



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE
MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

RAFAEL TOLEDO BASTON

**CIDOFOVIR E BEVACIZUMABE COMO TERAPIAS ADJUVANTES NO
TRATAMENTO DA PAPILOMATOSE LARÍNGEA RECORRENTE: REVISÃO
SISTEMÁTICA E METANÁLISE PROPORCIONAL**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Cirurgia e Medicina Translacional.

Orientadora: Profa. Dra. Erica Nishida Hasimoto
Coorientadora: Profa. Titular Regina Helena Garcia Martins
Coorientador: Prof. Titular Antônio José Maria Cataneo

RAFAEL TOLEDO BASTON

**CIDOFOVIR E BEVACIZUMABE COMO TERAPIAS ADJUVANTES
NO TRATAMENTO DA PAPILOMATOSE LARÍNGEA RECORRENTE:
REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE PROPORCIONAL**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de
Botucatu, para obtenção do título de
Mestre em Cirurgia e Medicina
Translacional.

Orientadora: Profa.Dra. Erica Nishida Hasimoto
Coorientadora: Profa.Titular Regina Helena Garcia Martins
Coorientador: Prof.Titular Antônio José Maria Cataneo

Botucatu
2025

B327c	Baston, Rafael Toledo Cidofovir e bevacizumabe como terapias adjuvantes no tratamento da papilomatose laríngea recorrente: Revisão sistemática e metanálise proporcional / Rafael Toledo Baston. -- Botucatu, 2025 101 p. Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina, Botucatu Orientadora: Erica Nishida Hasimoto Coorientadora: Regina Helana Garcia Martins Coorientador: Antônio José Maria Cataneo 1. Bevacizumabe. 2. Cidofovir. 3. Papilomatose. 4. Revisão sistemática. 5. Metanálise. I. Título.
-------	---

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE RAFAEL TOLEDO BASTON, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA E MEDICINA TRANSLACIONAL, DA FACULDADE DE MEDICINA - CÂMPUS DE BOTUCATU.

Aos 27 dias do mês de março do ano de 2025, às 14h, por meio de Videoconferência, realizou-se a defesa de DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de RAFAEL TOLEDO BASTON, intitulada **CIDOFOVIR E BEVACIZUMAB COMO TERAPIAS ADJUVANTES NO TRATAMENTO DA PAPILOMATOSE LARÍNGEA RECORRENTE: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE PROPORCIONAL**. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Profa. Dra. ERICA NISHIDA HASIMOTO (Orientador(a) - Participação Virtual) do(a) Depto. de Cirurgia e Ortopedia / FM/Botucatu - Unesp, Profa. Dra. ELIANE CHAVES JORGE (Participação Virtual) do(a) Depto. de Especialidades Cirúrgicas e Anestesiologia / FM/Botucatu - Unesp, Profa. Dra. GRAZIELA DE OLIVEIRA SEMENZATI (Participação Virtual) do(a) Depto. de Oftalmologia e Otorrinolaringologia / FCM/Campinas - Unicamp. Após a exposição pelo mestrando e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, o discente recebeu o conceito final: Aprovado. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.



Profa. Dra. ERICA NISHIDA HASIMOTO

IMPACTO SOCIAL

Este estudo avaliou o uso do cidofovir e do bevacizumabe como terapias adjuvantes na papilomatose laríngea recorrente, uma doença rara que compromete a voz, a respiração e exige normalmente a realização de múltiplos procedimentos cirúrgicos. Os dados deste trabalho reforçam que ambos os tratamentos podem subsidiar a adoção de protocolos clínicos mais seguros e menos invasivos, reduzindo riscos e desconfortos para os pacientes. A disponibilidade de terapias adjuvantes eficazes permite, ainda, otimizar o uso de recursos dos sistemas público e privado de saúde, diminuindo custos operacionais e fortalecendo a sustentabilidade do atendimento. Além disso, o estudo pode orientar futuras diretrizes terapêuticas e construir uma base empírica para decisões em políticas de saúde voltadas ao tratamento da papilomatose laríngea. Ao oferecer evidências consolidadas, este trabalho apoia médicos, gestores e tomadores de decisão na adoção de práticas que promovam maior bem-estar aos pacientes, a inclusão de alternativas terapêuticas menos invasivas na rotina clínica e um melhor desempenho na assistência a essa população, contribuindo para avanços no campo das doenças respiratórias raras e fortalecendo o vínculo entre a pesquisa científica e seu impacto direto na sociedade.

Dedicatória

Aos meus pais, **Alfeu e Margarida**, pelo amor incondicional, pelo exemplo de dedicação e pelos valores quem me ensinaram, os quais foram a base para que eu pudesse chegar até aqui.

A minha irmã, **Mariana**, pelo apoio constante e palavras de incentivo nos momentos de desafio.

A minha esposa, **Maria Clara**, minha companheira de vida, pelo amor, pela paciência e compreensão em cada etapa dessa caminhada. Sua presença e incentivo tornaram tudo mais leve e possível.

Aos meus filhos, **Cecília e Eduardo**, minhas maiores fontes de alegria e motivação. Que este trabalho sirva de inspiração para que nunca deixem de buscar seus sonhos.

Agradecimentos

AGRADECIMENTOS

A busca pelo conhecimento é um caminho longo e desafiador, mas iluminado por aqueles que compartilham sua sabedoria, seu tempo e seu apoio. Nesta jornada, tive o privilégio de contar com pessoas excepcionais, a quem expresso minha mais profunda gratidão.

Aos meus **professores**, desde os primeiros anos de escola até a pós-graduação, por despertarem em mim a curiosidade, o senso crítico e o desejo de aprender continuamente.

À minha orientadora, **Prof^a. Dra. Erica Nishida Hasimoto**, por sua paciência, seu comprometimento e incentivo ao longo desta caminhada. Seu exemplo de dedicação acadêmica e profissional foi essencial para a realização deste trabalho.

Aos coorientadores **Prof^a. Titular Regina Helena Garcia Martins** e **Prof. Titular Antônio José Maria Cataneo**, pelo apoio técnico e pelas valiosas contribuições, que ajudaram a aprimorar cada etapa desta pesquisa.

Aos professores que gentilmente participaram das bancas de acompanhamento, **Prof^a. Associada Eliane Chaves Jorge**, **Dr. Norimar Hernandez Dias** e **Prof. Dr. Tarcisio Albertin dos Reis**, pelas oportunas sugestões e críticas que muito ajudaram na melhoria do nosso trabalho.

Aos **colegas de mestrado**, que compartilharam comigo desafios, aprendizados e conquistas. O convívio e a troca de experiências tornaram essa trajetória mais rica e motivadora.

Aos **funcionários da Seção Técnica de Pós-Graduação**, em especial do **Programa de Cirurgia e Medicina Translacional** da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, pelo suporte sempre prestativo e essencial para o andamento deste trabalho.

Agradecimentos

A minha **família**, pelo amor incondicional e pelo incentivo constante, que foram meu alicerce nos momentos mais difíceis.

E, por fim, aos **pacientes**, pois são a razão última do nosso esforço e dedicação.

A todos vocês, minha eterna gratidão.

Epígrafe

"There is a single light of science, and to brighten it anywhere is to brighten it everywhere."

(Há uma única luz da ciência, e iluminá-la em qualquer lugar é iluminá-la em todos os lugares.)

— Isaac Asimov

Resumo

RESUMO

BASTON, R.T. **Cidofovir e bevacizumabe como terapias adjuvantes no tratamento da papilomatose laríngea recorrente: revisão sistemática e metanálise proporcional.** 2025. p.101. Dissertação - Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista, Campus de Botucatu.

INTRODUÇÃO: A papilomatose laríngea recorrente (PLR) é uma doença crônica relacionada à infecção pelo papiloma vírus humano e tem como característica o crescimento de lesões exofíticas conhecidas como papilomas. A laringe é acometida em todos os casos, mas as lesões podem se estender para faringe, árvore traqueobrônquica e o parênquima pulmonar. Apresenta uma distribuição bimodal, em pacientes abaixo dos 12 anos (forma juvenil) e acima dos 12 anos (forma adulta). A cirurgia de ressecção das lesões continua sendo o tratamento principal e, até o momento, não foi identificado um tratamento adjuvante efetivo para o controle da doença, que diminua o número e o intervalo dos procedimentos cirúrgicos. O cidofovir (antiviral análogo da citosina) e mais recentemente o bevacizumabe (inibidor da angiogênese) vêm sendo utilizados como terapias adjuvantes no tratamento da PLR, porém faltam estudos com alto nível de evidência que as avaliem. **OBJETIVO:** Avaliar por meio de uma revisão sistemática e metanálise proporcional, a resposta do cidofovir e do bevacizumabe, no tratamento adjuvante da PLR. **MÉTODO:** Foram pesquisadas as bases de dados eletrônicas Medline, Embase, Lilacs, Scopus, Web of Science, Central e Scielo para busca de ensaios clínicos randomizados e na ausência desses, estudos observacionais que avaliassem o uso do cidofovir e/ou do bevacizumabe no tratamento de pacientes com PLR. Os desfechos avaliados foram resposta parcial e resposta completa, diferença no número de cirurgias pré e pós-tratamento, alteração da escala de Derkay pré e pós-tratamento. Para a realização da metanálise proporcional foi utilizado o Programa StatsDirect 3.1.20. **RESULTADOS:** Foram encontrados 28 estudos observacionais que utilizaram o cidofovir em 393 pacientes, nove estudos observacionais que utilizaram o bevacizumabe em 95 pacientes e dois ensaios clínicos que randomizaram 35 pacientes nos grupos placebo, cidofovir e bevacizumabe. A resposta completa avaliada nos estudos observacionais, foi de 59% (IC 49-69%, I²: 77%) nos estudos que utilizaram o cidofovir e de 26% (IC 10-47%, I²: 79%) nos estudos que avaliaram o bevacizumabe. Com relação a resposta parcial avaliada nos estudos observacionais, ela foi de 34% (IC 25-45%, I²: 80%) nos estudos que avaliaram o uso do cidofovir e 59% (IC 36-80%, I²: 81%) nos estudos que avaliaram o uso do bevacizumabe. Com relação a diferença no número de cirurgias pré e pós o uso das medicações, cinco estudos que utilizaram o cidofovir e seis estudos que utilizaram o bevacizumabe trouxeram essa informação e em todos eles foram observados uma diminuição no número de procedimentos após o uso das medicações. A alteração na escala de Derkay foi avaliada por 11 estudos que utilizaram o cidofovir e três estudos que utilizaram o bevacizumabe, exceto em um dos estudos com cidofovir, em todos os outros houve uma redução na média do score. **CONCLUSÃO:** A resposta completa com o uso do cidofovir foi superior àquela dos pacientes que utilizaram o bevacizumabe, mas não houve diferença entre as drogas na resposta parcial.

Palavras chaves: bevacizumabe, cidofovir, papiloma, revisão sistemática, metanálise proporcional.

Abstract

ABSTRACT

BASTON, R.T. **Cidofovir and bevacizumab as adjuvant therapies in the treatment of recurrent laryngeal papillomatosis: systematic review and proportional meta-analysis.** 2025. p.101. Dissertation. São Paulo State University, Botucatu Medical School.

INTRODUCTION: Recurrent laryngeal papillomatosis (RLP) is a chronic disease related to infection by the human papillomavirus, and it is characterized by the growth of exophytic lesions known as papillomas. The larynx is affected in all cases, but the lesions may extend to the pharynx, the tracheobronchial tree, and the lung parenchyma. It has a bimodal distribution, occurring in patients under 12 years of age (juvenile onset) and over 12 years of age (adult onset). Surgical resection of the lesions remains to be the major treatment, and, to date, no effective adjuvant treatment has been identified for controlling the disease and for reducing the number of and interval between surgical procedures. Cidofovir (an acyclic nucleoside phosphonates analogue), and more recently bevacizumab (an angiogenesis inhibitor), have been used as adjuvants therapies in the treatment of RLP. As these are therapies that have recently gained prominence, there is a lack of studies with a high level of evidence to evaluate them. **OBJECTIVE:** To evaluate, through a systematic review and a proportional meta-analysis, the response of cidofovir and bevacizumab in adjuvant the treatment of RLP. **METHOD:** The Medline, Embase, Lilacs, Scopus, Web of Science, Central, and Scielo electronic databases were searched for randomized clinical trials, and in their absence, observational studies evaluating the use of cidofovir and/or bevacizumab in the treatment of patients with RLP were considered. The outcomes evaluated were partial response and complete response, difference in the number of surgeries before and after treatment, and change in the Derkay scale before and after treatment. The StatsDirect 3.1.20 program was used to perform the proportional meta-analysis. **RESULTADOS:** Twenty-eight observational studies using cidofovir in a total of 393 patients, nine observational studies using bevacizumab in a total of 95 patients, and two clinical trials that randomized 35 patients into placebo, cidofovir and bevacizumab groups, were found. The complete response assessed in the studies using cidofovir was 59% (CI 49-69%, I²: 77%), and in those evaluating bevacizumab it was 26% (CI 10-47%, I²: 79%). Regarding the partial response, it was 34% (CI 25-45%, I²: 80%) in the studies evaluating the use of cidofovir and 59% (CI 36-80%, I²: 81%) in those evaluating the use of bevacizumab. Regarding the difference in the number of surgeries before and after the use of medications, five studies that used cidofovir and six studies that used bevacizumab provided this information, and a decrease in the number of procedures was observed in all of them after the use of the medications. Change in the Derkay score was evaluated by 11 studies using cidofovir and three using bevacizumab. Except in one of the studies with cidofovir, in all the other ones there was a reduction in the average score. **CONCLUSION:** The complete response with the use of cidofovir was superior to that of patients who used bevacizumab; however, there was no difference between the drugs in the partial response.

Keywords: bevacizumab, cidofovir, papilloma, systematic review, proportional meta-analysis.

Lista de Quadros

LISTA DE QUADROS

Quadro 1.	Avaliação dos estudos observacionais que utilizaram o cidofovir com relação ao país de publicação, desenho e período do estudo, sexo e idade dos participantes	47
Quadro 2.	Avaliação dos estudos observacionais que utilizaram o bevacizumabe com relação ao país de publicação, desenho e período do estudo, sexo e idade dos participantes.....	49
Quadro 3.	Avaliação dos estudos observacionais que utilizaram o cidofovir com relação a via de administração, dose inicial, tempo de seguimento, presença de complicações e resposta à medicação	50
Quadro 4.	Avaliação dos estudos observacionais que utilizaram o bevacizumabe com relação a via de administração, dose inicial, tempo de seguimento, presença de complicações e resposta à medicação	52
Quadro 5.	Avaliação do ECR com relação ao país de publicação, desenho e período do estudo, sexo e idade dos participantes	53
Quadro 6.	Avaliação do ECR com relação a via de administração, dose inicial, tempo de seguimento, presença de complicações e resposta à medicação.....	54
Quadro 7.	Número de cirurgias pré e pós o uso do cidofovir	59
Quadro 8.	Número de cirurgias pré e pós o uso do bevacizumabe.....	60
Quadro 9.	Alteração na escala de Derkay pré e pós uso do cidofovir.....	61
Quadro 10.	Alteração na escala de Derkay pré e pós uso do bevacizumabe	62

Lista de Figuras

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Papiloma de aspecto verrucoso de caráter proliferativo em região subglótica	27
Figura 2.	Anatomia da laringe	28
Figura 3.	Microcirurgia de laringe	31
Figura 4.	Fluxograma de elegibilidade dos artigos	45
Figura 5.	Gráfico de floresta dos estudos que apresentaram resposta completa com a utilização do cidofovir	55
Figura 6.	Gráfico de floresta dos estudos que apresentaram resposta completa com a utilização do bevacizumabe	56
Figura 7.	Comparação dos intervalos de confiança resultante das metanálises dos estudos que utilizaram o cidofovir e o bevacizumabe com relação à resposta completa. Foi observada diferença estatística entre as intervenções	56
Figura 8.	Gráfico de floresta dos estudos que apresentaram resposta parcial com a utilização do cidofovir	57
Figura 9.	Gráfico de floresta dos estudos que apresentaram resposta parcial com a utilização do bevacizumabe	58
Figura 10.	Comparação dos intervalos de confiança resultante das metanálises dos estudos que utilizaram o cidofovir e o bevacizumabe com relação à resposta parcial. Não foi observada diferença estatística entre as intervenções	58

Lista de Tabela

LISTA DE TABELA

Tabela 1. Avaliação da qualidade de evidência dos estudos observacionais incluídos pela escala de Newcastle-Ottawa	67
---	----

Lista de Abreviaturas

LISTA DE ABREVIATURAS

Cox-2:	Ciclooxigenase-2
cx:	Cirurgias
df:	Grau de liberdade (degrees of freedom)
DNA:	Ácido desoxirribonucleico (deoxyribonucleic acid)
EMBASE:	Excerpta Médica Database
ENH:	Erica Nishida Hasimoto
EUA:	Estados Unidos da América
F:	Feminino
FDA:	Food and Drug Administration
HLA:	Antígeno leucocitário humano (Human Leukocyte Antigen)
HPV:	<i>Human papillomavírus</i>
I²:	Índice I ² (estatística de heterogeneidade)
IC:	Intervalo de confiança
KTP:	Laser de potássio-titânio-fósforo (Potassium Titanyl Phosphate Laser)
L:	Laringe
LILACS:	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
M:	Masculino
Medline:	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MeSH:	Medical Subject Headings
NI:	Não informado
P:	Pulmão
PLR:	Papilomatose laríngea recorrente
PRISMA:	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
PROSPERO:	Prospective Register of Systematic Reviews
RC:	Resposta completa
RHGM:	Regina Helena Garcia Martins
RP:	Resposta parcial
RTB:	Rafael Toledo Baston
T:	Traqueia
Th2:	Linhagem de linfócitos T auxiliares tipo 2
UNESP:	Universidade Estadual Paulista

Lista de Abreviaturas

VEGF-A:	Fator de Crescimento Endotelial Vascular A (Vascular Endothelial Growth Factor A)
VHI:	Índice de Impacto Vocal (Voice Handicap Index)
WOS:	Web of Science

Sumário

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	27
2	JUSTIFICATIVA DA REVISÃO	36
3	OBJETIVO.....	38
4	MÉTODO	40
4.1	Local do estudo	40
4.2	Parecer do Comitê de Ética	40
4.3	Desenho do estudo.....	40
4.4	Crítérios utilizados para considerar os estudos para esta revisão	40
4.5	Estratégia de busca para identificação dos estudos	41
4.6	Seleção dos estudos.....	42
4.7	Extração e gerenciamento de dados	42
4.8	Avaliação dos riscos de vieses	42
4.9	Quantificação do Efeito da Intervenção	42
4.10	Síntese dos resultados	43
4.11	Análise da qualidade da evidência	43
4.12	Registro na PROSPERO	43
5.	RESULTADOS	45
5.1	Estudos excluídos.....	46
5.2	Estudos incluídos	46
5.3	Efeitos da intervenção	54
5.4	Risco de viés nos estudos observacionais incluídos	62
6	DISCUSSÃO	65
6.1	Resumo dos principais resultados	65
6.2	Aplicabilidade da evidência.....	65
6.3	Qualidade da evidência	66
6.4	Avaliação dos vieses no processo de revisão	68
6.5	Concordância ou divergência com outros estudos	69
6.6	Implicações para a prática e pesquisas futuras	70
7	CONCLUSÕES	72
7.1	Implicações para a Pesquisa	72
7.2	Implicações para a Prática.....	72
	REFERÊNCIAS	74
	APÊNDICES	84
	APÊNDICE 1. Estratégias de buscas	84
	APÊNDICE 2. Ficha de extração de dados	87
	APÊNDICE 3. Lista dos estudos excluídos.....	88
	ANEXO	100
	ANEXO 1. Escala de Derkay (original)	100
	ANEXO 2. Registro na PROSPERO	101

Introdução

1 INTRODUÇÃO

A papilomatose laríngea recorrente (PLR) é uma doença crônica, rara e, até o momento, sem cura, sendo caracterizada pelo crescimento e recorrência de lesões exofíticas, conhecidas como papilomas (Figura 1), na mucosa epitelial do trato respiratório. A PLR é o tumor benigno mais comum da laringe e a segunda causa mais frequente de disfonia em crianças¹. Tais lesões foram inicialmente descritas por Sir Morell Mackenzie no final do século XIX, sendo que a primeira denominação de "Papilomatose Laríngea Juvenil" surgiu em meados de 1940 por Chevalier Jackson². Somente na década de 1980 foi estabelecida a relação etiológica da doença com a infecção pelo papilomavírus humano (HPV), um vírus de ácido desoxirribonucleico (DNA) da família Papillomaviridae¹.

