30,31].

Existem basicamente três tipos de vacina contra o HPV: a tetravalente (Gardasil®/Silgard®), eficaz contra os HPVs dos tipos 6, 11, 16 e 18; a bivalente (Cervarix®) direcionada aos subtipos 16 e 18, relacionados às neoplasias de colo uterino e de cabeça e pescoço; e a nonavalente (Gardasil9®), amplamente utilizada em países desenvolvidos, conferindo proteção contra os HPVs dos tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58 [15].

A maioria das publicações que avaliam os benefícios da vacinação contra o HPV em pacientes com PLR consiste em relatos ou séries de casos com tamanhos amostrais reduzidos. Mészner *et al*.[7] descreveram o caso grave de uma criança de dois anos com extensas lesões papilomatosas em laringe e esôfago, submetida à remoção cirúrgica a cada quatro semanas, que apresentou remissão completa após a terceira dose da vacina tetravalente, mantendo-se livre de lesões durante dois anos de seguimento. Mudry *et al*.[19] relataram sucesso terapêutico após a primeira dose da vacina administrada a uma criança de cinco anos com doença de difícil controle, que permaneceu sem lesões por 17 meses. Yi *et al*.[20] obtiveram sucesso na remoção da traqueostomia de uma criança de seis anos com grande número de recidivas após a terceira dose da vacina anti-HPV. Resultado satisfatório também foi apresentado por Baumanis *et al.*[22] em uma criança com estridor secundário à PLR, refratária ao bevacizumabe, observando-se aumento do intervalo entre as cirurgias (de 1,9 para 3,5 meses) e remissão completa após oito meses da vacinação.

Por outro lado, Hermann *et al.*[23] não conseguiram comprovar os benefícios da vacina anti-HPV administrada em três doses a nove crianças com idades entre nove e 17 anos, em relação ao número de recidivas e ao intervalo entre as cirurgias após um ano de seguimento.

Young *et al.*[21] avaliaram retrospectivamente a eficácia da vacina contra o HPV em 17 pacientes e constataram aumento médio de 3,1 meses no intervalo entre as cirurgias,

remissão completa em 40% dos casos e remissão parcial em 25%, durante um seguimento de sete meses. Entretanto, a utilização de outras terapias adjuvantes concomitantemente (cidofovir e/ou cimetidina) dificultou a análise do efeito isolado da vacina.

Em uma revisão sistemática sobre a eficácia da Gardasil® na PLR, Ballestas *et al*.[3] selecionaram 13 estudos, totalizando 134 pacientes, e constataram remissão completa em 39% e remissão parcial em 61% dos pacientes. Em outra revisão sistemática, com Gardasil®, Ponduri *et al.*[26] incluíram 13 estudos envolvendo 243 pacientes com PLR e constataram aumento considerável do intervalo entre as cirurgias (15,7 meses), bem como redução do número de procedimentos cirúrgicos (4,4 por ano).

Após quase duas décadas da implementação de programas governamentais mundiais de vacinação contra o HPV, torna-se importante avaliar sua real eficácia como medida terapêutica e preventiva.

Referencias

REFERÊNCIAS

1. Kim HT, Baizhumanova AS. Is recurrent respiratory papillomatosis a manageable or curable disease? Laryngoscope. 2016 Jun;126(6):1359-64. doi: 10.1002/lary.25795.

2. Fortes HR, von Ranke FM, Escuissato DL, Araujo Neto CA, Zanetti G, Hochhegger B, Souza CA, Marchiori E. Recurrent respiratory papillomatosis: A state-of-the-art review. Respir Med. 2017 May;126:116-121. doi: 10.1016/j.rmed.2017.03.030.

3. Ballestas SA, Shelly S, Soriano RM, Klein A. Trends in recurrent respiratory papillomatosis treatment. Acta Otorrinolaringol Esp (Engl Ed). 2021 Mar-Apr;72(2):109-120. English, Spanish. doi: 10.1016/j.otorri.2019.11.001.

4. Ivancic R, Freeman T, de Silva B, Forrest A, Kim B, Matrka L. Adjuvant Human Papillomavirus Vaccination in Recurrent Respiratory Papilloma Patients Older than 45. Laryngoscope. 2024 Jul;134(7):3226-3229. doi: 10.1002/lary.31368.

5. Derkay CS, Bluher AE. Update on Recurrent Respiratory Papillomatosis. Otolaryngol Clin North Am. 2019 Aug;52(4):669-679. doi: 10.1016/j.otc.2019.03.011.

