



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

GUSTAVO MERCURI

**Incidência e prevalência da Papilomatose Laríngea no Estado
de São Paulo**

Botucatu

2019

GUSTAVO MERCURI

Incidência e prevalência da Papilomatose Laríngea no Estado
de São Paulo

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

Orientadora: Professora Titular Regina Helena
Garcia Martins

Botucatu

2019

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: LUCIANA PIZZANI-CRB 8/6772

Mercuri, Gustavo.

Incidência e prevalência da papilomatose laríngea no estado de São Paulo / Gustavo Mercuri. - Botucatu, 2019

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Regina Helena Garcia Martins

Capes: 40102025

1. Papillomaviridae. 2. Prevalência. 3. Incidência. 4. Neoplasias laríngeas.

Palavras-chave: Prevalência; Incidência; Papiloma Vírus Humano (HPV); Papilomatose laríngea; Papilomatose respiratória recorrente.

Aos meus pais, **Marcos** e **Ana**, pelo incentivo e apoio incondicionais. Pessoas que são a minha base e me proporcionaram tantas oportunidades.

AGRADECIMENTOS

A **Deus**, pela vida.

À minha irmã, **Polini**, que me apoia em tudo o que faço.

À minha noiva, **Dayane**, pela paciência e compreensão.

À minha orientadora, **Professora Titular Regina Helena Garcia Martins**, pela compreensão, paciência e carinho. É inspirador ver sua dedicação e amor naquilo que faz.

Ao **Prof. Dr. Sérgio Henrique Kiemle Trindade** e à **Profa. Dra. Daniele Cristina Cataneo** pela participação em minha banca de dissertação de mestrado e pelos apontamentos que enriqueceram este trabalho.

Aos **Professores** do Departamento de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Dr. Emanuel, Dr. José Vicente, Dr. Carlos, Dr. Norimar, Dr. Gustavo, Dr. Jair, Dra. Silke, Dr. Marão, Dr. Sérgio, Dr. Bruno, Dra. Eliana, Dr. Victor, Dra. Renata, Dra. Amanda e Dra. Tallita pelos ensinamentos.

Ao **Prof. Sérgio Augusto Rodrigues**, do Departamento de Bioprocessos e Biotecnologia da Faculdade de Ciência Agrônômicas - UNESP, pela disposição com que me ajudou nos cálculos estatísticos.

Aos meus **amigos**, família que escolhi, por sempre compartilharem os momentos comigo, mesmo que distantes fisicamente.

Aos **residentes** a mim contemporâneos, pela amizade e cumplicidade do dia-a-dia.

Aos **funcionários** do Bloco IV e da enfermaria de Otorrinolaringologia, pela prestatividade e atenção.

A todos os **funcionários** do Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço, pelo auxílio durante a residência.

Aos **funcionários** da sessão de Pós-graduação da Faculdade de Medicina de Botucatu pela atenção e disponibilidade dedicadas.

À **Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”** pela forma amigável com que me recebeu e por todo o crescimento profissional e pessoal que me proporcionou.

“Ensinar não é transferir o conhecimento, mas criar as possibilidades para a sua produção ou a sua construção. Quem ensina aprende ao ensinar e quem aprende ensina ao aprender”.

Paulo Freire

RESUMO

Mercuri G. Incidência e Prevalência da Papilomatose Laríngea no Estado de São Paulo [dissertação]. Botucatu, SP: Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista; 2019.