Figura 1- Papiloma de aspecto verrucoso de caráter proliferativo em região subglótica.

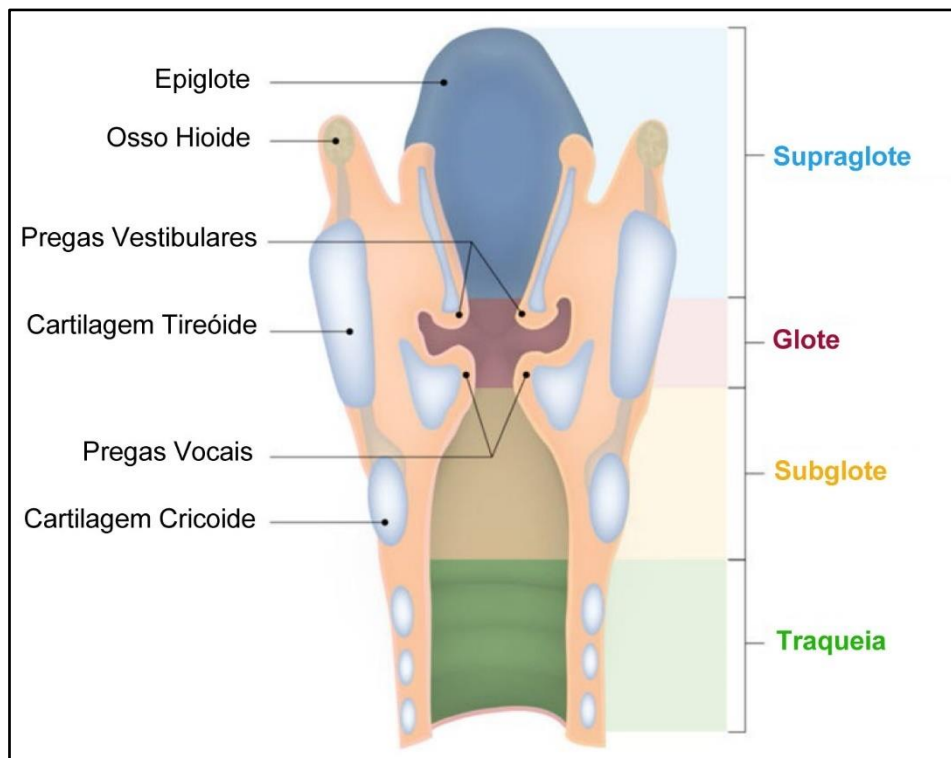


Fonte: Arquivo pessoal Dra. Regina Helena Garcia Martins

Os papilomas se caracterizam pelo aspecto verrucoso, exofítico e de caráter proliferativo, podendo ser sésseis ou pediculados, únicos ou múltiplos, surgindo preferencialmente em tecido conectivo recoberto por epitélio. Eles podem ser visualizados por videolaringoscopia ou videonasofibrolaringoscopia, e seu

diagnóstico é confirmado pela análise anatomopatológica³. Em todos os casos ocorre o acometimento da glote, seguido pela supraglote e subglote (Figura 2). As lesões surgem inicialmente no terço anterior e na comissura das pregas vocais, podendo se alastrar por todas as regiões da laringe, faringe, árvore traqueobrônquica e parênquima pulmonar⁴. Estima-se que a disseminação extralaríngea ocorra em 5 a 20% dos casos, e sua extensão para a árvore traqueobrônquica está relacionada a morbidade e mortalidade altas⁴. O acometimento das vias aéreas inferiores geralmente é observado após a realização de traqueostomia (indicada em casos de obstrução de vias aéreas superiores), a qual deve ser evitada sempre que possível⁵.

Figura 2- Anatomia da laringe.



Fonte: Adaptado de LECTURIO (2024)

Disponível em: <https://www.lecturio.com/pt/concepts/laringe/>

Inicialmente, acreditava-se que a PLR era uma doença exclusiva de crianças, mas posteriormente sua apresentação bimodal foi descrita: a primeira forma clínica tem diagnóstico abaixo dos 12 anos e é conhecida como forma juvenil, e a segunda ocorre em pacientes acima dos 12 anos, e é conhecida como forma adulta (marco da idade estabelecido de forma arbitrária)⁶. A forma juvenil, mais agressiva, é frequentemente diagnosticada entre os dois e quatro anos de idade e não tem

predileção por sexo, enquanto a forma adulta atinge seu pico entre os 20 e 40 anos de idade, com leve predileção pelo sexo masculino⁶. Seedat (2020) evidenciou em seu estudo que a necessidade de traqueostomia nos adultos com PLR foi extremamente rara, enquanto na PLR juvenil 70% das crianças precisaram de traqueostomia para manutenção da perviedade da via aérea⁷.

Nos Estados Unidos, estima-se uma incidência de aproximadamente 4,3 casos da forma juvenil para cada 100.000 habitantes e 1,8 casos da forma adulta para cada 1.000.000 habitantes⁸. Anualmente, são realizados aproximadamente 15 mil procedimentos cirúrgicos para ressecção de lesões, gerando um custo estimado entre 120 e 150 milhões de dólares para o sistema de saúde norte-americano, com despesas anuais que podem atingir 60 mil dólares por paciente⁸. Fatores socioeconômicos podem influenciar na prevalência, sendo maior em grupos com menor nível socioeconômico e baixa escolaridade. Contudo, não se encontrou uma correlação entre essas variáveis e a gravidade da doença⁸.

O mecanismo de transmissão da PLR ainda não está totalmente elucidado, mas já é bem compreendida a transmissão sexual. Modos de transmissão não sexual incluem a transmissão vertical (da genitora para o filho), horizontal (infecção por contágio) e a autoinoculação⁵, sendo que a maior parte das infecções ocorrem durante a gestação ou no parto. Estima-se que aproximadamente 0,7% dos lactentes que tiveram contato com as lesões durante o nascimento desenvolvam a doença, o que corresponde a um risco 231 vezes superior ao verificado em pacientes não expostos⁹. Quando a manifestação da doença ocorre em um indivíduo adulto, pode-se aventar a possibilidade de contato oral, sexual, ou da manifestação tardia do vírus, adquirido por transmissão vertical devido a uma deficiência em seu sistema imune⁵.

Atualmente, são conhecidos mais de 120 subtipos de HPV. Os subtipos seis e 11 são encontrados em aproximadamente 90% dos casos de PLR e geralmente estão associados a um baixo risco de malignidade. O subtipo 11, apesar da menor associação com malignidade, está normalmente ligado a um pior prognóstico e maior gravidade da doença⁸. Além disso, esses subtipos também estão relacionados a outras doenças recorrentes, como os condilomas genitais e a papilomatose oral⁸. Já os subtipos 16 e 18, encontrados em menor frequência na PLR, apresentam maior potencial oncogênico, com maior risco de malignização, sendo relacionados a neoplasias laríngeas e carcinomas de colo uterino e ânus¹⁰⁻¹¹.

Estima-se que cinco por cento da população mundial carrega o DNA do HPV na laringe, porém apenas uma pequena porcentagem dos indivíduos infectados desenvolve a PLR. O motivo pelo qual essa porcentagem expressiva da população não manifesta a doença ainda é desconhecido. Entretanto, supõe-se que, devido à característica multigênica da doença, haja a capacidade de polarização das respostas imunológicas inata e adaptativa, de modo a tolerar a infecção pelo HPV (principalmente os subtipos seis e 11)². Além disso, estudos mostraram que proteínas iniciais do HPV, predominantemente dirigidas pela proteína E6, alteram a resposta imune inata e desviam a imunidade adaptativa para um fenótipo semelhante ao linfócito T helper dois (TH2). Certos alelos HLA (Human Leucocyte Antigen), bem como a ausência de receptores imunológicos inatos específicos, podem também predispor um indivíduo ao desenvolvimento de PLR e contribuir para a gravidade da doença⁸.

Clinicamente, a PLR pode se apresentar com disfonia permanente e de piora progressiva, estridor e dispneia, evoluindo em casos mais graves para insuficiência respiratória⁵. Uma das características mais determinantes da PLR é a capacidade de recidiva e progressão, fazendo com que alguns pacientes precisem ser submetidos a vários tratamentos, incluindo cirurgias, ao longo da vida. Após o diagnóstico, a estimativa é que as crianças necessitam em torno de 5,1 cirurgias por ano para o controle da doença⁶. Normalmente, quanto mais jovem o paciente, pior o prognóstico da doença, sendo que crianças menores de três anos de idade têm pior evolução devido à maior extensão anatômica da doença, dado o menor tamanho da laringe e, conseqüentemente, maior número de procedimentos cirúrgicos. Contudo, há menor porcentagem de malignização em comparação com a forma adulta¹².

Para padronizar a comparação entre os casos de PLR, diversas ferramentas foram propostas. Uma delas é o *Voice Handicap Index* (VHI)¹³, proposto por Jacobson et al. (1997), que avalia de forma objetiva o impacto psicossocial dos distúrbios vocais, auxiliando na compreensão da repercussão da doença na qualidade de vida dos pacientes. Além disso, Derkay et al. (1998)¹⁴ desenvolveram um sistema específico de estadiamento da PLR, conhecido como Escala de Derkay (Anexo 1). Esta escala considera a extensão anatômica das lesões no trato respiratório e os sintomas clínicos do paciente, permitindo uma classificação padronizada da gravidade

da doença. Quanto maior a pontuação total (extensão da doença + gravidade dos sintomas), maior a gravidade da doença.

Apesar dos avanços promissores em sua prevenção com o surgimento da vacina contra o HPV, a resolução dos casos graves de PLR ainda continua sendo um desafio para o médico otorrinolaringologista⁵. Entre as opções terapêuticas, destacam-se as intervenções cirúrgicas recorrentes, as quais utilizam técnicas de microcirurgia com instrumental frio (Figura 3), laser de CO₂, laser KTP (Potassium Titanyl Phosphate) ou microdebridadores, visando principalmente garantir a patência das vias aéreas. Ao longo dos anos, foram propostos vários tratamentos adjuvantes à cirurgia, com o objetivo de proporcionar um controle mais adequado e haver menor recorrência da doença, como o tratamento para refluxo gastroesofágico; o uso sistêmico e tópico de medicações antivirais; os imunobiológicos; a fototerapia dinâmica; a utilização de retinóides, de inibidores da ciclooxigenase-2 (Cox-2) e de terapias gênicas¹⁵.

Figura 3- Microcirurgia de laringe.



Fonte: arquivo pessoal do autor

Entre a vasta gama de tratamentos, dois ganharam destaque devido aos resultados positivos apresentados: o cidofovir, um agente antiviral análogo ao

nucleotídeo de citosina que bloqueia a replicação do DNA viral e inibe a DNA polimerase viral¹⁶, e, mais recentemente, o bevacizumabe, um anticorpo monoclonal recombinante que bloqueia a angiogênese através da inibição do fator de crescimento endotelial vascular humano A (VEGF-A), o qual desempenha um importante papel na patogênese da PLR².

No contexto da PLR, o cidofovir é considerado um tratamento “*off-label*” (uso diferente do aprovado em bula). Ele tem aprovação da FDA (*Food and Drug Administration*) para tratamento intravenoso da retinite causada por citomegalovírus em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida, com efeitos colaterais sistêmicos já muito bem descritos, como nefrotoxicidade, disfunções hepática e hematopoiética e toxicidade ocular¹⁷. Na PLR, o uso do cidofovir foi registrado pela primeira vez em 1998 por Snoeck et al.¹⁷ e, desde então, vem se mostrando uma droga promissora no controle da doença. Geralmente, é administrado por injeção intralesional, sendo uma abordagem que visa minimizar os efeitos colaterais sistêmicos associados. Embora existam preocupações sobre a possível carcinogênese relacionada ao seu uso, ainda não existem estudos com evidências suficientes para sustentar essa relação. A prevalência de carcinoma de células escamosas do trato aerodigestivo superior em pacientes com PLR, com ou sem a exposição ao cidofovir, é equivalente à cerca de dois a três por cento¹⁶.

Apesar de não haver consenso sobre o modo de uso, observa-se na maioria dos estudos que o tratamento adjuvante com cidofovir é indicado para pacientes que requerem seis ou mais procedimentos cirúrgicos por ano, ou então para crianças com manifestações extralaringeas ou com lesões papilomatosas de grande volume. O cidofovir pode ser administrado em centro cirúrgico, concomitantemente ou não a procedimentos cirúrgicos, ou em ambiente ambulatorial². A concentração da medicação utilizada varia bastante, entre 2,5 e 7,5 mg/mL, sendo que, segundo a literatura, as doses não devem exceder 3 mg/kg. O volume administrado em adultos tende a ser menor que 4 mL e, em crianças, menor que 2 mL².

A maioria dos cirurgiões opta por realizar a administração programada da medicação tanto em adultos quanto em crianças, com intervalos entre as doses variando de duas a seis semanas. Os tratamentos normalmente requerem em torno de cinco aplicações². Muitos cirurgiões interrompem o uso da medicação assim que observam resposta completa ao tratamento; para respostas parciais, não há

consenso. Contudo, devido aos riscos de efeitos colaterais e ao risco de malignização, o tratamento adjuvante prolongado ou contínuo com cidofovir não é indicado¹².

O bevacizumabe, utilizado há quase 20 anos, tem aprovação pelo FDA como quimioterápico no tratamento de doenças oncológicas, inibindo o crescimento vascular associado a processos metastáticos. Além disso, é utilizado de forma *off-label* no tratamento de doenças vasculares da retina e, de forma local, nas telangiectasias hemorrágicas hereditárias¹⁸. O crescimento endotelial vascular é um mecanismo importante na fisiopatologia da PLR, mediado pelo VEGF-A. Ao ligar-se ao VEGF-A, o bevacizumabe impede a interação deste fator com seus receptores nas células endoteliais, reduzindo, assim, o crescimento de novos vasos sanguíneos e inibindo a recorrência da doença¹⁹. Em 2009, Nagel et al., relatou o primeiro caso em um paciente de 32 anos submetido à aplicação sistêmica de bevacizumabe após debridamento cirúrgico das lesões, com melhora significativa dos sintomas¹⁹. Mohr et al., em 2014, publicou uma série de casos com cinco pacientes com doença avançada associada à papilomatose traqueal com uma rápida e consistente melhora após uso de bevacizumabe sistêmico³.

Posteriormente, os resultados promissores levaram à publicação de uma pesquisa nacional nos EUA (Estados Unidos da América) indicando que, apesar da variabilidade na dosagem, na frequência de aplicação e no grau de resposta, o bevacizumabe se mostrou uma droga promissora no tratamento da PLR em casos avançados e refratários aos demais tratamentos¹⁸. Embora tenha sido descrito com uma resposta favorável, ainda há poucos artigos sobre seu uso local, sendo a maioria deles referente ao uso sistêmico. Entende-se que essa preferência, em parte, seja devido ao maior conforto e praticidade na utilização endovenosa da medicação, a qual dispensa a necessidade de hospitalização, suporte de centro cirúrgico e anestesia geral para sua administração. Existem também relatos de complicações associadas ao uso local de bevacizumabe com a formação de granulomas piogênicos nos locais de aplicação²⁰. Ainda em relação à segurança, foram descritos efeitos colaterais como proteinúria, epistaxes, hemoptise, hipertensão arterial, níveis elevados de creatinina, cefaleia, trombocitopenia, disgeusia e náuseas em 44% dos pacientes em uso sistêmico e 38% em uso intralesional. No entanto, todos esses efeitos foram citados como leves e autolimitados¹⁸.

Em relação a resposta, em uma revisão sistemática que avaliou o uso do bevacizumabe sistêmico e intralesional em 64 pacientes, observou-se que o intervalo cirúrgico aumentou para 95% dos pacientes que receberam o bevacizumabe sistêmico, enquanto que essa taxa foi de 62% para aqueles que receberam a medicação intralesional²¹. A dose utilizada apresenta grande variabilidade, sendo que a maioria dos artigos descreve doses entre cinco a 10 mg/kg por aplicação, com intervalos de duas a quatro semanas entre as aplicações²². Até o momento, o acompanhamento dos casos relatados é curto, o que pode comprometer os resultados encontrados, havendo artigos que relatam tempo de seguimento que variou de dois a 21 meses²¹.

Justificativa da Revisão

2 JUSTIFICATIVA DA REVISÃO

Apesar dos diversos estudos publicados sobre o assunto, a PLR continua sendo um desafio terapêutico. Nesse cenário, o cidofovir e o bevacizumabe vêm sendo apontados como opções adjuvantes promissoras. Faltam estudos com alto nível de evidência que avaliem a taxa de resposta (completa e parcial) após a administração das duas medicações. Dessa forma, nossa revisão busca preencher essa lacuna, fornecendo uma análise da efetividade de cada medicação.

Objetivo

3 OBJETIVO

Avaliar por meio de uma revisão sistemática e metanálise proporcional, a resposta do cidofovir e do bevacizumabe, no tratamento da PLR.

Método

4 MÉTODO

4.1 Local do estudo

O trabalho foi desenvolvido na Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (Unesp), no Programa de Pós-graduação em Cirurgia e Medicina Translacional, com o auxílio da Divisão Técnica de Biblioteca e Documentação dessa instituição.

4.2 Parecer do Comitê de Ética

O estudo obteve dispensa de parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu (Unesp) por se tratar de uma revisão sistemática.

4.3 Desenho do estudo

Este estudo foi realizado de acordo com as recomendações da *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*²³, seguindo os preceitos da *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)²⁴.

4.4 Critérios utilizados para considerar os estudos para esta revisão

Tipos de estudos: foi realizada a busca por ensaios clínicos randomizados (ECRs) que comparassem o uso do cidofovir e/ou do bevacizumabe entre elas, com placebo ou outras drogas, e na ausência desse tipo de estudo, seriam incluídos estudos observacionais.

Critérios de inclusão:

- ✓ Participantes: pacientes portadores de papilomatose laríngea recorrente.
- ✓ Intervenção: tratados com cidofovir ou bevacizumabe.
- ✓ Número de participantes no estudo: maior ou igual a cinco.

Desfechos avaliados:

- Desfechos primários:
 - ✓ Resposta completa (RC): sem necessidade de intervenção cirúrgica durante o período de acompanhamento.
 - ✓ Resposta parcial (RP): aumento do intervalo entre as cirurgias durante o período de acompanhamento.
- Desfechos secundários:
 - ✓ Diferença entre o número de cirurgias pré e pós-tratamento.
 - ✓ Alteração na escala de Derkay pré e pós-tratamento.