6. Collette F, Lawson G, Hassid S, Delahaut G, Bachy V, Van Der Vorst S, Faugeras L, Gilliaux Q, D'Hondt L. Aggressive recurrent respiratory papillomatosis: A series of five consecutive patients successfully treated with adjuvant intravenous bevacizumab. A single Belgian academic center experience. Head Neck. 2023 May;45(5):1071-1079. doi: 10.1002/hed.27300.

7. Mészner Z, Jankovics I, Nagy A, Gerlinger I, Katona G. Recurrent laryngeal papillomatosis with oesophageal involvement in a 2 year old boy: successful treatment with the quadrivalent human papillomatosis vaccine. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2015 Feb;79(2):262-6. doi: 10.1016/j.ijporl.2014.11.022.

8. Tanna N, Sidell D, Joshi AS, Bielamowicz SA. Adult intralesional cidofovir therapy for laryngeal papilloma: a 10-year perspective. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2008 May;134(5):497-500. doi: 10.1001/archotol.134.5.497.

9. Fusconi M, Grasso M, Greco A, Gallo A, Campo F, Remacle M, Turchetta R, Pagliuca G, DE Vincentiis M. Recurrent respiratory papillomatosis by HPV: review of the literature and update on the use of cidofovir. Acta Otorhinolaryngol Ital. 2014 Dec;34(6):375-81.

10. Tran MN, Galt L, Bashirzadeh F. Recurrent respiratory papillomatosis: the role of cidofovir. Respirol Case Rep. 2018 Oct 2;6(8):e00371. doi: 10.1002/rcr2.371.

11. Patel A, Orban N. Infantile recurrent respiratory papillomatosis: review of adjuvant therapies. J Laryngol Otol. 2021 Nov;135(11):958-963. doi: 10.1017/S0022215121002322.

12. Zagzoog FH, Mogharbel AM, Alqutub A, Bukhari M, Almohizea MI. Intralesional cidofovir vs. bevacizumab for recurrent respiratory papillomatosis: a systematic review and indirect meta-analysis. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2024 Feb;281(2):601-627. doi: 10.1007/s00405-023-08279-0.

13. Fernandez-Bussy S, Labarca G, Vial MR, Soto R, Mehta HJ, Jantz M, Majid A, Burotto M. Recurrent Respiratory Papillomatosis and Bevacizumab Treatment. Am J Respir Crit Care Med. 2018 Feb 15;197(4):539-541. doi: 10.1164/rccm.201702-0279LE.

14. Ryan MA, Leu GR, Upchurch PA, Tunkel DE, Walsh JM, Boss EF. Systemic Bevacizumab (Avastin) for Juvenile-Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis: A Systematic Review. Laryngoscope. 2021 May;131(5):1138-1146. doi: 10.1002/lary.29084.

15. Pogoda L, Ziylan F, Smeeing DPJ, Dikkers FG, Rinkel RNPM. Bevacizumab as treatment option for recurrent respiratory papillomatosis: a systematic review. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2022 Sep;279(9):4229-4240. doi: 10.1007/s00405-022-07388-6.

16. Ruiz R, Balamuth N, Javia LR, Zur KB. Systemic Bevacizumab Treatment for Recurrent Respiratory Papillomatosis: Long-Term Follow-Up. Laryngoscope. 2022 Oct;132(10):2071-2075. doi: 10.1002/lary.30021.

17. Torres-Canchala L, Cleves-Luna D, Arias-Valderrama O, Candelo E, Guerra MA, Pachajoa H, Olaya M. Systemic Bevacizumab for Recurrent Respiratory Papillomatosis: A Scoping Review from 2009 to 2022. Children (Basel). 2022 Dec 26;10(1):54. doi: 10.3390/children10010054.

18. Di Donato V, Caruso G, Bogani G, Cavallari EN, Palaia G, Perniola G, Ralli M, Sorrenti S, Romeo U, Pernazza A, Pierangeli A, Clementi I, Mingoli A, Cassoni A, Tanzi F, Cuccu I, Recine N, Mancino P, de Vincentiis M, Valentini V, d'Ettorre G, Della Rocca C, Mastroianni CM, Antonelli G, Polimeni A, Muzii L, Palaia I. HPV Vaccination after Primary Treatment of HPV-Related Disease across Different Organ Sites: A Multidisciplinary Comprehensive Review and Meta-Analysis. Vaccines (Basel). 2022 Feb 4;10(2):239. doi: 10.3390/vaccines10020239.

19. Mudry, P., Vavrina, M., Mazanek, P., Machalova, M., Litzman, J., & Sterba, J. (2011).Recurrent laryngeal papillomatosis: successful treatment with human papillomavirus vaccination. Archives of Disease in Childhood, 96(5), 476–477. doi:10.1136/adc.2010.198184.