Introdução: A papilomatose respiratória recorrente ou papilomatose laríngea recorrente é a neoplasia benigna da laringe causada pelo Papiloma Vírus Humano, caracterizando-se pela presença de lesões proliferativas exofíticas recorrentes. A ausência de tratamento curativo, os custos relacionados ao diagnóstico, prevenção e tratamento das doenças causadas pelo HPV apresentam importante impacto econômico em todo mundo. No entanto, a falta de dados epidemiológicos nacionais, quanto à incidência e prevalência da papilomatose laríngea no Brasil não nos permite analisar o comportamento da doença em nossa população, bem como os benefícios da vacinação. **Objetivo:** Estimar a incidência e a prevalência da Papilomatose Laríngea no Estado de São Paulo. **Métodos:** Estudo populacional que objetivou levantar todos os casos diagnosticados de Papilomatose Laríngea do Estado de São Paulo, considerando os principais centros de diagnóstico desta enfermidade. Foram mapeados e selecionados os principais serviços de residência e especialização em Otorrinolaringologia do Estado de São Paulo, a partir dos dados fornecidos pela Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial (ABORL-CCF). Através do preenchimento de um questionário obtivemos os dados para estimar a prevalência e a incidência mínimas para o Estado em 2017. **Resultados:** O questionário foi respondido voluntariamente por 57% dos serviços de Residência e Especialização em Otorrinolaringologia do Estado de São Paulo. Em 2017, havia no mínimo 159 casos em tratamento de Papilomatose Laríngea, correspondendo a uma prevalência mínima de 3,60 casos por milhão de habitantes, e 84 casos novos de Papilomatose Laríngea, resultando em uma estimativa de incidência mínima de 1,92 casos por milhão de habitantes. Em relação ao gênero, observamos uma prevalência mínima de 4,23 casos por milhão de habitantes entre os homens e 2,77 casos por um milhão de habitantes entre as mulheres. Conclui-se que a prevalência entre os homens é 52% maior que a prevalência das mulheres. Quanto as faixas etárias (indivíduos abaixo de 20 anos e com mais ou igual a 20 anos), observamos discreta prevalência para indivíduos abaixo de 20 anos. A análise isolada dos índices de incidência e prevalência mínimos das grandes cidades do Estado de São Paulo corresponderam: Campinas à 23,46 e 33,89, Ribeirão Preto à 15,10 e 34,74, São José do Rio Preto à 16,0 e 50,31, São Paulo à 1,53 e 2,82, e Sorocaba à 7,84 e 26,66. **Conclusão:** A análise das respostas dos questionários respondidos referente à papilomatose laríngea permitiu-nos concluir: - Índice de incidência e prevalência mínimos no ano de 2017 correspondendo no Estado de São Paulo à 1,92 e 3,60; - Predileção para o gênero masculino (1,52/1,0). - Índice de incidência e prevalência mínimos nas grandes cidades no ano de 2017, correspondendo Campinas à 23,46 e 33,89, Ribeirão Preto à 15,10 e 34,74, São José do Rio Preto à 16,0 e 50,31, São Paulo à 1,53 e 2,82, e Sorocaba à 7,84 e 26,66.

Palavras-chave: Incidência, Prevalência, Papilomatose Laríngea, Papilomatose Respiratória Recorrente, Papiloma Vírus Humano (HPV).

ABSTRACT

Mercuri G. Incidence and Prevalence of Laryngeal Papillomatosis in São Paulo State [thesis]. Botucatu, SP: Faculty of Medicine of Botucatu, Universidade Estadual Paulista; 2019.