Critérios de exclusão:

- Estudos com menos de cinco participantes.
- Estudos que não forneceram dados de interesse.
- Estudos de revisão.
- Resumos de eventos científicos, sem dados relevantes.

4.5 Estratégia de busca para identificação dos estudos

Foram pesquisadas as seguintes bases de dados eletrônicas: MEDLINE (Literatura Internacional em Ciências e Saúde), LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), Scopus, EMBASE (*Excerpta Medica Database*), CENTRAL (*Cochrane Central Register of Controlled Trials*), Web of Science, SciELO; assim como fontes adicionais de ensaios publicados e não publicados (literatura cinzenta), sem restrição de idiomas. O banco de dados Clinical Trials.gov foi pesquisado para obter eventuais estudos em andamento. O período da busca foi do início de cada banco de dados até 30/10/2024.

A estratégia de busca resumida utilizada no descritor *Medical Subject Headings Section* (MeSH) do PUBMED/MEDLINE foi: bevacizumab or cidofovir and papilloma. A estratégia de busca foi adaptada para cada base de dados pesquisada e pode ser consultada no apêndice 1.

4.6 Seleção dos estudos

Inicialmente foram agrupados os estudos e removidos os artigos duplicados pelo programa EndNote. Dois autores (RTB e ENH) analisaram, de forma independente e cega, os títulos e os resumos. Eles removeram os artigos irrelevantes, e aqueles considerados potencialmente relevantes foram recuperados na íntegra. Os pesquisadores examinaram os textos completos para avaliação dos critérios de elegibilidade e decidiram sobre a inclusão ou exclusão dos estudos. As divergências de inclusão foram resolvidas por discussão entre os autores e, se não houvesse consenso, a opinião de um terceiro autor (RHGM) era solicitada. Foram documentadas as razões de todos os artigos que foram excluídos.

4.7 Extração e gerenciamento de dados

Os dados dos estudos elegíveis foram extraídos de forma independente pelos dois pesquisadores (RTB e ENH), que utilizaram uma folha de extração de dados que foi elaborada especificamente para essa revisão (Apêndice 2). Esse formulário de extração de dados contém as características demográficas principais dos participantes, a intervenção, o número de participantes, medidas de desfechos e a duração do acompanhamento. As divergências foram resolvidas por discussão entre os autores.

4.8 Avaliação dos riscos de vieses

Optou-se por uma avaliação crítica geral dos riscos de vieses dos estudos, com base nos sete domínios fornecidos pela ferramenta Robins-I²³ (confundimento, seleção dos participantes, classificação da intervenção, desvios da intervenção pretendida, dados faltantes, avaliação dos desfechos e relato seletivo dos desfechos).

4.9 Quantificação do Efeito da Intervenção

Cada desfecho foi analisado por metanálise proporcional utilizando-se o efeito aleatório, sendo obtida a proporção da prevalência de cada um dos desfechos, com seu intervalo de confiança de 95%. Nas comparações das prevalências entre as duas proporções foram analisados os intervalos de confiança. Caso não ocorresse a sobreposição dos intervalos de confiança, haveria diferença estatística entre elas, e

se ocorresse a sobreposição dos intervalos de confiança, não haveria diferença estatística.

4.10 Síntese dos resultados

Os estudos foram agrupados para que fosse apresentada a metanálise proporcional da combinação de todos eles. Foi utilizado o modelo de efeito aleatório de acordo com o método de Mantel-Haenszel de metanálise²⁵. Foi escolhido o modelo de efeitos aleatórios devido à natureza dos estudos observacionais, heterogêneos por natureza²³. A análise foi realizada com o programa StatsDirect, versão 3.1.20. Os resultados foram sumarizados com o auxílio do gráfico de floresta no qual cada linha horizontal representa um estudo incluído. O efeito estimado é representado por um quadrado, e o tamanho do quadrado corresponde ao peso do estudo em questão. A estimativa do efeito combinado é representada por um diamante localizado na base do gráfico. Para quantificar as inconsistências dos estudos empregados na metanálise, utilizou-se o teste de heterogeneidade $I^2 = [(Q - df)/Q] \times 100\%$, sendo Q o qui-quadrado e, df (degree of freedom) o grau de liberdade. Foi considerada presença de heterogeneidade substancial quando $I^2 > 50\%$ ²³. Neste caso, a variabilidade nas estimativas e o efeito podem ser frutos da heterogeneidade ao invés de erro amostral²³.

4.11 Análise da qualidade da evidência

A escala de Newcastle-Ottawa²⁶, foi utilizada para avaliar a qualidade metodológica dos estudos observacionais. Trata-se de um instrumento que avalia três domínios: seleção, comparação e desfecho. Utiliza um sistema de pontuação “por estrelas” e permite um total máximo de nove pontos, sendo possível classificar a qualidade geral de cada estudo incluído como boa, razoável ou ruim. Estudos com menos de cinco estrelas são classificados com qualidade metodológica ruim, enquanto estudos com sete ou mais estrelas são considerados de boa qualidade.

4.12 Registro na PROSPERO

Esta revisão foi registrada na Internacional Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO), sob o número: CRD42023397677 (Anexo 2).

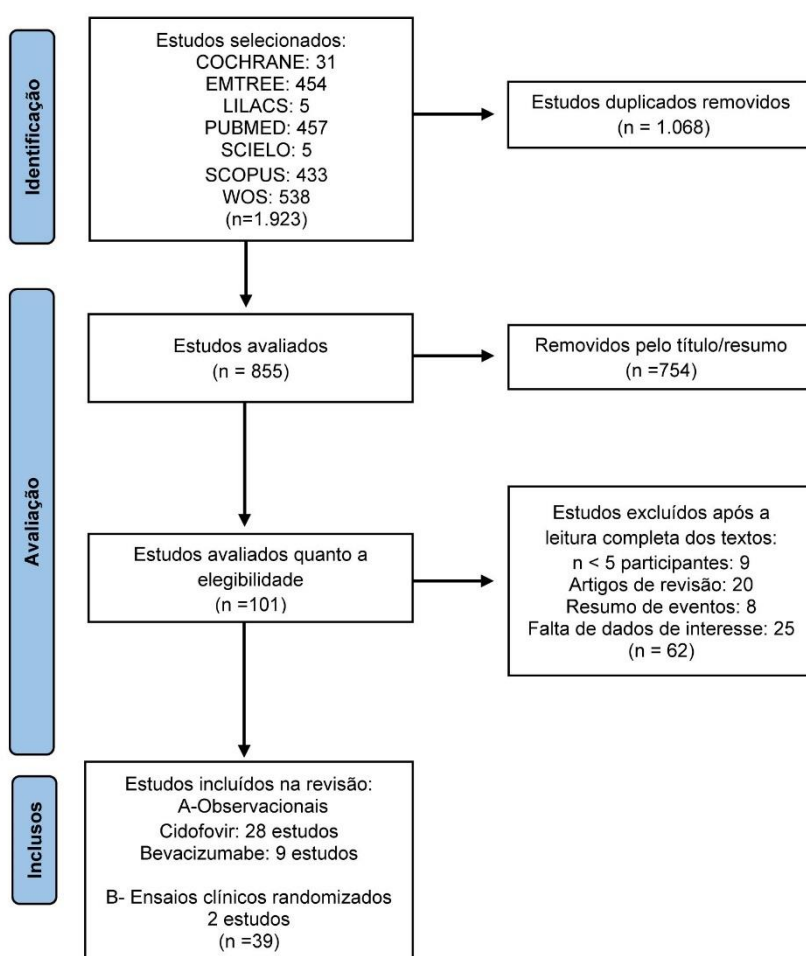
Resultados

5 RESULTADOS

As pesquisas feitas nas bases de dados eletrônicas foram realizadas inicialmente em 12/12/2023 e depois atualizada a última vez no dia 30/10/2024, totalizando 1.923 estudos, nas seguintes bases de dados: Cochrane (31), Emtree (454), LILACS (cinco), PubMed (457), Scielo via interface Web of Science (cinco), Scopus (433), Web of Science (538). Não foi identificado nenhum estudo adicional por outras fontes. Após a remoção de 1.068 estudos duplicados, restaram para avaliação o total de 855 estudos.

Dos 855 estudos selecionados para avaliação, 754 foram excluídos após análise do título ou do resumo, restando 101 estudos selecionados para leitura completa. Destes, 62 foram excluídos após a leitura do texto e 39 estudos foram incluídos na revisão (Figura 4).

Figura 4 - Fluxograma de elegibilidade dos artigos.



Fonte: Elaborado pelo autor

5.1 Estudos excluídos

Após a leitura completa dos estudos selecionados, 62 estudos foram excluídos (Apêndice 3). As principais causas da exclusão foram: série de casos com menos de cinco participantes (nove estudos); artigos de revisão (20 estudos); resumos de eventos científicos (oito estudos); estudos que não forneceram dados de interesse para esta revisão como desfechos incompatíveis, dados não avaliados nesta revisão (25 estudos).

5.2 Estudos incluídos

Foram incluídos 37 estudos observacionais, não comparativos, sendo 28 estudos que utilizaram o cidofovir e nove estudos que utilizaram o bevacizumabe, em pacientes portadores de PLR. Além desses estudos observacionais, foram incluídos dois ECRs, no mais recente (2022) os participantes foram aleatorizados em três grupos, cidofovir, bevacizumabe e placebo e no ensaio clínico randomizado (ECR) mais antigo (2008) os participantes foram randomizados em dois grupos, cidofovir e placebo.

Os 28 estudos observacionais que utilizaram o cidofovir foram: Ablanedo et al. (2012)²⁷, Akst et al. (2003)²⁸, Avelino et al. (2004)²⁹, Bielamowicz et al. (2002)³⁰, Bielecki et al. (2009)³¹, Boltezar et al. (2011)³², Co e Woo (2004)³³, Chhetri e Shapiro (2003)³⁴, Chung et al. (2006)³⁵, Dikkers (2006)³⁶, Enrique et al. (2006)³⁷, Grasso et al. (2014)³⁸, Graupp et al. (2013)³⁹, Lee e Rosen (2004)⁴⁰, Naiman et al. (2006 a)⁴¹, Naiman et al. (2006 b)⁴², Naiman et al. (2003)⁴³, Munoro et al. (2016)⁴⁴, Peyton Shirley e Wiatrak (2004)⁴⁵, Pontes et al. (2006)⁴⁶, Pontes et al. (2009)⁴⁷, Pransky et al. (2000)⁴⁸, Pransky et al. (2003)⁴⁹, Pudzuhn et al. (2007)⁵⁰, Snoek et al. (1998)¹⁷, Tanna et al. (2008)¹⁶, Tjon Pian Gi et al. (1998)⁵¹ e Wierzbicka et al. (2011)⁵².

Os nove estudos observacionais que utilizaram o bevacizumabe foram: Ballestas et al. (2023)⁵³, Best et al. (2017)¹⁸, Colette et al. (2023)⁵⁴, Evers et al. (2021)⁵⁵, Mohr et al. (2014)³, Tkaczuk et al. (2020)⁵⁶, Ruiz et al. (2022)⁵⁷, Sidell et al. (2014)⁵⁸ e Zeitels et al. (2011)⁵⁹.

Os estudos que utilizaram o cidofovir foram publicados entre 1998 e 2014. Dez deles foram realizados nos EUA, três no Brasil, três na Alemanha, três na França, dois na Polônia, dois na Bélgica, e um estudo foi feito no México, na Eslovênia, na

Holanda, na Áustria e no Japão. Dentre tais estudos, 13 foram séries de casos^{27,28,29,30,33,34,37,45,46,47,48,49,50}, 11 foram estudos de coorte retrospectivo^{16,17,31,32,36,38,39,41,42,43,44} e quatro estudos de coorte prospectiva^{35,40,51,52}. Ao todo foram avaliados 393 pacientes, 134 (34%) do sexo feminino e 229 (58%) do sexo masculino, sendo que três estudos – Peyton Shirley e Wiatrak (2004)⁴⁵ com dez pacientes, Pontes et al. (2006)⁴⁶ com 11 pacientes e Boltezar et al. (2011)³² com nove pacientes - não apresentaram essa informação no estudo. Com relação a idade no momento do tratamento, 120 (30%) pacientes apresentavam a forma juvenil e 231 (59%) a forma adulta. Em três artigos, Boltezar et al. (2011)³², Naiman et al. (2006 a)⁴¹ e Tjon Pian Gi et al. (1998)⁵¹, com um total de 42 (11%) pacientes, não foi possível fazer a distinção entre forma adulta ou juvenil da doença no momento do tratamento (Quadro 1).

Quadro 1- Avaliação dos estudos observacionais que utilizaram o cidofovir com relação ao país de publicação, desenho e período do estudo, sexo e idade dos participantes.

Autor (ano)	País	Desenho do estudo	Período do estudo	Sexo (F/M)	Idade
Ablanedo- Terrazas et al. ²⁷ (2012)	México	série de casos	5 a 8 meses	9 (3/6)	8 meses a 9 anos
Akst et al. ²⁸ (2003)	EUA	série de casos	01/06/2000 a 31/12/2001	11 (4/7)	2 a 13 anos média: 7,27
Avelino et al. ²⁹ (2004)	Brasil	série de casos	NI	5 (2/3)	3,3,5,6,9 anos média: 5,2
Bielamowicz et al. ³⁰ (2002)	EUA	série de casos	NI	13 (4/9)	18 a 85 média: 47,4
Bielecki et al. ³¹ (2009)	Polônia	coorte retrospectivo	02/2005 a 06/2007	10 (3/7)	1 a 18 anos < 12 anos: 5 > 12 anos: 5 média: 10,6
Boltezar et al. ³² (2011)	Eslovênia	coorte retrospectivo	NI	9 (NI)	5 meses a 53 anos
Co e Woo ³³ (2004)	EUA	série de casos	NI	5 (4/1)	30 a 43 anos média: 36
Chhetri e Shapiro ³⁴ (2003)	EUA	série de casos	NI	5 (2/3)	22 meses a 11 anos
Chung et al. ³⁵ (2006)	EUA	coorte prospectivo	01/06/2000 a 31/12/2001	11 (7/4)	2 a 13 anos
Dikkers ³⁶ (2006)	Holanda	coorte retrospectivo	NI	9 (3/6)	todos > 18 anos

Autor (ano)	País	Desenho do estudo	Período do estudo	Sexo (F/M)	Idade
Enrique et al. ³⁷ (2006)	Alemanha	série de casos	NI	9 (3/6)	27 a 50 anos média: 41
Grasso et al. ³⁸ (2014)	Alemanha	coorte retrospectivo	08/1999 a 12/2012	31 (6/25)	24 a 82 anos média: 46
Graupp et al. ³⁹ (2013)	Áustria	coorte retrospectivo	1999 a 2011	34 (12/22)	1 a 89 anos média 40,27 < 12 anos: 8 > 12 anos: 26
Lee e Rosen ⁴⁰ (2004)	EUA	coorte prospectivo	NI	16 (4/12)	9 a 68 anos média: 31,3 < 12 anos: 3 > 12 anos: 13
Naiman et al. ⁴¹ (2006 a)	França	coorte retrospectivo	11/1998 a 06/2005	16 (9/7)	0,5 a 34 anos média: 12
Naiman et al. ⁴² (2006 b)	França	coorte retrospectivo	1999-2004	19 (6/13)	22 a 52 anos média: 36
Naiman et al. ⁴³ (2003)	França	coorte retrospectivo	NI	26 (11/15)	5 a 56 anos média: 28 < 12 anos: 10 > 12 anos: 16
Munoro et al. ⁴⁴ (2016)	Japão	coorte retrospectivo	2007 a 2013	10 (2/8)	24 a 69 anos média: 44 mediana: 42,5
Peyton Shirley e Wiatrak ⁴⁵ (2004)	EUA	série de casos	1998-2004	11 (NI)	2,7 a 12,8 anos média: 5,2
Pontes et al. ⁴⁶ (2006)	Brasil	série de casos	NI	10 (NI)	27 a 59 anos média: 40
Pontes et al. ⁴⁷ (2009)	Brasil	série de casos	NI	14 (7/7)	1 a 10 anos média: 4,7
Pransky et al. ⁴⁸ (2000)	EUA	série de casos	NI	10 (2/8)	1 a 16 anos média: 5 anos < 12 anos: 9 > 12 anos: 1
Pransky et al. ⁴⁹ (2003)	EUA	série de casos	NI	11 (4/7)	8 meses a 8 anos média: 39 meses
Pudszuhn et al. ⁵⁰ (2007)	Alemanha	série de casos	10/2001 a 08/2004	10 (5/5)	2,5 a 74 anos média: 45 anos <12 anos: 2 >12 anos: 8
Snoek et al. ¹⁷ (1998)	Bélgica	coorte retrospectivo	07/1994 a 03/1997	17 (7/10)	11 a 77 anos média: 44 < 12 anos: 1 > 12 anos: 16
Tanna et al. ¹⁶ (2008)	EUA	coorte retrospectivo	1997 a 2006	13 (4/9)	18 a 85 anos média: 48
Tjon Pian Gi et al. ⁵¹ (1998)	Bélgica	coorte prospectivo	3 a 17 meses	17 (7/10)	11 a 77 anos média: 44
Wierzbicka et al. ⁵² (2011)	Polônia	coorte prospectivo	01/2009 a 01/2011	32 (13/19)	6 a 80 anos média: 33 <13 anos: 5 >13 anos: 27

Fonte: Elaborado pelo autor

F: feminino; M: masculino; EUA: Estados Unidos da América; NI: não informado.

Os nove estudos observacionais que utilizaram o bevacizumabe foram publicados entre 2011 e 2023, com seis estudos realizados nos EUA, dois na Alemanha e um na Bélgica. Destes estudos, cinco foram séries de casos^{8,18,54,55,56}, três foram estudos de coorte retrospectivo^{53,57,58} e um de coorte prospectiva⁵⁹. Ao todo foram avaliados 95 pacientes, 58 (61%) do sexo masculino e 37 (39%) do sexo feminino. Com relação a idade no momento do tratamento, 20 (21%) pacientes apresentavam a forma juvenil e 75 (79%) pacientes a forma adulta (Quadro 2).

Quadro 2 - Avaliação dos estudos observacionais que utilizaram o bevacizumabe com relação ao país de publicação, desenho e período do estudo, sexo e idade dos participantes.

Autor (ano)	País	Período do estudo	Desenho do estudo	Sexo (F/M)	Idade
Ballestas et al. ⁵³ (2023)	EUA	NI	coorte retrospectivo	23 (10/13)	média: 47,3 todos > 12 anos
Best et al. ¹⁸ (2017)	EUA	NI	série de casos	8 (4/4)	10 a 86 anos < 12 anos: 3 > 12 anos: 5
Colette et al. ⁵⁴ (2023)	Bélgica	NI	série de casos	5 (1/4)	média: 38,6 todos > 12 anos
Evers et al. ⁵⁵ (2021)	Alemanha	NI	série de casos	5 (1/4)	4 adultos (média: 52 anos) 1 criança (8 anos)
Mohr et al. ³ (2014)	Alemanha	04/2011 a 05/2012	série de casos	5 (2/3)	8 a 56 anos média: 43
Tkaczuk et al. ⁵⁶ (2020)	EUA	24 meses	série de casos	14 (9/5)	20 a 73 média: 44,6
Ruiz et al. ⁵⁷ (2022)	EUA	NI	coorte retrospectivo	7 (2/5)	média: 10,7 todos < 12 anos
Sidell et al. ⁵⁸ (2014)	EUA	01/2011 a 03/2013	coorte retrospectivo	8 (5/3)	0,4 a 21 anos média: 8 anos < 12 anos: 7 > 12 anos: 1
Zeitels et al. ⁵⁹ (2011)	EUA	NI	coorte prospectivo	20 (3/17)	18 a 60 anos

Fonte: Elaborado pelo autor

F: feminino; M: masculino; EUA: Estados Unidos da América; NI: não informado.