20. Yi L, Vaudaux B, Sandu K, Nisa L. Prolonged remission of juvenile-onset respiratory papillomatosis: a post-expositional role of the tetravalent anti-HPV vaccine? Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2014 Feb;78(2):388-90. doi: 10.1016/j.ijporl.2013.12.013.

21. Young DL, Moore MM, Halstead LA. The use of the quadrivalent human papillomavirus vaccine (gardasil) as adjuvant therapy in the treatment of recurrent respiratory papilloma. J Voice. 2015 Mar;29(2):223-9. doi: 10.1016/j.jvoice.2014.08.003.

22. Baumanis MM, Elmaraghy CA. Intersurgical interval increased with use of quadrivalent human papillomavirus vaccine (Gardasil) in a pediatric patient with recurrent respiratory papillomatosis: A case report. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2016 Dec;91:166-169. doi: 10.1016/j.ijporl.2016.10.032.

23. Hermann JS, Weckx LY, Monteiro Nürmberger J, Santos Junior GF, Campos Pignatari AC, Nagata Pignatari SS. Effectiveness of the human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine in the treatment of children with recurrent respiratory papillomatosis. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2016 Apr;83:94-8. doi: 10.1016/j.ijporl.2016.01.032.

24. Tjon Pian Gi RE, San Giorgi MR, Pawlita M, Michel A, van Hemel BM, Schuuring EM, van den Heuvel ER, van der Laan BF, Dikkers FG. Immunological response to quadrivalent HPV vaccine in treatment of recurrent respiratory papillomatosis. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2016 Oct;273(10):3231-6. doi: 10.1007/s00405-016-4085-3.

25. Novakovic D, Cheng ATL, Zurynski Y, Booy R, Walker PJ, Berkowitz R, Harrison H, Black R, Perry C, Vijayasekaran S, Wabnitz D, Burns H, Tabrizi SN, Garland SM, Elliott E, Brotherton JML. A prospective study of the incidence of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis after implementation of a national HPV vaccination program. J Infect Dis. 2018 Jan 4;217(2):208-212. doi: 10.1093/infdis/jix498.

26. Ponduri A, Azmy MC, Axler E, Lin J, Schwartz R, Chirilă M, Dikkers FG, Yang CJ, Mehta V, Gangar M. The efficacy of human papillomavirus vaccination as an adjuvant therapy in recurrent respiratory papillomatosis. Laryngoscope. 2023 Sep;133(9):2046-2054. doi: 10.1002/lary.30560.

27. Brasil. Ministério da Saúde. Calendário Nacional de Vacinação 2026: Vacinas da Criança (0 a 9 anos, 11 meses e 29 dias) [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2026 [cited 2026 Jun 8]. Available from: https://www.gov.br/saude/pt-br/vacinacao/arquivos/calendario-nacifnal-de-vacinacao-crianca

28. Sieg J, Fazel A, Quabius ES, Dempfle A, Wiegand S, Hoffmann M. Therapeutic impact of Gardasil®in recurrent respiratory papillomatosis: A retrospective study on RRP Patients. Viruses. 2025 Feb 26;17(3):321. doi: 10.3390/v17030321.

29. Brasil. Ministério da Saúde. HPV: a vacina é a melhor forma de prevenção contra o HPV [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2025 [cited 2026 Jun 8]. Available from: https://www.gov.br/saude/pt-br/campanhas-da-saude/2025/hpv.

30. Makiyama K, Hirai R, Matsuzaki H. Gardasil vaccination for recurrent laryngeal papillomatosis in adult men: first report: Changes in HPV antibody titer. J Voice. 2017 Jan;31(1):104-106. doi: 10.1016/j.jvoice.2016.01.008

31. Buchinsky FJ, Ruszkay N, Valentino W, Derkay CS, McClay JE, Bastian RW, Myer CM, Lollar KW, Guris D. In RRP, serologic response to HPV is frequently absent and slow to develop. PLoS One. 2020 Mar 11;15(3):e0230106. doi: 10.1371/journal.pone.0230106

32. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA, editors. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. 2nd ed. Chichester: John Wiley & Sons; 2019. doi: 10.1002/9781119536604.

33. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ. 2021 Mar 29;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.

34. National Heart, Lung, and Blood Institute. Quality Assessment Tool for Before-After (Pre-Post) Studies With No Control Group. Bethesda: National Institutes of Health; 2021. Available from: https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools

35. Schünemann HJ, Mustafa R, Brozek J, Santessoa N, Alonso-Coelloa P, Guyatt G, et al. GRADE Guidelines: 16. GRADE evidence to decision frameworks for tests in clinical practice and public health. J Clin Epidemiol. 2016;76:89-98. doi: 10.1016/j.jclinepi.2016.01.032.