Introduction: Recurrent respiratory papillomatosis or recurrent laryngeal papillomatosis is a benign laryngeal neoplasm caused by Human Papilloma Virus, characterized by the presence of recurrent exophytic proliferative lesions. Without curative treatment, costs related to the diagnosis, prevention, and treatment of HPV-related diseases have a significant economic impact worldwide. However, the lack of national epidemiological data on the incidence and prevalence of laryngeal papillomatosis in Brazil does not allow us to analyze the behavior of the disease in our population, as well as the benefits of vaccination. **Objective:** To estimate the incidence and prevalence of Laryngeal Papillomatosis in the State of São Paulo. **Methods:** A population study was conducted aiming to raise all the diagnosed cases of Laryngeal Papillomatosis of the State of São Paulo, considering the main centers of diagnosis of this disease. The main services of residence and specialization in Otorhinolaryngology of the State of São Paulo were mapped and selected, based on the data provided by the Brazilian Association of Otorhinolaryngology and Cervical-Facial Surgery (ABORL-CCF). By completing a questionnaire we obtained the data to estimate the minimum prevalence and incidence for the State in 2017. **Results:** The questionnaire was voluntarily answered by 57% of the Residency and Specialization in Otorhinolaryngology services of the State of São Paulo. In 2017, there were at least 159 cases of Laryngeal Papillomatosis, corresponding to a minimum prevalence of 3.60 cases per million inhabitants, and 84 new cases of Laryngeal Papillomatosis, resulting in an estimated incidence of at least 1.92 cases per million people. Regarding gender, we observed a minimum prevalence of 4.23 cases per one million among men and 2.77 cases per one million inhabitants among women. It is concluded that the prevalence among men is 52% higher than the prevalence of women. Regarding the age groups (individuals under 20 years or more or equal to 20 years), we observed a slight prevalence for individuals under 20 years. The isolated analysis of the minimum incidence and prevalence indexes of the big cities of São Paulo State corresponded: Campinas at 23.46 and 33.89, Ribeirão Preto at 15.10 and 34.74, São José do Rio Preto at 16.0 and 50.31, São Paulo at 1.53 and 2.82, and Sorocaba at 7.84 and 26.66. **Conclusion:** The analysis of the answers of the questionnaires answered regarding laryngeal papillomatosis allowed us to conclude: - Minimum incidence and prevalence index in 2017 corresponding in the São Paulo State to 1.92 and 3.60; - Predilection for the male gender (1.52/1.0). - Minimum incidence and prevalence index in big cities in 2017, corresponding to Campinas at 23.46 and 33.89, Ribeirão Preto at 15.10 and 34.74, São José do Rio Preto at 16.0 and 50.31, São Paulo at 1.53 and 2.82, and Sorocaba at 7.84 and 26.66.

Keywords: Incidence, Prevalence, Laryngeal Papillomatosis, Recurrent Respiratory Papillomatosis, Human Papilloma Virus (HPV).

SUMARIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 OBJETIVO	17
3 MATERIAL E MÉTODOS	19
3.1. Coleta dos dados	19
3.2 Cálculo da amostra	20
3.3 Processamento e Análise dos dados	20
3.4 Análise ética	21
4 RESULTADOS	23
4.1 Respostas dos questionários dos serviços incluídos no estudo.....	23
4.2 Prevalência e incidência mínimas da papilomatose laríngea na população do Estado de São Paulo em 2017	24
4.2.1 Prevalência	24
4.2.2 Incidência	24
4.2.3 Gênero	24
4.2.4 Faixa etária.....	25
4.2.5 Vacinação	26
4.2.6 Análise selecionando-se grandes cidades.....	26
5 DISCUSSÃO	28
5.1 Vacinação	31
5.2 Considerações finais	32
6 CONCLUSÕES.....	33
REFERÊNCIAS	35
ANEXO.....	41

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Laringoscopia Direta demonstrando Lesões Exofíticas em Pregas Vocais com importante obstrução da Via Aérea.....	12
Figura 2 - Laringoscopia Direta demonstrando Lesão Exofítica em Prega Vocal Direita.	13

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Respostas dos questionários dos serviços incluídos no estudo.....	23
Tabela 2 - Prevalência e Incidência mínimas da papilomatose laríngea na população do Estado de São Paulo em 2017.....	24
Tabela 3 - Prevalência mínima da papilomatose laríngea na população do Estado de São Paulo em 2017 por gênero.....	25
Tabela 4 - Prevalência mínima da papilomatose laríngea na população do Estado de São Paulo em 2017 por faixa etária.....	26
Tabela 5 - Prevalência e Incidência mínimas nas Grandes Cidades do Estado de São Paulo em 2017.....	26