Dos 28 estudos observacionais que utilizaram o cidofovir, todos administraram a droga intralesional, com dose inicial e tempo de seguimento bem variáveis. Com relação as complicações, seis estudos não avaliaram, 12 não observaram complicações e 10 estudos relataram em 25 pacientes: bradicardia, alterações renais e hepáticas, displasia leve/moderada, neutropenia, cicatrizes em pregas vocais, osteoporose infantil, rash cutâneo, cefaléia, precordialgia e malignização (Quadro 3).

Quadro 3 - Avaliação dos estudos observacionais que utilizaram o cidofovir com relação a via de administração, dose inicial, tempo de seguimento, presença de complicações e resposta à medicação.

Autor (ano)	Via de administração	Dose inicial	Tempo de seguimento	Complicações	RC/RP/SR
Ablanedo-Terrazas et al. ²⁷ (2012)	intralesional	5mg/ml	média: 27 meses	2- displasia leve/moderada	RC: 3 RP: 6
Akst et al. ²⁸ (2003)	intralesional	5mg/ml	média: 9,3 meses	1-bradicardia	RC: 6 RP: 5
Avelino et al. ²⁹ (2004)	intralesional	7,5 mg/ml máx: 3 ml	12 a 16 meses	NI	RC: 5
Bielamowicz et al. ³⁰ (2002)	intralesional	4,17 mg	1 a 3 anos	0	RC:13
Bielecki et al. ³¹ (2009)	intralesional	5 a 10mg/ml 1-5mg/kg com volume máx: 0,5ml	6 meses	0	RC: 7 RP: 3
Boltezar et al. ³² (2011)	intralesional	1mg/ml e 5 mg/ml	2 a 7 anos	NI	RC: 1 RP: 2 SR: 6
Co e Woo ³³ (2004)	intralesional	7,5 mg/ml	2 a 10 meses	NI	RP: 5
Chhetri e Shapiro ³⁴ (2003)	intralesional	5mg/ml 1mg/kg	31 a 123 semanas média: 66 semanas	NI	RC: 2 RP: 3
Chung et al. ³⁵ (2006)	intralesional	5mg/ml	10 a 45 meses média: 30,2	2 -alterações função renal e hepática	RC: 5 RP: 2 SR: 4
Dikkers ³⁶ (2006)	intralesional	2,5 mg/ml máx:5ml	5 anos	NI	RC: 7 RP: 2
Enrique et al. ³⁷ (2006)	intralesional	2,5 mg/ml	NI	0	RC: 7 RP: 2
Grasso et al. ³⁸ (2014)	intralesional	7,5 mg/ml 0,1 a 10 ml	1 a 86 meses média: 25,7	6 -displasia	RC: 26 RP: 5

Autor (ano)	Via de administração	Dose inicial	Tempo de seguimento	Complicações	RC/RP/SR
Graupp et al. ³⁹ (2013)	intralesional	7,5 mg/ml média 34,7 mg	1 a 8 anos	1 - Neutropenia	RC: 27 RP: 6 perda FU: 1
Lee e Rosen ⁴⁰ (2004)	intralesional	5 mg/ml	11 a 48 meses média: 26,4	3 - cicatrizes em PPVV 1 osteoporose infantil 1 "rede" supraglótica	RC:10 RP: 2 SR: 1 perda FU:3
Naiman et al. ⁴¹ (2006 a)	intralesional	5mg/ml	6 a 57 meses média: 24	0	RC: 17 RP: 2
Naiman et al. ⁴² (2006 b)	intralesional	5mg/ml	12 a 76 meses média: 33,6	0	RC: 12 RP: 4
Naiman et al. ⁴³ (2003)	intralesional	5mg/ml	6 a 57 meses média: 24 meses	0	RC:17 RP:2
Munoro et al. ⁴⁴ (2016)	intralesional	7,5mg/ml	5 anos	1 - carcinoma de céls escamosas	RC: 1 RP: 9
Peyton Shirley e Wiatrak ⁴⁵ (2004)	intralesional	5mg/ml	média: 2,5 anos	0	RC: 3 RP: 2 SR: 6
Pontes et al. ⁴⁶ (2006)	intralesional	8mg (diluição 6mg/ml)	6 a 24 meses	0	RP: 9 SR:1
Pontes et al. ⁴⁷ (2009)	intralesional	7,5mg/ml (22.5mg)	1,5 a 3,9 anos média: 2,9	0	RC: 4 RP: 10
Pransky et al. ⁴⁸ (2000)	intralesional	5mg/ml (2 a 4ml)	18 a 22 meses	NI	RC: 5 RP: 4 SR: 1
Pransky et al. ⁴⁹ (2003)	intralesional	2,5mg/ml (2 a 4ml)	média: 51 meses (pacientes com RP)	0	RC: 5 RP: 5
Pudszuhn et al. ⁵⁰ (2007)	intralesional	5mg/ml (30,9mg M e 36,7mg F)	9 a 30 meses média: 19 meses	0	RC: 6 (5 adultos 1 juvenil) RP: 2 (juvenis) Perda FU: 2
Snoek et al. ¹⁷ (1998)	intralesional	2,5mg/ml	2 a 27 meses	2:-rash cutâneo 1- cefaleia 1-precordialgia	RC: 9 RP: 8 SR: 1
Tanna et al. ¹⁶ (2008)	intralesional	2,5mg/ml	10 anos	0	RC: 6 RP: 7
Tjon Pian Gi et al. ⁵¹ (1998)	intralesional	2,5mg/ml (4 a 8ml)	NI	rash cutâneo	RC: 14
Wierzbicka et al. ⁵² (2011)	intralesional	5mg/ml média: 3ml	2 a 21 meses	3 -alterações hepáticas leves	RC: 18 RP: 13 SR: 1

Fonte: Elaborado pelo autor

NI: não informado; PPVV: pregas vocais; RP: resposta parcial; RC: resposta completa; SR: sem resposta; FU: *follow up*.

Dos nove estudos observacionais que utilizaram o bevacizumabe, apenas um trabalho administrou a droga intralesional, em todos os outros o uso foi sistêmico. A dose inicial e o tempo de seguimento foram variáveis entre os trabalhos. Com relação às complicações, um estudo não avaliou, dois não observaram complicações e 6 estudos relatam: cefaleia, náuseas, epistaxe, trombocitopenia, proteinúria, hemoptise, hipertensão, neutropenia e elevação de creatinina (Quadro 4)

Quadro 4 - Avaliação dos estudos observacionais que utilizaram o bevacizumabe com relação a via de administração, dose inicial, tempo de seguimento, presença de complicações e resposta à medicação.

Autor (ano)	Via de administração	Dose inicial	Tempo de seguimento	Complicações	RC/RP/SR
Ballestas et al. ⁵³ (2023)	sistêmica	5 a 10 mg/kg	média: 852,43 dias	4 - cefaleia 2 - náuseas 2- epistaxe trombocitopenia, proteinúria e hemoptise	RP: 17 SR: 6 (2 pioraram)
Best et al. ¹⁸ (2017)	sistêmica	5 a 10 mg/kg	até 12 meses	1- hemoptise 1 - proteinúria	RC: 1 RP: 7
Colette et al. ⁵⁴ (2023)	sistêmica	10 mg/kg	NI	Proteinúria Hipertensão Neutropenia	RC: 4 RP: 1 (após 8m 3 com RC recidivaram)
Evers et al. ⁵⁵ (2021)	sistêmica	10 a 15 mg/kg	média: 95,5 meses	1- proteinúria e hipertensão	RP: 4 SR: 1
Mohr et al. ³ (2014)	sistêmica	5 a 15 mg/kg	12 meses	1-HAS leve	RP: 5
Tkaczuk et al. ⁵⁶ (2020)	sistêmica	10 a 15 mg/kg	274 (131-492) dias	43% - HAS 21% -cefaleia 14%- creatinina elevada 14%- epistaxe	RC: 9 RP: 1 Perda de FU: 4
Ruiz et al. ⁵⁷ (2022)	sistêmica	10 mg/kg	6 anos (retrospectivo)	NI	RC: 3 RP: 1 SR: 3
Sidell et al. ⁵⁸ (2014)	sistêmica	25mg/ml média: 14,25 mg/paciente	NI	0	RC: 2 RP: 5 SR: 1
Zeitels et al. ⁵⁹ (2011)	intralesional	7,5 a 12,5 mg	6 meses	0	RC: 3 RP: 16 SR: 1

Fonte: Elaborado pelo autor

NI: não informado; RP: resposta parcial; RC: resposta completa; SR: sem resposta; FU: *follow up*.

Foram encontrados dois ECRs, o mais recente foi publicado no México por Ablanedo-Terrazas et al. (2022)⁶⁰ e incluiu 16 pacientes, sendo cinco crianças e 11 adultos, que foram randomizados em três grupos. No período de março de 2015 a fevereiro de 2016, quatro pacientes foram selecionados para receber o cidofovir (uma criança e três adultos), seis pacientes para receber o bevacizumabe (duas crianças e quatro adultos) e seis pacientes para receber placebo (duas crianças e quatro adultos). Um adulto no grupo cidofovir, um adulto no grupo bevacizumabe e uma criança no grupo placebo foram excluídos da análise pois não completaram o tratamento (Quadro 5).

O outro ECR foi publicado por McMurray et al. (2008)⁶¹ nos Estados Unidos e incluiu 19 pacientes, que foram randomizados em dois grupos. Dez pacientes (duas crianças e oito adultos) foram selecionados para receber o cidofovir e nove pacientes (três crianças e seis adultos) foram incluídos no grupo placebo (Quadro 5).

Quadro 5 - Avaliação dos dois ECRs com relação ao país de publicação, desenho e período do estudo, sexo e idade dos participantes.

Autor (ano)	País	Desenho do estudo	Período do estudo	Sexo (F/M)	Idade
Ablanedo-Terrazas ⁶⁰ (2022)	México	ECR	03/2015 a 02/2016	Cidofovir: 3 (1/2) Bevacizumabe: 5 (0/5) Placebo: 5 (4/1)	Cidofovir: 1 a 39 anos (média: 19) Bevacizumabe: 3 a 43 anos (média: 22) Placebo: 5 a 60 anos (média: 39,4)
McMurray et al. ⁶¹ (2008)	Estados Unidos	ECR	NI	Cidofovir: 10 (2/8) Placebo: 9 (1/8)	Cidofovir: 6 a 58 anos (média: 33) Placebo: 9 a 41 anos (média: 29)

Fonte: Elaborado pelo autor

F: feminino; M: masculino; ECR: ensaio clínico randomizado; NI: não informado.

No ECR de Ablanedo-Terrazas et al.(2022)⁶⁰ as duas drogas e o placebo foram administrados por via intralesional. A dose utilizada do cidofovir não ultrapassou 5 mg/kg, a do bevacizumabe 50 mg/kg. No ECR de McMurray et al. (2008)⁶¹ o cidofovir e o placebo também foram administrados por via intralesional, a concentração do

cidofovir variou de 0,3 mg/ml para as crianças e 0,75 mg/ml para os adultos e na metade do estudo foi aumentado para 5 mg/ml, sendo que o volume injetado variou de 0,5 a 3 ml. Em ambos os ECRs, foram utilizados como placebo uma solução salina 0,9%, o tempo de seguimento foi de 12 meses e não foram relatados efeitos adversos com o uso das medicações.

Quadro 6 - Avaliação dos ECRs com relação a via de administração, dose inicial, tempo de seguimento, presença de complicações e resposta à medicação.

Autor (ano)	Via de administração	Dose inicial	Tempo de seguimento	Complicações	RC/RP/SR
Ablanedo-Terrazas ⁶⁰ (2022)	intralesional	Cidofovir: 5 mg/kg Bevacizumabe: 50 mg/kg	12 meses	0	NI
McMurray et al. ⁶¹ (2008)	intralesional	Cidofovir: 0,5 a 3 ml (concentração variou de 0,3 a 5 mg/ml)	12 meses	0	NI

Fonte: Elaborado pelo autor

NI: não informado; RP: resposta parcial; RC: resposta completa; SR: sem resposta.

Os ECRs não avaliaram os desfechos primários e para a análise dos desfechos secundários não foi incluído o grupo do cidofovir do estudo de Ablanedo-Terrazas et al.(2022)⁶⁰ pois foram randomizados somente quatro pacientes nesse grupo.

5.3 Efeitos da intervenção

I - Resposta completa: Dos 393 pacientes que utilizaram o cidofovir, 242 apresentaram resposta completa (59%, IC 49- 69%, I^2 :77%) (Figura 5). Dos 95 pacientes que utilizaram o bevacizumabe, 23 apresentaram resposta completa (26%, IC 10- 47%, I^2 : 79%) (Figura 6). Como os intervalos de confiança não se sobrepõem, houve uma diferença estatística entre as intervenções (Figura 7), com o cidofovir se mostrando superior ao bevacizumabe.

Figura 5 - Gráfico de floresta dos estudos que apresentaram resposta completa com a utilização do cidofovir.

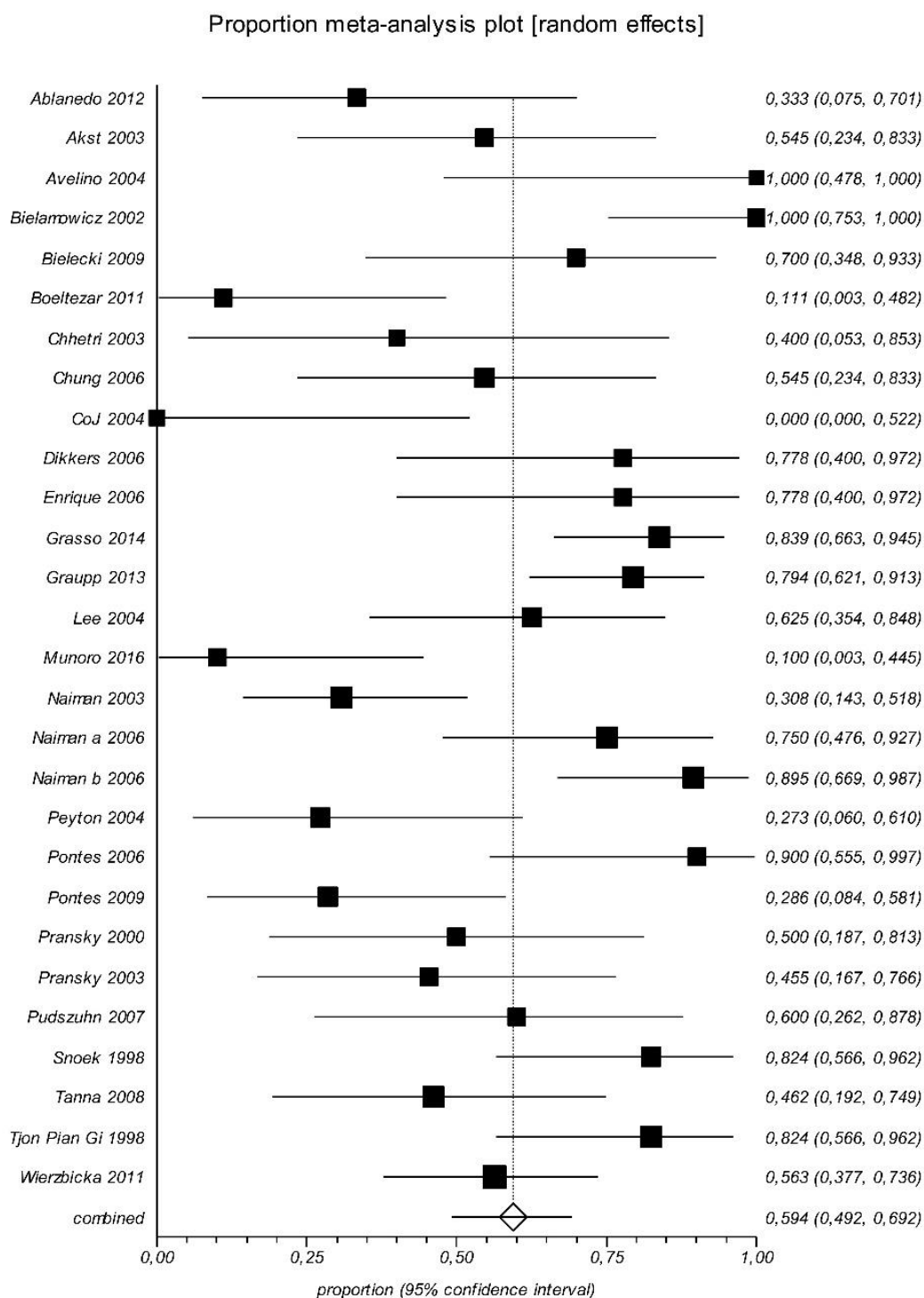


Figura 6 - Gráfico de floresta dos estudos que apresentaram resposta completa com a utilização do bevacizumabe.

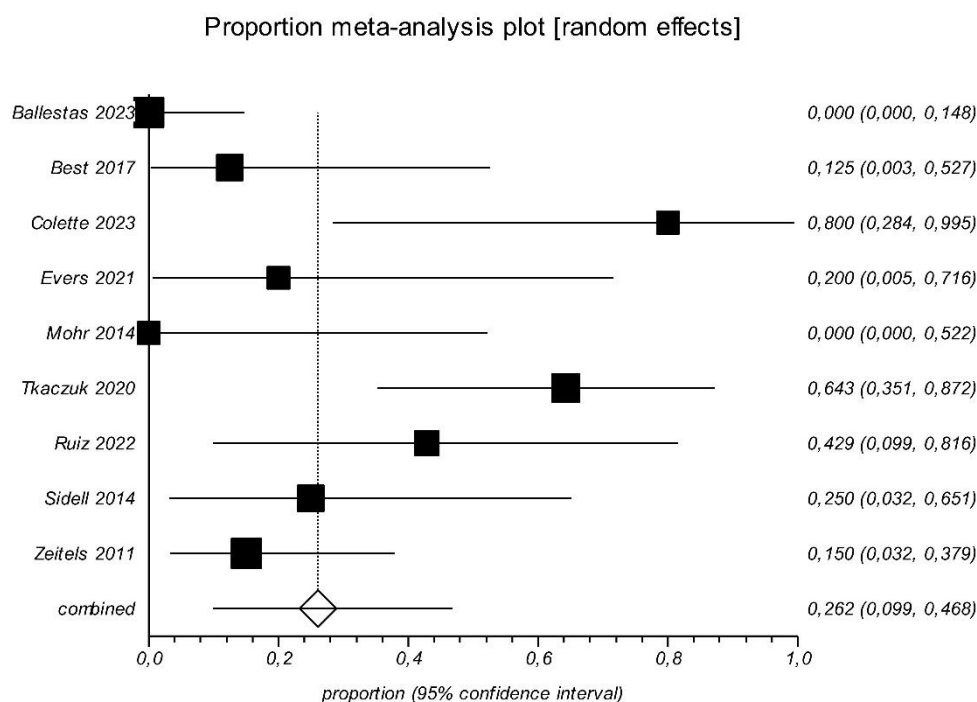
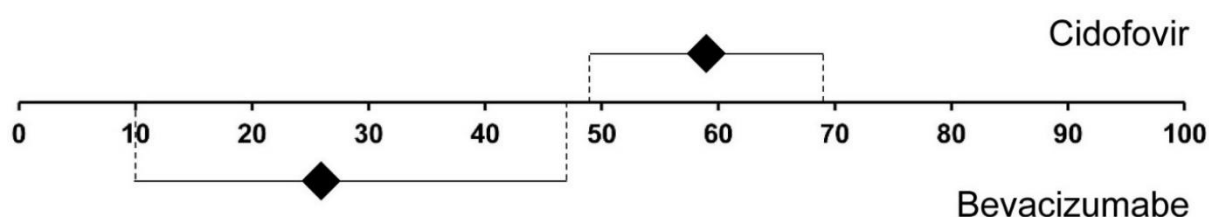


Figura 7 - Comparação dos intervalos de confiança resultante das metanálises dos estudos que utilizaram o cidofovir e o bevacizumabe com relação à resposta completa. Foi observada diferença estatística entre as intervenções.