36. Papaioannou VA, Lux A, Voigt-Zimmermann S, Arens C. Treatment outcomes of recurrent respiratory papillomatosis : Retrospective analysis of juvenile and adult cases. HNO. 2018 Jan;66(Suppl 1):7-15. English. doi: 10.1007/s00106-017-0378-0

37. Schindele A, Al-Sabtti S, Olofsson K. Human papilloma virus (HPV) vaccination is associated with reduced number of surgical treatments, an observational study on recurrent respiratory papillomatosis in Northern Sweden. Acta Otolaryngol. 2024 Jan;144(1):71-75. doi: 10.1080/00016489.2024.2316264.

38. Frank S, McGuire JK, Kabagenyi F, Peer S. Gardasil® as adjunctive therapy for respiratory papillomatosis at Red Cross Children's Hospital, Cape Town. Journal of the Colleges of Medicine of South Africa, 2024;2(1):a33. doi: 10.4102/jcmsa.v2i1.33.

39. Hočevar-Boltežar I, Matičič M, Sereg-Bahar M, Gale N, Poljak M, Kocjan B, Zargi M. Human papillomavirus vaccination in patients with an aggressive course of recurrent respiratory papillomatosis. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2014 Dec;271(12):3255-62. doi: 10.1007/s00405-014-3143-y.

40. Kin Cho Goon P, Scholtz LU, Sudhoff H. Recurrent respiratory papillomatosis (RRP)-time for a reckoning? Laryngoscope Investig Otolaryngol. 2017 May 28;2(4):184-186. doi: 10.1002/lio2.80.

41. Matsuzaki H, Makiyama K, Hirai R, Suzuki H, Asai R, Oshima T. Multi-Year Effect of Human Papillomavirus Vaccination on Recurrent Respiratory Papillomatosis. Laryngoscope. 2020 Feb;130(2):442-447. doi: 10.1002/lary.27993.

42. Matsuzaki H, Makiyama K, Hasegawa H, Asai R, Morita M, Oshima T. Human papillomavirus vaccination as an adjuvant therapy for recurrent respiratory papillomatosis: additional case series. J Voice. 2024 Jan;38(1):204-209.

43. Meeker MO, Ivancic R, deSilva B, Matrka LA. Update on Gardasil vaccination in recurrent respiratory papillomatosis patients aged 45 or older. Laryngoscope. 2025 Aug;135(8):2831-2837. doi: 10.1002/lary.32123.

44. Milner TD, Harrison A, Montgomery J, MacGregor FB, Buchanan MA, MacKenzie K. A retrospective case-control analysis of the efficacy of Gardasil® vaccination in 28 patients with recurrent respiratory papillomatosis of the larynx. Clin Otolaryngol. 2018 Jun;43(3):962-965. doi: 10.1111/coa.13076.

45. Smahelova J, Hamsikova E, Ludvikova V, Vydrova J, Traboulsi J, Vencalek O, Lukeš P, Tachezy R. Outcomes after human papillomavirus vaccination in patients with recurrent respiratory papillomatosis: A nonrandomized clinical trial. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2022 Jul 1;148(7):654-661. doi: 10.1001/jamaoto.2022.1190.

46. Tuan NT. Real-world adjuvant HPV vaccination (Gardasil) and recurrence burden in recurrent respiratory papillomatosis: a pre–post analysis. Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery, 2026. doi: 10.1007/s12070-026-06582-w.

47. Yiu Y, Fayson S, Smith H, Matrka L. Implementation of routine HPV vaccination in the management of recurrent respiratory papillomatosis. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2019 Apr;128(4):309-315. doi: 10.1177/0003489418821695.

48. Mercuri G, Rodrigues SA, Martins RHG. An estimate of the incidence and prevalence of laryngeal papillomatosis in São Paulo State (Brasil). Rev Assoc Med Bras (1992). 2020 Sep;66(9):1247-1251. doi: 10.1590/1806-928.

49. Park I, Carbone S, Preciado D. Systematic review of the use of human papillomavirus vaccine as adjuvant therapy for juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology, 2022;162:111314. doi: 10.1016/j.ijporl.2022.111314.

50. Rosenberg T, Philipsen BB, Mehlum CS, Dyrvig AK, Wehberg S, Chirilă M, Godballe C. Therapeutic use of the human papillomavirus vaccine on recurrent respiratory papillomatosis: a systematic review and meta-analysis. The Journal of Infectious Diseases, 2019;219(7):1016-25. doi: 10.1093/infdis/jiy616.