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABORL-CCF	Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial
BOS	Hospital de Otorrinolaringologia de Sorocaba - Banco de Olhos de Sorocaba
CHOV	Complexo Hospitalar Prefeito Edivaldo Orsi
CONEP	Comitê Nacional de Ética em Pesquisa
FAMEMA	Faculdade de Medicina de Marília
FAMERP	Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto
FMB	Faculdade de Medicina Botucatu
FMJ	Faculdade de Medicina de Jundiaí
GM	Gustavo Mercuri
HCFMRP-USP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP - Ribeirão Preto
HEV	Hospital Edmundo Vasconcelos
HVC	Hospital Vera Cruz
HPV	Papiloma Vírus Humano
HRAC-USP BAURU	Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais
HUSF	Universidade São Francisco
IAMSPE	Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual do Estado de São Paulo
ISCML	Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Limeira
ISCMSJRP	Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São José do Rio Preto
MEPAREM	Mestrado Profissionalizante - Programa de Pós-Graduação em Medicina
ORL	Otorrinolaringologia
PRR	Papilomatose Respiratória Recorrente
PUC CAMPINAS	Hospital e Maternidade Dr. Celso Pierro
PUC SP	Centro de Ciências Médicas e Biológicas da PUC Sorocaba
RHGM	Regina Helena Garcia Martins
SEADE	Sistema Estadual de Análise de Dados
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
UNISA	Universidade de Santo Amaro Unisa
UNOESTE	Universidade do Oeste Paulista - Hospital Regional de Presidente Prudente
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Introdução

1 INTRODUÇÃO

A papilomatose laríngea é a neoplasia benigna mais comum da laringe infantil causada pelo Papiloma Vírus Humano (HPV), um vírus DNA da família Papillomaviridae, com vários subtipos, sendo os mais comuns o HPV 6, 11, 16 e 18. Classificados como baixo potencial de risco para indução de câncer, os tipos 6 e 11 estão comumente relacionados com doenças recorrentes como os condilomas genitais e a papilomatose oral e laríngea (QUICK *et al.*, 1980; BURGER *et al.*, 2014). Por outro lado, os subtipos 16 e 18 apresentam maior risco de malignização, relacionando-se tanto com as neoplasias laríngeas como o carcinoma de colo uterino e de anus (KASHIMA *et al.*, 1990; NIV *et al.*, 2000).

Trata-se da manifestação mais importante da infecção laríngea pelo HPV, caracterizando-se pela presença de lesões múltiplas proliferativas e exofíticas de tecido conjuntivo, revestido por epitélio escamoso, acometendo inicialmente a comissura e terço anterior das pregas vocais (BENEDICT *et al.*, 2018). Pode afetar todas as porções da laringe, porém a glote é envolvida em 100% dos casos, seguida pela supraglote e suglote (MAÏGA *et al.*, 2017). Pode se estender para a árvore traqueobrônquica, parênquima pulmonar ou faringe (WIATRAK *et al.*, 2003; SOLDATSKI *et al.*, 2005; GÉLINAS *et al.*, 2008; RAD *et al.*, 2009; BENHAMOU *et al.*, 2014). A disseminação extralaríngea ocorre em 5 a 20% dos casos e sua extensão para a árvore traqueobrônquica relaciona-se a alta morbidade e mortalidade (FORTES *et al.*, 2017).

Manifesta-se de duas formas: a infanto-juvenil e a adulta (DOYLE *et al.*, 1994; SOLDATSKI *et al.*, 2005). A primeira, mais agressiva, acomete crianças nos primeiros anos de vida, apresentando pico de incidência aos cinco anos. Quanto menor a criança, pior é o prognóstico, com maior número de recidivas. Na forma adulta a faixa etária mais acometida é entre 20 e 40 anos.

Inicialmente, o paciente apresenta-se com rouquidão progressiva e permanente,

podendo evoluir com dispneia e estridor, nos casos mais graves. Nestas situações, encontram-se múltiplas lesões vegetantes confluentes ocluindo a luz glótica, estendendo-se, muitas vezes, às estruturas da supraglote e da subglote, apresentando alto índice de recidivas e intervenções cirúrgicas (LINDEBERG *et al.*, 1986; BENJAMIN *et al.*, 1988; MARTINS *et al.*, 2008).

Por outro lado, a forma adulta é, geralmente, provida de bom prognóstico. Acomete adolescentes e adultos, manifestando-se com lesões menos numerosas, focais e menos recidivantes, porém com maior potencial de malignização (DOYLE *et al.*, 1994; SOLDATSKI *et al.*, 2005).