II- Resposta parcial: Dos 393 pacientes que utilizaram o cidofovir, 130 pacientes apresentaram resposta parcial (34%, IC 25 - 45%, I^2 : 80%) (Figura 8). Dos 95 pacientes que utilizaram o bevacizumabe, 57 apresentaram resposta parcial (59%, IC 36- 80%, I^2 : 81%) (Figura 9). Como os intervalos de confiança se sobrepõem, não houve uma diferença estatística entre as intervenções (Figura 10).

Figura 8 - Gráfico de floresta dos estudos que apresentaram resposta parcial com a utilização do cidofovir.

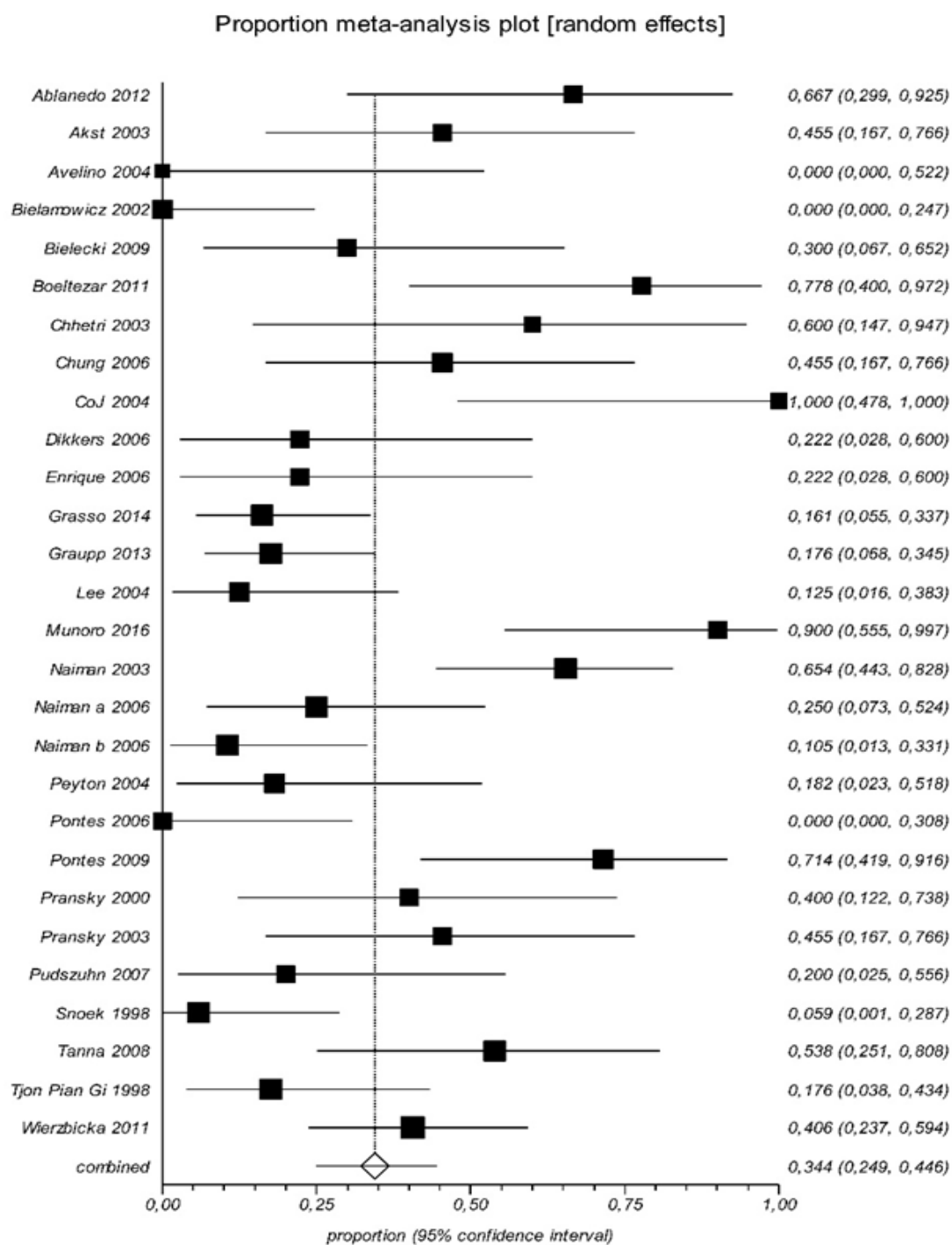


Figura 9 - Gráfico de floresta dos estudos que apresentaram resposta parcial com a utilização do bevacizumabe.

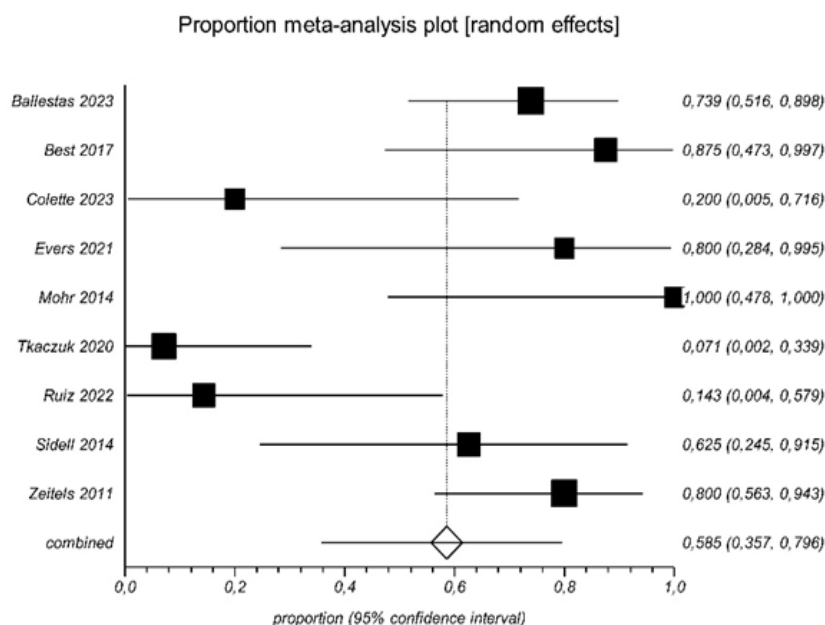
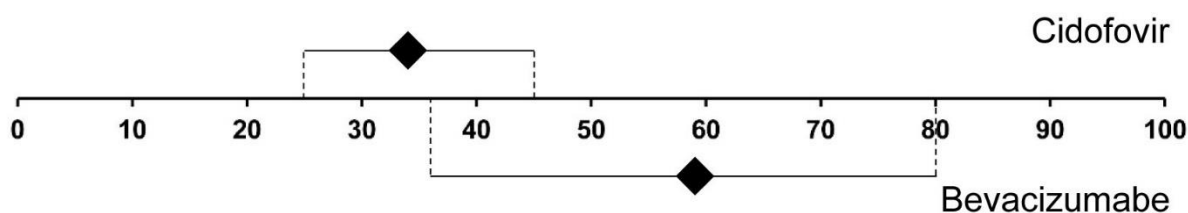


Figura 10 - Comparação dos intervalos de confiança resultante das metanálises dos estudos que utilizaram o cidofovir e o bevacizumabe com relação à resposta parcial. Não foi observada diferença estatística entre as intervenções.



III- Diferença no número de cirurgias pré e pós uso das medicações: Dos 29 trabalhos que utilizaram o cidofovir, apenas cinco deles^{27,28,33,48,52} informaram dados sobre o número de cirurgias pré e pós o uso da medicação, 14 deles informaram apenas sobre o número de cirurgias antes do uso da medicação e um deles, o ECR de McMurray et al. (2008)⁶¹ informou apenas a média de procedimentos durante o estudo (Quadro 7). Nos cinco estudos foi observada uma diminuição no número de procedimentos: no estudo de Ablanado-Terrazas et al. (2012)²⁷ a média de procedimentos por paciente caiu de 6,73 para 2,86 procedimentos por ano; nos estudos de Akst et al. (2003)²⁸ e Wierzbicka et al. (2011)⁵² os autores citam que houve

uma redução significativa após o uso do cidofovir, mas não informaram de quanto foi tal redução; no estudo de Co e Woo (2004)³³ caiu de dois a quatro procedimentos por paciente para nenhum procedimento; e no estudo de Pransky et al. (2000)⁴⁸ caiu de 19 para 3,8 o número de procedimentos por paciente.

Quadro 7 - Número de cirurgias pré e pós o uso do cidofovir.

Autor (ano)	Número de cx prévia	Número de cx pós
Ablanedo- Terrazas et al. ²⁷ (2012)	média: 6,73/ano	média: 2,86/ano
Akst et al. ²⁸ (2003)	0 a 41	redução significativa
Bielamowicz et al. ³⁰ (2002)	1 a 65 média:17,4	NI
Bielecki et al. ³¹ (2009)	0 a 21 média:6,8	NI
Boltezar et al. ³² (2011)	2 a 43	NI
Co e Woo ³³ (2004)	2 a 4	0
Chung et al. ³⁵ (2006)	0 a 41 média:13,6	NI
Enrique et al. ³⁷ (2006)	média:23,5	NI
Grasso et al. ³⁸ (2014)	1 a 9 média:2,6	NI
Lee e Rosen ⁴⁰ (2004)	1 a 74	NI
McMurray et al. ⁶¹ (2008)	NI	média: 2,9
Naiman et al. ⁴¹ (2006 a)	1 a 44 média:9	NI
Naiman et al. ⁴² (2006 b)	média:1,9	NI
Naiman et al. ⁴³ (2003)	média:17,4 (grupo < 13 anos)	NI
Peyton Shirley e Wiatrak ⁴⁵ (2004)	5 a 36	NI
Pontes et al. ⁴⁷ (2009)	2 a 11 média:4	NI
Pransky et al. ⁴⁸ (2000)	19	3,8
Pransky et al. ⁴⁹ (2003)	média: 17,6	NI
Tanna et al. ¹⁶ (2008)	média: 16,25	NI
Wierzbicka et al. ⁵² (2011)	1 a 100 média: 12	redução significativa

Fonte: Elaborado pelo autor
cx: cirurgia; NI: não informado

Dos dez trabalhos que utilizaram o bevacizumabe, seis deles^{8,53,54,55,56,60} apresentaram informações sobre o número de cirurgias pré e pós o uso da medicação (Quadro 8). Em todos eles foi observada uma diminuição no número de procedimentos após o uso da medicação: no ECR de Ablanedo-Terrazas et al. (2022)⁶⁰, a mediana de cirurgia caiu de uma cirurgia por ano para nenhuma; nos estudos de Ballestas et al. (2023)⁵³ e Traczuk et al. (2020)⁵⁶ a média de procedimentos por paciente caiu de 3,08 para 0,52 e de 4,5 para 0,64, respectivamente; no estudo de Colette et al. (2023)⁵⁴ caiu de dois a 163 procedimentos por pacientes para nenhum; no estudo de Evers et al. (2021)⁵⁵ caiu de dois a 84 procedimentos por paciente para um a 13; e no estudo de Mohr et al. (2014)³ apenas um dos cinco pacientes necessitou do procedimento após a cirurgia, sendo que antes do uso da medicação os pacientes precisaram de três a 30 procedimentos.

Quadro 8 - Número de cirurgias pré e pós o uso do bevacizumabe.

Autor (ano)	Número de cx prévia	Número de cx pós
Ablanedo- Terrazas et al. ⁶⁰ (2022)	mediana: 1	mediana: 0
Ballestas et al. ⁵³ (2023)	3,08 ± 2,48	0,52 ± 1,12
Colette et al. ⁵⁴ (2023)	2 a 163	0
Evers et al. ⁵⁵ (2021)	2 a 84	1 a 13
Mohr et al. ³ (2014)	3 a 30	1 paciente necessitou
Tkaczuk et al. ⁵⁶ (2020)	2 a 11 média:4,5	média: 0,64

Fonte: Elaborada pelo autor
cx: cirurgia

IV- Alteração na escala de Derkey pré e pós o uso das medicações: Dos 29 estudos que utilizaram o cidofovir, onze deles^{28,31,34,40,41,44,45,48,49,50,61} avaliaram a escala de Derkey pré e pós o uso da medicação. Em apenas um desses estudos⁴⁵

não foi observada uma melhora em seis dos 11 pacientes que utilizaram a medicação; em todos os outros dez estudos os autores relataram uma redução na pontuação da escala (Quadro 9).

Quadro 9- Alteração na escala de Derkay pré e pós uso do cidofovir.

Autor (ano)	Derkay pré	Derkay pós
Akst et al. ²⁸ (2003)	média: 13,7 ± 6,0	média: 2,1 ± 3,4
Bielecki et al. ³¹ (2009)	9 a 29 média: 17,7	0 a 5 média: 1,1
Chhetri et al. ³⁴ (2003)	9,2	1,6
Lee e Rosen ⁴⁰ (2004)	8 a 15 média: 13,4	0 a 2 média: 0,2
McMurray et al. ⁶¹ (2008)	média: 13,2	média: 2,7
Naiman et al. ⁴¹ (2006 a)	média: 10,4 (juvenil)	média: 2,5 (juvenil)
Munoro et al. ⁴⁴ (2016)	média: 9,6	média: 3,0
Peyton Shirley e Wiatrak ⁴⁵ (2004)	2 a 36	3 pacientes: 0 2: diminuição 6: iguais ao pré
Pransky et al. ⁴⁸ (2000)	19,8	2,6
Pransky et al. ⁴⁹ (2003)	média: 20 (dos 5 que não tiveram RC)	média: 5
Pudszuhn et al. ⁵⁰ (2007)	4 pacientes: 15,7	4 pacientes: 4,75

Fonte: Elaborada pelo autor
RC: resposta completa

Dos dez estudos que utilizaram o bevacizumabe, três deles^{54,58,60} avaliaram a escala de Derkay pré e pós o uso, e todos apresentaram uma redução importante no score, no estudo de Colette et al. (2023)⁵⁴ a média reduziu de 10,22 para 1,16, no estudo de Sidell et al. (2014)⁵⁸ a média reduziu de 11,5 para seis e no ECR de

Ablanedo-Terrazas et al. (2022)⁶⁰ a mediana reduziu de nove para um e meio. (Quadro 10).

Quadro 10 - Alteração na escala de Derkay pré e pós uso do bevacizumabe.

Autor (ano)	Derkay pré	Derkay pós
Ablanedo- Terrazas et al. ⁶⁰ (2022)	mediana: 9	mediana: 1,5
Colette et al. ⁵⁴ (2023)	média: 10,22	média: 1,16
Sidell et al. ⁵⁸ (2014)	3 a 23 média: 11,5	0 a 12 média: 6

Fonte: Elaborada pelo autor

5.4 Risco de viés nos estudos observacionais incluídos

A avaliação crítica geral dos riscos de vieses foi baseada nos sete domínios fornecidos pela ferramenta Robins-I. Os domínios avaliados foram:

Confundimento: todos os estudos apresentaram potenciais confundidores, pois foram incluídos pacientes com a doença em diversos graus de gravidade, com tempo variável entre o diagnóstico da doença e a intervenção e com a intervenção utilizada relacionada ao período do estudo (o cidofovir é uma medicação mais antiga que o bevacizumabe). Além disso, as características inerentes aos participantes como idade, sexo e comorbidades, foram muito variáveis, fazendo com que este domínio fosse considerado crítico.

Seleção dos participantes: em todos os estudos foi realizada somente uma das intervenções, não havendo escolha aleatória do tratamento e, portanto, este domínio foi considerado crítico.

Classificação da intervenção: com relação à definição da intervenção, os estudos utilizaram diversas doses iniciais e de manutenção, com tempo variável de administração entre uma e outra e, portanto, houve grave risco de viés para este domínio.

Desvios da intervenção pretendida: todos os indivíduos receberam a intervenção que lhes foi inicialmente atribuída e, portanto, houve um baixo risco de viés para este domínio.

Dados faltantes: houve perda de seguimento de pacientes em alguns dos estudos incluídos levando a perda de dados, fazendo com que este domínio fosse considerado crítico.

Avaliação dos desfechos: nos trabalhos incluídos foram utilizadas formas diferentes de avaliação da intervenção. Os estudos usaram questionários para avaliação da voz, o relato do paciente com relação a melhora ou piora dos sintomas e a opinião do médico que realizou o exame laringoscópico (observador dependente) e, portanto, o risco de viés foi considerado crítico para este domínio.

Relato seletivo de desfecho: não foi notada seletividade para nenhum dos desfechos, sendo, portanto, considerado baixo o risco de viés para este domínio.

Como houve risco crítico de viés em mais três domínios, os estudos incluídos foram considerados com viés crítico.

Discussão

6 DISCUSSÃO

6.1 Resumo dos principais resultados

Nesta revisão, o cidofovir apresentou uma taxa de resposta completa superior ao bevacizumabe. Contudo, esses achados podem mudar com o tempo, pois o número de estudos que avaliam o bevacizumabe ainda é pequeno, e isso limita a representatividade de seus resultados. Em contrapartida, a taxa de resposta parcial não apresentou diferenças significativas entre as duas drogas, sugerindo que ambas podem ser eficazes em reduzir o volume das lesões, mesmo que não levem à resolução completa da doença.

Com relação a diferença no número de cirurgias e alteração da escala de Derkey pré e pós o uso das medicações, poucos estudos informaram esses dados. Com relação ao número de cirurgias, tanto nos artigos que utilizaram o cidofovir quanto naqueles que utilizaram o bevacizumabe, houve uma redução no número de procedimentos. Na avaliação da escala de Derkey, todos os três estudos que utilizaram o bevacizumabe e, dez dos onze estudos que utilizaram o cidofovir mostraram redução da pontuação na média do score. Porém, os momentos de avaliação e o tempo de seguimento foram muito variáveis entre os estudos.

Os achados sugerem que o cidofovir é uma opção superior ao bevacizumabe no tratamento adjuvante da PLR. Porém o bevacizumabe pode ser uma alternativa viável, especialmente em pacientes que não respondem ao cidofovir ou que apresentam contraindicação ao seu uso.

6.2 Aplicabilidade da evidência

Os achados desta revisão têm implicações práticas no manejo da PLR, mas a escolha do tratamento deve levar em conta fatores como via de administração, infraestrutura necessária, custo, perfil de segurança e características individuais daqueles acometidos por esta doença.

A via de administração é um fator importante na escolha terapêutica. Todos os 28 estudos observacionais e os dois ECRs selecionados que avaliaram o cidofovir o utilizaram de forma intralesional. Embora essa via permita altas concentrações locais do medicamento, ela requer suporte hospitalar, como centro cirúrgico e

anestesia geral, podendo, assim, aumentar o desconforto do paciente e o risco de complicações, como formação de tecido cicatricial e estenose subglótica⁶². Por outro lado, dos dez estudos que avaliaram o bevacizumabe (nove observacionais e um ECR), oito o utilizaram de forma sistêmica e dois de forma intralesional. No trabalho de Zeitels et al. (2011)⁵⁹ com 20 pacientes adultos com PLR, eles fizeram uso intralesional de bevacizumabe em uma das pregas vocais e na outra aplicaram solução salina (optaram pelo uso da medicação na prega vocal com maior volume de lesões) após a remoção cirúrgica das lesões bilateralmente com laser de KTP. Esta evidenciou-se uma boa resposta ao tratamento com bevacizumabe intralesional (três pacientes não necessitaram de nova abordagem na prega vocal com bevacizumabe e 16 apresentaram lesões em menor volume quando comparadas a prega vocal que recebeu solução salina). Contudo, a administração sistêmica do bevacizumabe é menos invasiva, permite maior alcance da medicação - principalmente em lesões de difícil acesso cirúrgico - e reduz a necessidade de suporte hospitalar, o que favorece maior conforto ao paciente⁶³, sendo, assim, mais amplamente utilizada como via de administração.

O custo das medicações também deve ser considerado. No Brasil, o bevacizumabe tem um custo elevado, em torno de R\$ 2.250,00 por frasco com 100 mg, e doses sistêmicas podem exigir a utilização de múltiplos frascos, principalmente em adultos. Já o cidofovir, embora não seja amplamente comercializado no Brasil, custa entre US\$ 750 e US\$ 1,000 por frasco de 375 mg nos EUA, e cada frasco possibilita várias aplicações intralesionais. Entretanto, o custo total do tratamento com cidofovir pode aumentar devido à necessidade de procedimentos hospitalares que utilizam centro cirúrgico, anestesia e internação hospitalar⁶⁴.

6.3 Qualidade da evidência

Com relação a avaliação da qualidade de evidência dos estudos observacionais incluídos pela escala de Newcastle-Ottawa (Tabela 1), observou-se que a qualidade metodológica foi variável, com pontuações totais entre 4 e 5 pontos para a maioria dos estudos. A seleção dos participantes obteve pontuações moderadas, enquanto a comparabilidade entre os grupos foi inexistente na maioria das publicações. Além disso, o domínio de desfecho apresentou pontuações reduzidas, refletindo a heterogeneidade nos critérios de avaliação dos resultados.

Tabela 1- Avaliação da qualidade de evidência dos estudos observacionais incluídos pela escala de Newcastle-Ottawa.

Estudo	Seleção	Comparação	Desfecho	Pontuação total
Ablanedo- Terrazas (2012)	+++		++	5
Akst (2003)	+++		++	5
Avelino (2004)	+++		++	5
Ballestas (2023)	+++		++	5
Best (2017)	+++		++	5
Bielamowicz (2002)	+++		++	5
Bielecki (2009)	+++		+	4
Boltezar (2011)	+++		++	5
Chhetri (2003)	+++		++	5
Chung (2006)	+++		++	5
Co (2004)	+++		++	5
Colette (2023)	+++		++	5
Dikkers (2006)	+++		+	4
Enrique (2006)	++		+	3
Evers (2021)	+++		++	5
Grasso (2014)	++		+	3
Graupp (2013)	++		++	4
Lee (2004)	+++		++	5
Mohr (2014)	+++		++	5
Munoro (2016)	+++		++	5
Naiman (2003)	+++		++	5
Naiman a (2006)	+++		++	5
Naiman b (2006)	+++		++	5
Peyton (2004)	+++		++	5
Pontes (2006)	+++		++	5
Pontes (2009)	+++		++	5
Pransky (2000)	+++		++	5
Pransky (2003)	+++		++	5
Pudszuhn (2007)	+++		++	5
Ruiz (2022)	+++		+	4
Sidell (2014)	+++		++	5
Snoek (1998)	+++		+	4
Tanna (2008)	+++		++	5
Tjon Pian Gi (1998)	+++		+	4
Tkaczuk (2020)	+++		++	5
Wierzbicka (2011)	+++		+	4
Zeitels (2011)	+++		+++	6

Fonte: Elaborada pelo autor

A qualidade da evidência nesta revisão é limitada por vários fatores. Os estudos incluídos apresentaram tamanhos amostrais pequenos, variando de cinco a 34 pacientes. Além do mais, houve significativa variabilidade nos protocolos utilizados, incluindo doses administradas, intervalos entre aplicações, número de ciclos, dose de manutenção, tempo de tratamento e acompanhamento do paciente.

O cidofovir é uma medicação utilizada no manejo da PLR desde meados da década de 1990¹⁷, proporcionando uma base de dados mais robusta em termos de eficácia e segurança. Estudos como o de Tanna et al. (2008)¹⁶, relatam acompanhamento de até 10 anos¹⁶. Em contraste, o bevacizumabe, introduzido mais recentemente, tem menos dados a longo prazo disponíveis, com períodos de acompanhamento variando de seis meses a dois anos⁸, e com número limitado de pacientes avaliados (variando de cinco a 23 pacientes nos estudos selecionados).

6.4 Avaliação dos vieses no processo de revisão

A revisão foi impactada por vieses inerentes aos estudos incluídos. A maioria dos trabalhos tinham um número pequeno de participantes, variando entre cinco e 34. No caso dos estudos incluídos com cidofovir observamos 13 séries de casos, 15 estudos de coortes (11 retrospectivo e quatro prospectivo) e dois ECRs e com relação aos estudos com bevacizumabe foram cinco séries de casos, quatro estudos de corte (três retrospectivos e um prospectivo) e um ECR.

A avaliação dos estudos observacionais incluídos com a ferramenta ROBINS-I indicou risco crítico de viés, principalmente nos domínios de confundimento, seleção dos participantes, classificação da intervenção, dados faltantes e avaliação dos desfechos. Essa variabilidade, combinada com a heterogeneidade nos protocolos de tratamento, influenciou a comparabilidade dos desfechos e induziu viés nos resultados gerais.

Optou-se por realizar uma metanálise proporcional devido à natureza dos dados disponíveis nos estudos observacionais incluídos, os quais frequentemente reportaram as taxas de resposta pela utilização de uma das drogas sem que houvesse estudo comparativo entre elas.

6.5 Concordância ou divergência com outros estudos

Os achados desta revisão corroboram com estudos prévios que avaliaram a eficácia do cidofovir e do bevacizumabe no tratamento da papilomatose PLR.

Tanna et al. (2008)¹⁶ relataram uma taxa de resposta completa em 49% dos pacientes tratados com cidofovir intralesional, assim como no trabalho de Snoeck et al. (1998)¹⁷, no qual o cidofovir apresentou uma taxa de resposta completa elevada, reduzindo significativamente a necessidade de intervenções cirúrgicas repetidas. Esse trabalho foi realizado com 17 pacientes, com tempo médio de tratamento de três meses, e evidenciou que 14 deles pacientes não necessitaram de novas intervenções no período de seguimento de 13,1 meses de duração média. Pransky et al. (2003)⁴⁹ relataram que o uso intralesional do cidofovir reduziu a frequência das cirurgias em 11 crianças com PLR. No início, elas necessitavam de microcirurgia de laringe para ressecção das lesões e manutenção das vias aéreas entre duas a seis semanas, e ao final de 51,6 meses de seguimento, cinco crianças apresentavam resposta completa. Gazia et al. (2020)¹², em uma revisão sistemática com 270 pacientes, encontrou taxas de resposta completa ao tratamento com cidofovir em 48% dos pacientes com forma juvenil e 74% com a forma adulta.

O bevacizumabe, embora apresente uma taxa de resposta completa inferior ao do cidofovir, mostrou-se promissor em estudos recentes. Zeitels et al. (2011)⁵⁹ relataram uma taxa de resposta completa de 33% em pacientes tratados com bevacizumabe intralesional, valor este inferior ao observado com cidofovir, porém significativo. Mohr et al. (2014)³ demonstraram que o uso do bevacizumabe pode reduzir a necessidade de cirurgias frequentes e prolongar os intervalos entre os procedimentos, podendo ser útil em pacientes com PLR refratária, onde outras terapias falharam. Este último achado também foi destacado por Best et al. (2017)¹⁸, Nagel et al. (2009)¹⁹ e Enrique et al. (2021)³⁷. Contudo, Guragain et al. (2023)⁶⁴ ressaltam que apesar do potencial do bevacizumabe em reduzir a gravidade das lesões e a taxa de recidiva, sua segurança a longo prazo ainda não está completamente estabelecida.

Na revisão sistemática de Zagzoog et al. (2024)⁶⁵, foram incluídos 35 artigos que compararam as respostas completas e parciais do bevacizumabe e do cidofovir no tratamento da PLR. Os autores concluíram que o cidofovir apresentou uma resposta completa superior à do bevacizumabe (66% versus 29%). Contudo, o

bevacizumabe demonstrou uma maior taxa de resposta parcial em comparação ao cidofovir (74% versus 40%). Apesar dessas diferenças, a análise geral não encontrou significância estatística entre os dois tratamentos na maioria dos desfechos avaliados, o que sugere que ambas as terapias podem ser eficazes dependendo do perfil do paciente e da gravidade do quadro clínico.

A revisão realizada por Goon et al. (2008)² enfatizam a variabilidade nos esquemas de aplicação e nas doses das medicações, o que dificulta a padronização do tratamento da PLR. Além do mais, Seedat et al. (2020)¹⁰ destacam que a resposta ao tratamento pode variar de acordo com fatores como idade, gravidade da doença e extensão anatômica das lesões.

A heterogeneidade entre os protocolos de tratamento e a existência de apenas um ensaio clínico randomizado comparando diretamente as duas medicações limitam a generalização dos achados.

6.6 Implicações para a prática e pesquisas futuras

Os resultados encontrados nesta revisão reforçam a importância de considerar fatores como eficácia, segurança, custo e infraestrutura necessária na escolha do tratamento adjuvante para a PLR. Enquanto o cidofovir é amplamente utilizado e apresenta dados mais robustos de eficácia a longo prazo, o bevacizumabe, apesar de mais recente, surge como uma alternativa promissora, especialmente em casos de difícil acesso cirúrgico devido à extensão anatômica das lesões ou para pacientes que se beneficiariam de uma abordagem menos invasiva.

A vacinação contra o HPV aparece como uma estratégia adjuvante importante. Rosenberg et al. (2019)⁶⁶ demonstraram que a vacinação pode aumentar significativamente o intervalo entre as cirurgias, de sete para 34 meses. Mais recentemente, Aga et al. (2024)⁶⁷ relataram remissão completa da PLR em pacientes tratados com bevacizumabe intralesional combinado com a vacina Gardasil-9, com redução na pontuação da escala de Derkey de 41 pontos (variando de 25 a 52) para zero após o tratamento. Apesar dos resultados promissores, ainda são necessários estudos controlados para confirmar plenamente a eficácia da vacinação no manejo da PLR.

Conclusões

7 CONCLUSÕES

- 1 - Houve diferença estatística entre o uso do cidofovir e do bevacizumabe na avaliação da resposta completa. Porém, por se tratar de uma medicação mais recente, o número de pacientes avaliados tratados com bevacizumabe foi menor.
- 2 - Não foi encontrada uma diferença estatística entre o uso do cidofovir e do bevacizumabe na avaliação da resposta parcial.

7.1 Implicações para a Pesquisa

Existe a necessidade de ampliar o número de estudos, principalmente em relação ao bevacizumabe, que empreguem ensaios clínicos randomizados envolvendo maior número de pacientes e adotando uma padronização mais rigorosa no acompanhamento e aplicação da terapia adjuvante em indivíduos com PLR.

Além disso, é considerado altamente recomendável estender o tempo de acompanhamento para avaliar não apenas a consistência da resposta terapêutica, mas também possíveis efeitos colaterais a longo prazo.

7.2 Implicações para a Prática

Pelos achados desta revisão, o cidofovir se mostrou superior ao bevacizumabe, portanto pode ser considerada como uma droga de escolha para o tratamento da PLR. É importante ressaltar que, como o bevacizumabe ainda é uma droga nova com poucos estudos publicados até o momento, pode ser que no futuro haja uma mudança nesta evidência.

Referências

REFERÊNCIAS

1. Derkay CS. Recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope*. 2001 Jan;111(1):57-69. doi: 10.1097/00005537-200101000-00011. PMID: 11192901.
2. Goon P, Sonnex C, Jani P, Stanley M, Sudhoff H. Recurrent respiratory papillomatosis: an overview of current thinking and treatment. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2008 Feb;265(2):147-51. doi: 10.1007/s00405-007-0546-z. PMID: 18046565; PMCID: PMC2217621.
3. Mohr M, Schliemann C, Biermann C, Schmidt LH, Kessler T, Schmidt J, et al. Rapid response to systemic bevacizumab therapy in recurrent respiratory papillomatosis. *Oncol Lett*. 2014 Nov;8(5):1912-8. doi: 10.3892/ol.2014.2486. PMID: 25289079; PMCID: PMC4186578.
4. Venkatesan NN, Pine HS, Underbrink MP. Recurrent respiratory papillomatosis. *Otolaryngol Clin North Am*. 2012 Jun;45(3):671-94, viii-ix. doi: 10.1016/j.otc.2012.03.006. PMID: 22588043; PMCID: PMC3682415.
5. Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Collado JJ, Gómez D, et al. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 10 March 2023.
6. Nerurkar NK, Garg S. Correlation between Rigid Laryngoscopy and Histopathology of Laryngeal Lesions at Our Voice Clinic. *Int J Phonosurg Laryngol* 2011; 1 (1):29-31. doi:10.5005/jp-journals-10023-1007.
7. Seedat RY. Juvenile-Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis Diagnosis and Management - A Developing Country Review. *Pediatric Health Med Ther*. 2020 Feb 4;11:39-46. doi: 10.2147/PHMT.S200186. PMID: 32099513; PMCID: PMC7007786.
8. Derkay CS. Task force on recurrent respiratory papillomas. A preliminary report. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995 Dec;121(12):1386-91. doi: 10.1001/archotol.1995.01890120044008. PMID: 7488368.

-
9. Derkay CS, Wiatrak B. Recurrent respiratory papillomatosis: a review. *Laryngoscope*. 2008 Jul;118(7):1236-47. doi: 10.1097/MLG.0b013e31816a7135. PMID: 18496162.
 10. Fortes HR, von Ranke FM, Escuissato DL, Araujo Neto CA, Zanetti G, Hochegger B, Souza CA, Marchiori E. Recurrent respiratory papillomatosis: A state-of-the-art review. *Respir Med*. 2017 May;126:116-21. doi: 10.1016/j.rmed.2017.03.030. PMID: 28427542.
 11. Gillison ML, Broutian T, Pickard RK, Tong ZY, Xiao W, Kahle L, et al. Prevalence of oral HPV infection in the United States, 2009-2010. *JAMA*. 2012 Feb 15;307(7):693-703. doi: 10.1001/jama.2012.101. PMID: 22282321; PMCID: PMC5790188.
 12. Gazia F, Galletti B, Freni F, Bruno R, Sireci F, Galletti C, Meduri A, Galletti F. Use of intralesional cidofovir in the recurrent respiratory papillomatosis: a review of the literature. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020 Jan;24(2):956-62. doi: 10.26355/eurrev_202001_20081. PMID: 32017003.
 13. Jacobson BH, Johnson A, Grywalski A, Silbergeit A, Jacobson G, Benninger MS, et al. The Voice Handicap Index (VHI): development and validation. *Am J Speech-Lang Pathol*. 1997;6:66-70.
 14. Derkay CS, Malis DJ, Zalzal G, Wiatrak BJ, Kashima HK, Coltrera MD. A staging system for assessing severity of disease and response to therapy in recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope*. 1998 Jun;108(6):935-7. doi: 10.1097/00005537-199806000-00026. PMID: 9628513.
 15. Drejet S, Halum S, Brigger M, Skopelja E, Parker NP. A Systematic Review: Outcomes in adult recurrent respiratory papillomatosis treated with intralesional cidofovir or bevacizumab. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017 Mar;156(3):435-41. doi: 10.1177/0194599816683384. PMID: 28072562.
 16. 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. PMID: 18490570.

-
17. Snoeck R, Wellens W, Desloovere C, Van Ranst M, Naesens L, De Clercq E, et al. Treatment of severe laryngeal papillomatosis with intralesional injections of cidofovir [(S)-1-(3-hydroxy-2-phosphonylmethoxypropyl)cytosine]. *J Med Virol*. 1998 Mar;54(3):219-25. doi: 10.1002/(sici)1096-9071(199803)54:3< 219::aid-jmv13>3.0.co;2-c. PMID: 9515772.
 18. Best SR, Mohr M, Zur KB. Systemic bevacizumab for recurrent respiratory papillomatosis: A national survey. *Laryngoscope*. 2017 Oct;127(10):2225-9. doi: 10.1002/lary.26662. PMID: 28657692; PMCID: PMC5607082.
 19. Nagel S, Busch C, Blankenburg T, Schütte W. Treatment of respiratory papillomatosis-a case report on systemic treatment with bevacizumab. *Pneumologie*. 2009 Jul;63(7):387-9. German. doi: 10.1055/s-0029-1214714. PMID: 19591084.
 20. 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. PMID: 34470689.
 21. 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):4229-40. doi: 10.1007/s00405-022-07388-6. PMID: 35462578; PMCID: PMC9363326.
 22. Best SR, Friedman AD, Landau-Zemer T, Barbu AM, Burns JA, Freeman MW, et al. Safety and dosing of bevacizumab (avastin) for the treatment of recurrent respiratory papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2012 Sep;121(9):587-93. doi: 10.1177/000348941212100905. PMID: 23012897.
 23. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* versão 6.5 (atualizado em agosto de 2024). Cochrane, 2024. Disponível em www.training.cochrane.org/handbook.

-
24. 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. PMID: 33782057; PMCID: PMC8005924.
 25. Mantel N, Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J Natl Cancer Inst*. 1959 Apr;22(4):719-48. PMID: 13655060.
 26. Wells GA, Shea B, O'Connell Da, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses [Internet]. Oxford: The Ottawa Hospital Research Institute; 2000. Available from: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
 27. Ablanedo-Terrazas Y, Soda-Merhy A, Hernández-Palestina M, Ormsby CE, Reyes-Terán G. Intralesional cidofovir in severe juvenile respiratory papillomatosis. *B-ENT*. 2012;8(3):197-202. PMID: 23113383.
 28. Akst LM, Lee W, Discolo C, Knott D, Younes A, Koltai PJ. Stepped-dose protocol of cidofovir therapy in recurrent respiratory papillomatosis in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003 Aug;129(8):841-6. doi: 10.1001/archotol.129.8.841. PMID: 12925342.
 29. Avelino MAG, Gutzman RL, Fujita RR, Pignatari S, Weckx LLM, Pontes P. Study of the effect of Cidofovir on recurrent laryngeal papillomatosis in children: Preliminary report. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2004;70(6):734-8.
 30. Bielamowicz S, Villagomez V, Stager SV, Wilson WR. Intralesional cidofovir therapy for laryngeal papilloma in an adult cohort. *Laryngoscope*. 2002 Apr;112(4):696-9. doi: 10.1097/00005537-200204000-00019. PMID: 12150526.
 31. Bielecki I, Mniszek J, Cofała M. Intralesional injection of cidofovir for recurrent respiratory papillomatosis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2009 May;73(5):681-4. doi: 10.1016/j.ijporl.2009.01.002. PMID: 19193450.
 32. Boltežar IH, Bahar MS, Zargi M, Gale N, Matičič M, Poljak M. Adjuvant therapy for laryngeal papillomatosis. *Acta Dermatovenereol Alp Pannonica Adriat*. 2011 Sep;20(3):175-80. PMID: 22131118.