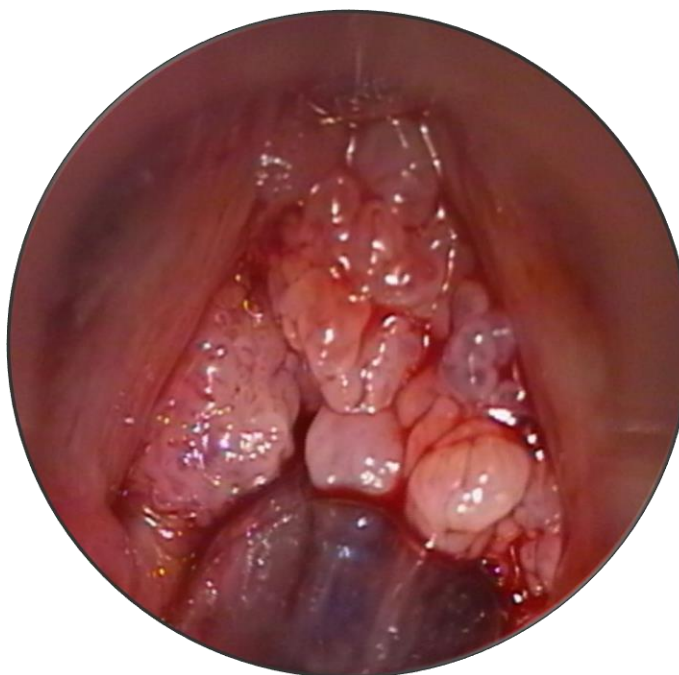


Figura 1 - Laringoscopia direta demonstrando lesões exofíticas em ambas as pregas vocais.

Fonte: Acervo pessoal da Professora Titular Regina Helena Garcia Martins.

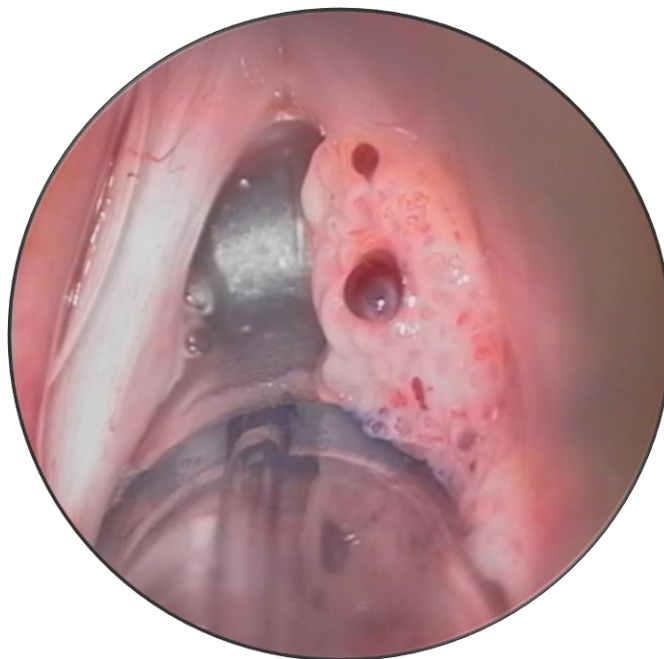


Figura 2 - Laringoscopia direta demonstrando lesão exofítica em prega vocal direita.

Fonte: Acervo pessoal da Professora Titular Regina Helena Garcia Martins.

A principal via de infecção da papilomatose laríngea é a sexual. Homens e mulheres podem ser portadores assintomáticos, transmissores e vítimas da infecção pelo HPV. Dentre os fatores de risco envolvidos com a maior prevalência entre os homens destacam-se o número elevado de parceiros sexuais, a promiscuidade, e a falta do uso de preservativos (CASTELLSAGUÉ *et al.*, 2008).