-
- ^{33.} Co J, Woo P. Serial office-based intralesional injection of cidofovir in adult-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2004 Nov;113(11):859-62. doi: 10.1177/000348940411301102. PMID: 15562893.
- ^{34.} Chhetri DK, Shapiro NL. A scheduled protocol for the treatment of juvenile recurrent respiratory papillomatosis with intralesional cidofovir. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003 Oct;129(10):1081-5. doi: 10.1001/archotol.129.10.1081. PMID: 14568791.
- ^{35.} Chung BJ, Akst LM, Koltai PJ. 3.5-Year follow-up of intralesional cidofovir protocol for pediatric recurrent respiratory papillomatosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2006 Nov;70(11):1911-7. doi: 10.1016/j.ijporl.2006.06.018. PMID: 16919339.
- ^{36.} Dikkers FG. Treatment of recurrent respiratory papillomatosis with microsurgery in combination with intralesional cidofovir--a prospective study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2006 May;263(5):440-3. doi: 10.1007/s00405-005-1013-3. PMID: 16328406.
- ^{37.} Enrique OH, Eloy SH, Adrian TP, Perla V. Systemic bevacizumab as adjuvant therapy for recurrent respiratory papillomatosis in children: A series of three pediatric cases and literature review. *Am J Otolaryngol*. 2021 Sep-Oct;42(5):103126. doi: 10.1016/j.amjoto.2021.103126. PMID: 34175693.
- ^{38.} Grasso M, Remacle M, Bachy V, Van Der Vorst S, Lawson G. Use of cidofovir in HPV patients with recurrent respiratory papillomatosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2014 Nov;271(11):2983-90. doi: 10.1007/s00405-014-3055-x. PMID: 24756616.
- ^{39.} Graupp M, Gugatschka M, Kiesler K, Reckenzaun E, Hammer G, Friedrich G. Experience of 11 years use of cidofovir in recurrent respiratory papillomatosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013 Feb;270(2):641-6. doi: 10.1007/s00405-012-2221-2. Erratum in: *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013 Sep;270(10):2785. PMID: 23070260.
- ^{40.} Lee AS, Rosen CA. Efficacy of cidofovir injection for the treatment of recurrent respiratory papillomatosis. *J Voice*. 2004 Dec;18(4):551-6. doi: 10.1016/j.jvoice.2003.07.007. PMID: 15567056.

-
41. Naiman AN, Ayari S, Nicollas R, Landry G, Colombeau B, Froehlich P. Intermediate-term and long-term results after treatment by cidofovir and excision in juvenile laryngeal papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2006 Sep;115(9):667-72. doi: 10.1177/000348940611500903. PMID: 17044537.
42. Naiman AN, Abedipour D, Ayari S, Fresnel E, Coulombeau B, Bour JB, Froehlich P. Natural history of adult-onset laryngeal papillomatosis following multiple cidofovir injections. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2006 Mar;115(3):175-81. doi: 10.1177/000348940611500303. PMID: 16572605.
43. Naiman AN, Ceruse P, Coulombeau B, Froehlich P. Intralesional cidofovir and surgical excision for laryngeal papillomatosis. *Laryngoscope*. 2003 Dec;113(12):2174-81. doi: 10.1097/00005537-200312000-00024. PMID: 14660923.
44. Murono S, Nakanishi Y, Tsuji A, Endo K, Kondo S, Wakisaka N, et al. Intralesional cidofovir injection for recurrent respiratory papillomatosis in Japan. *Auris Nasus Larynx*. 2016 Oct;43(5):541-5. doi: 10.1016/j.anl.2016.01.005. PMID: 26860235.
45. Peyton Shirley W, Wiatrak B. Is cidofovir a useful adjunctive therapy for recurrent respiratory papillomatosis in children? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2004 Apr;68(4):413-8. doi: 10.1016/j.ijporl.2003.11.007. PMID: 15013606.
46. Pontes P, Avelino M, Pignatari S, Weckx LL. Effect of local application of cidofovir on the control of recurrences in recurrent laryngeal papillomatosis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006 Jul;135(1):22-7. doi: 10.1016/j.otohns.2005.10.060. PMID: 16815177.
47. Pontes P, Weckx LLM, Pignatari SSN, Fujita RR, Avelino MAG, Sato J. Aplicação local de cidofovir como tratamento adjuvante na papilomatose laríngea recorrente em crianças. *Rev Assoc Med Bras [Internet]*. 2009;55(5):581–6. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0104-42302009000500023>.

-
48. Pransky SM, Brewster DF, Magit AE, Kearns DB. Clinical update on 10 children treated with intralesional cidofovir injections for severe recurrent respiratory papillomatosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000 Oct;126(10):1239-43. doi: 10.1001/archotol.126.10.1239. PMID: 11031411.
49. Pransky SM, Albright JT, Magit AE. Long-term follow-up of pediatric recurrent respiratory papillomatosis managed with intralesional cidofovir. *Laryngoscope*. 2003 Sep;113(9):1583-7. doi: 10.1097/00005537-200309000-00032. PMID: 12972938.
50. Pudzuhn A, Welzel C, Bloching M, Neumann K. Intralesional Cidofovir application in recurrent laryngeal papillomatosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2007 Jan;264(1):63-70. doi: 10.1007/s00405-006-0151-6. PMID: 17058091.
51. Tjon Pian Gi RE, Ilmarinen T, van den Heuvel ER, Aaltonen LM, Andersen J, Brunings JW, et al. Safety of intralesional cidofovir in patients with recurrent respiratory papillomatosis: an international retrospective study on 635 RRP patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013 May;270(5):1679-87. doi: 10.1007/s00405-013-2358-7. PMID: 23377227.
52. Wierzbicka M, Jackowska J, Bartochowska A, Józefiak A, Szyfter W, Kędzia W. Effectiveness of cidofovir intralesional treatment in recurrent respiratory papillomatosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2011 Sep;268(9):1305-11. doi: 10.1007/s00405-011-1599-6. PMID: 21519834; PMCID: PMC3149670.
53. Ballestas SA, Hidalgo Lopez J, Klein AM, Steuer C, Shin DM, Abousaud M, et al. Long-Term Follow-up of Parenteral Bevacizumab In Patients with Recurrent Respiratory Papillomatosis. *Laryngoscope*. 2023 Oct;133(10):2725-33. doi: 10.1002/lary.30617. PMID: 36815602.
54. Collette F, Lawson G, Hassid S, Delahaut G, Bachy V, Van Der Vorst S, et al. 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- 9. doi: 10.1002/hed.27300. PMID: 36840929.

-
55. Evers G, Schliemann C, Beule A, Schmidt LH, Schulze AB, Kessler C, et al. Long-Term Follow-Up on Systemic Bevacizumab Treatment in Recurrent Respiratory Papillomatosis. *Laryngoscope*. 2021 Jun;131(6):E1926-33. doi: 10.1002/lary.29351. PMID: 33382105.
56. Tkaczuk A, Trivedi S, Mody MD, Steuer CE, Shin DM, Klein AM, et al. Parenteral Bevacizumab for the Treatment of Severe Respiratory Papillomatosis in an Adult Population. *Laryngoscope*. 2021 Mar;131(3):E921-8. doi: 10.1002/lary.29133. PMID: 33107615.
57. Ruiz R, Balamuth N, Javia LR, Zur KB. Systemic Bevacizumab Treatment for Recurrent Respiratory Papillomatosis: Long-Term Follow-Up. *Laryngoscope*. 2022 Oct;132(10):2071-5. doi: 10.1002/lary.30021. PMID: 35043981.
58. Sidell DR, Nassar M, Cotton RT, Zeitels SM, de Alarcon A. High-dose sublesional bevacizumab (avastin) for pediatric recurrent respiratory papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2014 Mar;123(3):214-21. doi: 10.1177/0003489414522977. PMID: 24633948.
59. Zeitels SM, Barbu AM, Landau-Zemer T, Lopez-Guerra G, Burns JA, Friedman AD, et al. Local injection of bevacizumab (Avastin) and angiolytic KTP laser treatment of recurrent respiratory papillomatosis of the vocal folds: a prospective study. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2011 Oct;120(10):627-34. doi: 10.1177/000348941112001001. PMID: 22097147.
60. Ablanedo-Terrazas Y, Estrada-Camacho O, Alvarado-de la Barrera C, Ramírez-García A, Tona-Acedo G, Bross-Soriano D, et al. Efficacy of cidofovir versus bevacizumab in recurrent respiratory papillomatosis: A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2022 Mar-Apr;73(2):82-8. doi: 10.1016/j.otoeng.2020.12.001. PMID: 35397828.
61. McMurray JS, Connor N, Ford CN. Cidofovir efficacy in recurrent respiratory papillomatosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2008 Jul;117(7):477-83. doi: 10.1177/000348940811700702. PMID: 18700421.

-
- ^{62.} Broekema FI, Dikkers FG. Side-effects of cidofovir in the treatment of recurrent respiratory papillomatosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2008 Aug; 265(8):871–9. doi:10.1007/s00405-008-0658-0. PMID: 18458927.
- ^{63.} Lawlor C, Balakrishnan K, Bottero S, Boudewyns A, Campisi P, Carter J, et al. International Pediatric Otolaryngology Group (IPOG): Juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis consensus recommendations. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2020 Jan;128:109697. PMID: 31698245. doi: 10.1016/j.ijporl.2019.109697.
- ^{64.} Guragain R, Gyawali BR. Intralesional Bevacizumab as Adjuvant Therapy for Juvenile Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis: A Systematic Review. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2023 Jun;75(2):1296-1301. doi: 10.1007/s12070-022-03204-z.
- ^{65.} 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. PMID: 37831132.
- ^{66.} Rosenberg T, Philipsen BB, Mehlum CS, Dyrvig AK, Wehberg S, Chirilă M, et al. Therapeutic Use of the Human Papillomavirus Vaccine on Recurrent Respiratory Papillomatosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Infect Dis*. 2019 Mar 15;219(7):1016-1025. doi: 10.1093/infdis/jiy616. PMID: 30358875.
- ^{67.} Aga A, Bekteshi E, Ajasllari G, Kosta A, Vajushi E, Kortoci R, et al. Effectiveness of combined approach to recurrent respiratory papillomatosis (RRP). *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2024 Jul;281(7):3693-3700. doi: 10.1007/s00405-024-08653-6. PMID: 38637412.

Apêndices

APÊNDICES

APÊNDICE 1. Estratégias de buscas

Mesh

(Bevacizumab OR Mvasi OR “Bevacizumab-awwb” OR “Bevacizumab awwb” OR Avastin OR “Receptors, Vascular Endothelial Growth Factor” OR “Receptor, Vascular Endothelial Cell Growth Factor” OR “Receptor, Vascular Permeability Factor” OR “VEGF Receptors” OR “Receptors, VEGF” OR “Vascular Endothelial Cell Growth Factor Receptor” OR “VPF Receptor” OR “Vascular Endothelial Growth Factor Receptor” OR “VEGF Receptor” OR “Vascular Permeability Factor Receptor” OR “Endothelial Growth Factor Receptor” OR “Receptor, Endothelial Growth Factors” OR Cidofovir OR HPMPD OR “GS 504” OR “GS-504” OR GS504 OR “Cidofovir, Sodium Salt” OR “Cidofovir Sodium” OR “Cidofovir, (R)-isomer” OR “Cidofovir Anhydrous” OR “1-(3-Hydroxy-2-phosphonylmethoxypropyl)cytosine” OR “1-((3-Hydroxy-2-phosphonylmethoxy)propyl)cytosine” OR Vistide OR “Cidofovir, (+)-isomer”) AND (Papilloma OR Papillomas OR “Papilloma, Squamous Cell” OR “Papillomas, Squamous Cell” OR “Squamous Cell Papilloma” OR “Squamous Cell Papillomas” OR Papillomatosis OR Papillomatoses OR Warts OR Wart OR Verruca OR Verrucas

DeCs

(Bevacizumab OR Avastin OR “Bevacizumab awwb” OR “Bevacizumab-awwb” OR Bevacizumabe OR Mvasi OR “Receptores de Fatores de Crescimento do Endotélio Vascular” OR “Receptors, Vascular Endothelial Growth Factor” OR “Receptores de Factores de Crecimiento Endotelial Vascular” OR “1-(3-Hidroxi-2-Fosfonilmetoxipropil)citossina” OR “Cidofovir Anidro” OR “Cidofovir Sódico” OR “GS 504” OR HPMPD OR “Sal de Cidofovir Sódico” OR Vistide) AND (Papiloma OR Papilloma OR “Papiloma de Células Escamosas” OR Papilomatose OR Verrugas OR Warts OR Verruga)

EMTREE

(Bevacizumab OR Mvasi OR “Bevacizumab-awwb” OR “Bevacizumab awwb” OR Avastin OR abevmy OR “abp 215” OR “abp215” OR ainex OR altuzan OR alymsys

OR ankeda OR "ask b1202" OR "askb1202" OR avegra OR aybintio OR "ba 1101" OR "ba1101" OR bambevi OR "bat 1706" OR "bat1706" OR "bcd 021" OR "bcd021" OR "bevacizumab beta" OR "bevacizumab bvzr" OR "bevacizumab maly" OR "bevacizumab-bvzr" OR "bevacizumab-maly" OR beventas OR bevax OR "bevz 92" OR "bevz92" OR "bi 695502" OR "bi695502" OR "bow 030" OR "bow030" OR boyounuo OR "bp 01" OR "bp01" OR bryxta OR "bxt 2316" OR "bxt2316" OR byvasda OR "cbt 124" OR "cbt124" OR "chs 305" OR "chs 5217" OR "chs305" OR "chs5217" OR cizumab OR "ct p16" OR "ctp16" OR equidacent OR "fkb 238" OR "fkb238" OR "gb 222" OR "gb222" OR "gbs 004" OR "gbs004" OR hanbeitai OR "hd 204" OR "hd204" OR "hlx 04" OR "hlx04" OR "hot 1010" OR "hot1010" OR "ibi 305" OR "ibi305" OR "idb 0072" OR "idb0072" OR "intp 24" OR "intp24" OR ipique OR "jhl 1149" OR "jhl1149" OR "js 501" OR "js501" OR "jy 028" OR "jy028" OR krabeva OR kyomarc OR lextemy OR "lumiere (drug)" OR "ly 01008" OR "ly01008" OR mabionvegf OR "mb 02" OR "mb02" OR "mil 60" OR "mil60" OR "myl 14020" OR "myl 14020" OR "myl14020" OR "myl14020" OR "nsc 704865" OR "nsc704865" OR onbevzi OR "ons 1045" OR "ons 5010" OR "ons1045" OR "ons5010" OR oyavas OR "pf 06439535" OR "pf 6439535" OR "pf06439535" OR "pf6439535" OR "pmc 901" OR "pmc901" OR pobevcy OR "pro 169" OR "pro169" OR pusintin OR "ql 1101" OR "ql1101" OR "r 435" OR "r tpr 023" OR "r435" OR "rg 435" OR "rg435" OR "rhuMAb-VEGF" OR "ro 4876646" OR "ro4876646" OR "rph 001" OR "rph001" OR "rtpr023" OR "sb 8" OR "sb8" OR "sct 510" OR "sct510" OR "stc 103" OR "stc103" OR stivant OR "tab 008" OR "tab 014" OR "tab008" OR "tab014" OR "tot 102" OR "tot102" OR "trs 003" OR "trs003" OR "tx 16" OR "tx16" OR versavo OR zirabev OR "zrc 113" OR "zrc113" OR zybev OR "Receptors, Vascular Endothelial Growth Factor" OR "Receptor, Vascular Endothelial Cell Growth Factor" OR "Receptor, Vascular Permeability Factor" OR "VEGF Receptors" OR "Receptors, VEGF" OR "Vascular Endothelial Cell Growth Factor Receptor" OR "VPF Receptor" OR "Vascular Endothelial Growth Factor Receptor" OR "VEGF Receptor" OR "Vascular Permeability Factor Receptor" OR "Endothelial Growth Factor Receptor" OR "Receptor, Endothelial Growth Factors" OR Cidofovir OR HPMPC OR "GS 504" OR "GS-504" OR GS504 OR "Cidofovir, Sodium Salt" OR "Cidofovir Sodium" OR "Cidofovir, (R)-isomer" OR "Cidofovir Anhydrous" OR "1-(3-Hydroxy-2-

phosphonylmethoxypropyl)cytosine" OR "1-((3-Hydroxy-2-phosphonylmethoxy)propyl)cytosine" OR Vistide OR "Cidofovir, (+-)-isomer" OR "1 (3 hydroxy 2 phosphonmethoxypropyl) cytosine" OR "1 (3 hydroxy 2 phosphonylmethoxypropyl) cytosine" OR "anhydrous cidofovir" OR cidofir OR "cidofovir anhydrous" OR cidofuvir OR forvade OR "gs 504" OR gs504) AND (Papilloma OR Papillomas OR "Papilloma, Squamous Cell" OR "Papillomas, Squamous Cell" OR "Squamous Cell Papilloma" OR "Squamous Cell Papillomas" OR Papillomatosis OR Papillomatoses OR "epithelial papilloma" OR "epithelium papilloma" OR "papillary tumor" OR "papillary tumour" OR "preauricular papilloma" OR Warts OR Wart OR Verruca OR Verrucas OR "common wart" OR "cutaneous wart" OR "mosaic wart" OR "skin wart" OR "verruca vulgaris" OR verrucae OR "verrucae vulgares" OR "verrucous skin lesion" OR "viral wart")

APÊNDICE 2. Ficha de extração de dados**Ficha de Extração de Dados****Autor:****Ano de publicação/ País:**

Método: Cidofovir x Bevacizumabe
Bevacizumabe
Cidofovir

Desenho do estudo:**Nº de participantes:****Sexo feminino/masculino:**

Idade: Até 12 anos Acima de 12 anos Todas as idades

Dose inicial: Bevacizumabe
Cidofovir

Intervalo das doses:

Cirurgias associadas: Sim Não

Nº de cirurgias pré:**Nº de cirurgias pós:**

Via de administração: Endovenosa Intralesional

Tempo de tratamento:**Tempo de seguimento:****Terapia adjuvante:****Complicações:****Site (laringe/traqueia/pulmonar):**

Desfechos: Resposta parcial:
Resposta completa:
Piora:
VHI pré:
VHI pós:
Derkay pré:
Derkay pós

APÊNDICE 3. Lista e referência dos estudos excluídos

Autor	Ano	Motivo da exclusão
Almanassra et al.	2016	Resumo de evento
Aleas Arce e Pacheco Garcia	2016	n insuficiente (n=1)
Auborn	2002	Falta dados de interesse
Avelino et al.	2013	Revisão
Baday et al.	2020	n insuficiente (n=3)
Baothman et al.	2023	n insuficiente (n=1)
Carvalho et al.	2009	Falta dados de interesse
Carifi et al.	2015	Revisão
Clamp e Saunders	2013	Revisão Sistemática
Derkey	2001	Revisão
Derkey e Darrow	2006	Revisão
Derkey e Wiatrak	2008	Revisão
Derkey et al.	2023	Revisão
Donne e Clarke	2010	Revisão
Drejet et al.	2016	Resumo de evento
Drejet et al.	2017	Revisão sistemática
El Achkar et al.	2020	Falta dados de interesse
Formánek et al.	2015	Revisão
Freeman et al.	2021	Resumo de evento
Gazia et al.	2020	n insuficiente (n=1)
Guragain e Gyawali	2023	Revisão
Horcasitas	2012	n insuficiente (n=3)
Huber et al.	2005	Revisão
Karatayli-Ozgursoy et al.	2015	Falta dados de interesse

Kendall	2004	Resumo de evento
Kopřivová et al.	2010	Resumo de evento
Kurita et al.	2015	Falta dados de interesse
Lawlor et al.	2020	Revisão
Liu et al.	2022	Falta dados de interesse
Liu et al.	2024	Resumo de evento
Loizou et al.	2014	Falta dados de interesse
Manzini et al.	2014	Falta dados de interesse
Marlene et al.	2022	n insuficiente (n=4)
Mikolajczak et al.	2012	Falta dados de interesse
Minic et al.	2019	n insuficiente (n=1)
Mitra et al.	2019	Falta dados de interesse
Murono	2017	Falta dados de interesse
Orloff	2000	Revisão
Papaioannou et al.	2018	Falta dados de interesse
Papaspyrou et al.	2016	Falta dados de interesse
Parker et al.	2020	Falta dados de interesse
Pogoda et al.	2022	Revisão
Roy e Vivero	2008	Resumo de evento
Sajan et al.	2010	Falta dados de interesse
See et al.	2020	Falta dados de interesse
Seedat	2020	Revisão
Seedat e Dikkers	2022	Falta dados de interesse
Sheahan et al.	2006	n insuficiente (n=4)
Shi et al.	2008	Falta dados de interesse
Siddiqui et al.	2023	Resumo de evento

Swain et al.	2019	Revisão
Tasca e Clarke	2006	Revisão
Tjon Pian Gi et al.	2012	Falta dados de interesse
Valera et al.	2010	Falta dados de interesse
Venkatesan et al.	2012	Revisão
Verguts et al.	2009	Falta dados de interesse
Vetzkova e Nikolova	2012	Falta dados de interesse
Wellens et al.	1997	Falta dados de interesse
Wittekindt et al.	2012	Falta dados de interesse
Xue et al.	2010	Revisão
Yamada et al.	2021	Falta dados de interesse
Zürn et al.	2024	n insuficiente (n=4)

Referências dos estudos excluídos

1. Almanassra A, Rafferty M, Curran A, Basheeth N. Outcomes of cidofovir injection in laryngeal papillomatosis. Irish Journal of Medical Science. 2016; 185: S163-4.
2. Aleas Arce O, Pacheco Garcia M. Sublesional use of bevacizumab (avastin) in recurrent laryngeal papillomatosis. An. Fac. med. 2016 Jun; 77 (3): 283-5.
3. Auborn KJ. Therapy for recurrent respiratory papillomatosis. Antivir Ther. 2002 Mar;7(1):1-9. PMID: 12008782.
4. Avelino MA, Zaiden TC, Gomes RO. Surgical treatment and adjuvant therapies of recurrent respiratory papillomatosis. Braz J Otorhinolaryngol. 2013 Sep-Oct;79(5):636-42. doi: 10.5935/1808-8694.20130114. PMID: 24141682.

5. Baday YI, Ongkasuwan J, Venkatramani R. Systemic bevacizumab for recurrent respiratory papillomatosis. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 2020; 138: 110352. doi: 10.1016/j.ijporl.2020.110352.
6. Baothman A, Ammar FI, Al- Maghraby H, Algarni M, Alayed MI, Felemban LH. The effect of bevacizumab (Avastin) in treating Juvenile Recurrent Respiratory Papillomatosis. *Otolaryngology Case Reports*. 2023; 28: 100544.
7. Carvalho CM, Huot L, Charlois AL, Khalfallah AS, Chapuis F, Froehlich P. Prognostic factors of recurrent respiratory papillomatosis from a registry of 72 patients. *Cta oto-laryngologica*. 2009; 129 (4): 462-70.
8. Carifi M, Napolitano D, Morandi M, Dall'Olio D. Recurrent respiratory papillomatosis: Current and future perspectives. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2015; 11: 731-8.
9. Clamp PJ, Saunders MW. Systematic review of intralesional cidofovir dosing regimens in the treatment of recurrent respiratory papillomatosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2013 Mar;77(3):323-8. doi: 10.1016/j.ijporl.2012.12.027. Erratum in: *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2013 Jun;77(6):1051. PMID: 23369614.
10. Derkay CS. Recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope*. 2001 Jan;111(1):57-69. doi: 10.1097/00005537-200101000-00011. PMID: 11192901.
11. Derkay CS, Darrow DH. Recurrent respiratory papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2006 Jan;115(1):1-11. doi: 10.1177/000348940611500101. PMID: 16466093.
12. Derkay CS, Wiatrak B. Recurrent respiratory papillomatosis: a review. *Laryngoscope*. 2008 Jul;118(7):1236-47. doi: 10.1097/MLG.0b013e31816a7135. PMID: 18496162.

-
13. Derkay CS, Wikner EE, Pransky S, Best SR, Zur K, Sidell DR, et al. Systemic use of bevacizumab for recurrent respiratory papillomatosis: Who, What, Where, When, and Why? *Laryngoscope*. 2023 Jan;133(1):2-3. doi: 10.1002/lary.30180. PMID: 35543118.
 14. Donne AJ, Clarke R. Recurrent respiratory papillomatosis: an uncommon but potentially devastating effect of human papillomavirus in children. *Int J STD AIDS*. 2010 Jun;21(6):381-5. doi: 10.1258/ijsa.2010.010073. PMID: 20606216.
 15. Drejet S, Brigger MT, Parker N, Skopelja, EN. Systematic review: Outcomes of intralesional adjunct use in adult RRP. *Laryngology/Broncho-Esophagology. Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. 2016; 155: P98. <https://doi.org/10.1177/0194599816655336e>.
 16. Drejet S, Halum S, Brigger M, Skopelja E, Parker NP. A Systematic Review. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017 Mar;156(3):435-41. doi: 10.1177/0194599816683384. Epub 2017 Jan 10. PMID: 28072562.
 17. El Achkar VNR, Duarte A, Carlos R, León JE, Ribeiro-Silva A, Pignatari SSN, et al. Histopathological features of juvenile-onset laryngeal papillomatosis related to severity. *Head Neck*. 2019 May;41(5):1412-7. doi: 10.1002/hed.25602. PMID: 30623508.
 18. Formánek, M, Kučová, H, Zeleník, K, Komínek, P. Overview of current treatment of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Cesko-Slovenska Pediatrie*. 2015;70 (3): 174-8.
 19. Freeman T, Allen D, Sethia R, DeSilva B, Matrka L. Timing of initial adjuvant therapy for recurrent respiratory papillomatosis. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. 2021; 165: P241.
 20. Gazia F, Galletti B, Freni F, Bruno R, Sireci F, Galletti C, Meduri A, Galletti F. Use of intralesional cidofovir in the recurrent respiratory papillomatosis: a

- review of the literature. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020 Jan;24(2):956-62. doi: 10.26355/eurrev_202001_20081. PMID: 32017003.
21. Guragain R, Gyawali BR. Intralesional bevacizumab as adjuvant therapy for juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis: A Systematic Review. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2023 Jun;75(2):1296-301. doi: 10.1007/s12070-022-03204-z. PMID: 37275063.
22. Horcasitas R. Bevacizumab and cidofovir intralesional in pediatric RRP. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. 2017;143:P256. doi:10.1016/j.otohns.2010.06.533.
23. Huber K, Sadick H, Götte K. Aktuelle Therapieoptionen bei der rezidivierenden respiratorischen papillomatose [Current therapeutic options for recurrent respiratory papillomatosis]. *HNO*. 2005 Nov;53(11):921-7. German. doi: 10.1007/s00106-005-1323-1. PMID: 16142445.
24. Karatayli-Ozgursoy S, Bishop JA, Hillel A, Akst L, Best SR. Risk Factors for dysplasia in recurrent respiratory papillomatosis in an adult and pediatric population. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2016 Mar;125(3):235-41. doi: 10.1177/0003489415608196. PMID: 26453486.
25. Kendall KA. Current treatment for laryngeal papillomatosis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004 Jun;12(3):157-9. doi: 10.1097/01.moo.0000120305.58882.dd. PMID: 15167022.
26. Kopřivová, H, Zeleník, K, Komínek, P. Present possibilities of therapy in relapsing papillomatosis of larynx. *Otorinolaryngologie a Foniatrie*. 2010; 59 (4): 235-40.
27. Kurita T, Umeno H, Chitose S, Ueda Y, Mihashi R, Nakashima T. [Laryngeal papillomatosis: A statistical analysis of 60 cases]. *Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho*. 2015 Mar;118(3):192-200. Japanese. doi: 10.3950/jibiinkoka.118.192. PMID: 26349334.

-
28. Liu Z, Xiao Y, Xu J, Zhu D. Systemic bevacizumab for aggressive recurrent respiratory papillomatosis: A single center experience of five cases. *Journal of Clinical Oncology*. 2022; 40: e22005-e22005. doi:10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.e22005.
29. Liu Z, Xu J, Liu M, Zhu D, Xiao Y. Systemic bevacizumab in pediatric patients with aggressive recurrent respiratory papillomatosis. *ESMO Open*. 2024; 9: 102550.
30. Loizou C, Laurell G, Lindquist D, Olofsson K. Voice and quality of life in patients with recurrent respiratory papillomatosis in a northern Sweden cohort. *Acta Otolaryngol*. 2014 Apr;134(4):401-6. doi: 10.3109/00016489.2013.867457. PMID: 24433057.
31. Manzini M, Becker CF, Schweiger C, Manica D, Kuhl G. Use of adjuvant bevacizumab for the treatment of recurrent respiratory papillomatosis: Experience with five cases. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2014; 18: a2439. doi: 10.1055/s-0034-1388886.
32. Marlene B, Vanessa S.K, Hans-Jurgen W. Dysphonia in the child. *Laryngo-Rhino- Otologie*. 2022; 101: S244.
33. Mikolajczak S, Quante G, Weissenborn S, Wafaisade A, Wieland U, Lüers JC, et al. The impact of cidofovir treatment on viral loads in adult recurrent respiratory papillomatosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2012 Dec;269(12):2543-8. doi: 10.1007/s00405-012-2103-7. PMID: 22766836.
34. Lawlor C, Balakrishnan K, Bottero S, Boudewyns A, Campisi P, Carter J, et al. International Pediatric Otolaryngology Group (IPOG): Juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis consensus recommendations. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2020 Jan;128:109697. PMID: 31698245. doi: 10.1016/j.ijporl.2019.109697.

-
35. Minic P, Subarevic V, Bokonjic D, Stankovic K. Treatment of recurrent respiratory papillomatosis - Pediatric case report. *Pediatric Pulmonology*. 2019; 54: S135.
36. Mitra S, Das A, Ghosh D, Sengupta A. postoperative systemic acyclovir in juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis: The Outcome. *Ear Nose Throat J*. 2019 Jan;98(1):28-31. doi: 10.1177/0145561318823311. PMID: 30834790.
37. Murono S. Pharmacotherapy for recurrent respiratory papillomatosis. *Practica Oto-Rhino-Laryngologica*. 2017; 110 (4): 227 – 36.
38. Orloff LA. Laryngeal recurrent respiratory papillomatosis. *Current Opinion in Otolaryngology and Head and Neck Surgery*. 2000; 8 (6): 485-8.
39. 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. PMID: 28840259.
40. Papaspyrou G, Schick B, Papaspyrou S, Eivazi B, Al Kadah B. Retrospective analysis of laser vs other therapeutic modalities for laryngeal papillomatosis: European multicenter study. *J BUON*. 2016 Sept-Oct;21(5):1274-8. PMID: 27837633.
41. Parker LA, Kunduk M, Blouin D, Adkins L, McWhorter AJ. Voice outcomes following multiple surgeries for recurrent respiratory papillomatosis. *J Voice*. 2020 Sep;34(5):791-8. doi: 10.1016/j.jvoice.2019.02.004. PMID: 30795926.
42. 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):4229-40. doi: 10.1007/s00405-022-07388-6. PMID: 35462578; PMCID: PMC9363326.

-
43. Roy S, Vivero RJ. Recurrent respiratory papillomatosis. *Ent-ear nose & Throat Journal*. 2008; 87 (1): 18-9. doi:10.1177/014556130808700105.
44. Sajjan JA, Kerschner JE, Merati AL, Osipov V, Szabo S, Blumin JH. Prevalence of dysplasia in juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010 Jan;136(1):7-11. doi: 10.1001/archoto.2009.179. PMID: 20083770.
45. See GB, Shakri NM, Nee JLC. Long term outcome of juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis in University Kebangsaan Medical Centre. *ENT Updates*. 2020; 10(1): 244-50. doi: 10.32448/entupdates.673674.
46. Seedat RY. Juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis diagnosis and management - A developing country review. *Pediatric Health Med Ther*. 2020 Feb 4;11:39-46. doi: 10.2147/PHMT.S200186. PMID: 32099513; PMCID: PMC7007786.
47. Seedat RY, Dikkers FG. Global epidemiology of HPV-associated recurrent respiratory papillomatosis and effect of vaccination. *Future Virology*. 2022; 17 (5): 265-8.
48. Sheahan P, Sexton S, Russell JD. Is intralesional cidofovir worthwhile in juvenile recurrent respiratory papillomatosis? *J Laryngol Otol*. 2006 Jul;120(7):561-5. doi: 10.1017/S0022215106000983. PMID: 16834805.
49. Shi ZP, Wang CH, Lee JC, Lin YS. Cidofovir injection for recurrent laryngeal papillomatosis. *J Chin Med Assoc*. 2008 Mar;71(3):143-6. doi: 10.1016/S1726-4901(08)70006-6. PMID: 18364266.
50. Siddiqui A, Hussain A, Mushtaq N, Fadoo Z, Siddiqui M. The use of bevacizumab in the treatment of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis: a tertiary care experience. *Pediatr Blood Cancer*. 2023; 70: e30748. <https://doi.org/10.1002/pbc.30748>.

-
51. Swain SK, Debta P, Samal S, Mohanty JN, Debta FM, Dani A. Recurrent respiratory papillomatosis: A comprehensive review. *Indian Journal of Public Health Research and Development*. 2019; 10 (9): 1608-12.
52. Tasca RA, Clarke RW. Recurrent respiratory papillomatosis. *Arch Dis Child*. 2006 Aug;91(8):689-91. doi: 10.1136/adc.2005.090514. PMID: 16861486; PMCID: PMC2083023.
53. Tjon Pian Gi RE, Dietz A, Djukic V, Eckel HE, Friedrich G, Golusinski W, et al. Treatment of recurrent respiratory papillomatosis and adverse reactions following off-label use of cidofovir (Vistide®). *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2012 Feb;269(2):361-2. doi: 10.1007/s00405-011-1804-7. PMID: 22020697.
54. Valera F, Maldonato L, Lima J, Küpper DS, Lacerda RN, Mamede R, et al. Efficacy of cidofovir in recurrent juvenile respiratory papillomatosis. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2010 Nov-Dec;76(6):713-7. doi: 10.1590/S1808-86942010000600008. PMID: 21180938.
55. Venkatesan NN, Pine HS, Underbrink MP. Recurrent Respiratory Papillomatosis. *Otolaryngologic Clinics*. 2012; 45 (3): 671-94.
56. Verguts MM, Genbrugge E, de Jong FI. Treatment results in adult-onset recurrent respiratory papillomatosis. *B-ENT*. 2009;5(3):137-41. PMID: 19902848.
57. Vetzko E, Nikolova M. Recurrent respiratory Papillomatosis: The immunological point of view. *Problems of Infectious and Parasitic Diseases*. 2012; 40(2): 12-6.
58. Wellens W, Snoeck R, Desloovere C, VanRanst M, Naesens L, DeClercq E, et al. Treatment of severe laryngeal papillomatosis with intralesional injections of Cidofovir(R) (S)-1-(3-Hydroxy-Phosphonylmethoxypropyl) Cytosine, HPMPC, Vistide(R). *XVI World Congress of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery (SYDNEY 97)*. 1997:455-9.

-
59. Wittekindt C, Wagner S, Klussmann JP. Recurrent respiratory papillomatosis. Prophylaxis and early detection of hpv-related neoplasia. 2012; 28: 30-7.
60. Xue QL, Wang HT, Wang JX. Recurrent respiratory papillomatosis: an overview. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. 2010; 29 (9): 1051-4.
61. Yamada S, Imai A, Misawa K, Mochizuki D, Yamaguchi Y, Takizawa Y, et al. A study on seven cases of intractable laryngeal papillomatosis. Practica Otologica. 2021; 156, 8 – 15.
62. Zürn AK, Schütz K, Prenzler NK, Salcher RB, Hansen G, Schwerk N, et al. Systemic bevacizumab therapy for recurrent laryngeal papillomatosis - a monocentric case collection. Klinische padiatrie. 2024; 236 (2): S32-3.

Anexo

ANEXO

ANEXO 1. Escala de Derkay (original)

STAGING ASSESSMENT FOR RECURRENT LARYNGEAL PAPILLOMATOSIS

PATIENT INITIALS:_____ DATE OF SURGERY_____ SURGEON_____

PATIENT ID #_____ INSTITUTION_____

1. How long since the last papilloma surgery? ____days, ____weeks, ____months, ____years,____ don't know, ____this is the child's first surgery
2. Counting today's surgery, how many papilloma surgeries in the past 12 months? _____
3. Describe the patient's voice today:
normal__(0), abnormal__(1), aphonic__(2)
4. Describe the patient's stridor today:
absent__(0), present with activity__(1), present at rest__(2)
5. Describe the urgency of today's intervention:
scheduled__(0),elective__(1),urgent__(2),emergent(3)
6. Describe today's level of respiratory distress:
none__(0), mild__(1), Mod__(2), severe__(3), extreme__(4)

Total score for questions 3-6=_____

FOR EACH SITE, SCORE AS: 0= NONE, 1= SURFACE LESION, 2=RAISED LESION, 3=BULKY LESION

LARYNX:

Epiglottis
Lingual surface_____ Laryngeal surface_____

Aryepiglottic folds: Right_____ Left_____

False vocal cords: Right_____ Left_____

True vocal cords: Right_____ Left_____

Arytenoids: Right_____ Left_____

Anterior commissure_____

Posterior commissure_____

Subglottis _____

TRACHEA:

Upper one-third_____

Middle one-third_____

Lower one-third_____

Bronchi: Right_____ Left_____

Tracheotomy stoma_____

OTHER:

Nose_____

Palate_____

Pharynx_____

Esophagus_____

Lungs_____

Other_____

TOTAL SCORE ALL SITES: _____

TOTAL CLINICAL SCORE:_____

ANEXO 2. Registro na PROSPERO

Cidofovir and Bevacizumab as adjuvant therapies in recurrent respiratory papillomatosis: sistematic review and methanalysis

Rafael Toledo Baston, Erica Nishida Hasimoto, Regina Helena Garcia Martins

To enable PROSPERO to focus on COVID-19 submissions, this registration record has undergone basic automated checks for eligibility and is published exactly as submitted. PROSPERO has never provided peer review, and usual checking by the PROSPERO team does not endorse content. Therefore, automatically published records should be treated as any other PROSPERO registration. Further detail is provided [here](#).

Citation

Rafael Toledo Baston, Erica Nishida Hasimoto, Regina Helena Garcia Martins. Cidofovir and Bevacizumab as adjuvant therapies in recurrent respiratory papillomatosis: sistematic review and methanalysis. PROSPERO 2023 CRD42023397677 Available from: https://www.crd.york.ac.uk/prospERO/display_record.php?ID=CRD42023397677