Embora o contato sexual seja o modo mais amplamente aceito de contaminação, a transmissão vertical também apresenta grande relevância. A infecção de recém-nascidos pela passagem por um canal de parto infectado por condiloma e a transmissão hematogênica, devido a presença de bolsa rota por mais de 12 horas, representam formas de transmissão materno-fetal (SKOCZYŃSKI *et al.*, 2014). Tasca *et al.* (2006) relatam incidência de 6,90 casos por 1.000 nascimentos em mães com história de lesões genitais, contra 0 casos por 1.000 nascimentos em mães sem história de lesões genitais; relatam, ainda, um risco 231,4 vezes maior de PRR em nascidos de mães com lesões durante a gravidez em relação àquelas sem história de lesão

genital.

A vacinação contra HPV tem se mostrado efetiva na prevenção e controle das doenças relacionadas ao Papiloma Vírus Humano (BURGER *et al.*, 2014; HIRAI *et al.*, 2018; MAUZ *et al.*, 2018). Os custos relacionados ao diagnóstico e tratamento das doenças causadas pelo HPV apresentam importante impacto econômico. Dados internacionais indicam que em 2003, os Estados Unidos gastaram US\$ 418 milhões para o tratamento de tais doenças (HU *et al.*, 2008). Mais recentemente, o Sistema de Saúde Italiano, gastou 528,6 milhões de euros para o tratamento de doenças relacionadas ao HPV, incluindo genitais, laríngeas, neoplasias de cabeça e pescoço e verrugas cutâneas (BAIO *et al.*, 2012).

Após a implementação da vacina tetravalente no calendário vacinal de imunização em mais de 35 países, voltado às meninas de nove a 14 anos e meninos de 11 a 14 anos, a expectativa tem sido grande em relação à possível diminuição da incidência dos casos de papilomatose laríngea, bem como melhor controle das recidivas (PARELLADA *et al.*, 2012). Para alguns autores a vacina tetravalente tem sido promissora nessa missão.

Em 2015, Mészner *et al.* relataram o caso de um menino de dois anos com Papilomatose Laríngea Recorrente e envolvimento esofágico, necessitando ao todo de 11 abordagens cirúrgicas. Após a terceira dose de vacina tetravalente, as lesões laríngeas e esofágicas desapareceram completamente e durante dois anos subsequentes, não foram detectados novos brotos de papiloma. Uma recente Revisão Sistemática selecionou as publicações que forneceram informações sobre o número de procedimentos cirúrgicos e o tempo de observação antes e depois da vacinação. Como conclusão, afirmam que o número de procedimentos cirúrgicos foi reduzido significativamente após a vacinação contra o HPV, apoiando o uso dessa prática como um tratamento adjuvante para PRR (ROSENBERG *et al.*, 2019).

A vacinação pode ser um método promissor no tratamento da PRR, havendo vários

relatos na literatura que demonstram importante alteração com estabilização ou redução significativa da recidiva de papilomas. No entanto, tratam-se apenas de relatos de casos isolados, havendo, assim, necessidade de estudos que permitam avaliar o verdadeiro benefício da vacina na incidência da Papilomatose Respiratória Recorrente (FÖRSTER *et al.*, 2008; PAWLITA *et al.*, 2009; MUDRY *et al.*, 2011; RAMET *et al.*, 2011).

No Brasil, estima-se apenas que haja cerca de 500 mil a 1 milhão de casos novos por ano da infecção pelo HPV (CARVALHO *et al.*, 2000). No entanto, a falta de dados epidemiológicos nacionais, quanto à incidência e prevalência da PRR no Brasil não nos permite analisar o comportamento da doença em nossa população, bem como os benefícios da vacinação. Assim, o presente estudo tem como objetivo estimar a incidência e a prevalência da Papilomatose Laríngea no território do Estado de São Paulo.

Objetiva

2 OBJETIVO

Estimar a incidência e a prevalência da Papilomatose Laríngea no Estado de São Paulo.

Material e Métodos

3 MATERIAL E MÉTODOS

A população do Estado de São Paulo para o ano de 2017 foi inicialmente estimada junto ao órgão oficial, SEADE (Sistema Estadual de Análise de Dados), considerando a estratificação por sexo e idade (abaixo e acima ou igual a 20 anos). Foi realizado um estudo populacional objetivando registrar todos os casos diagnosticados de Papilomatose Laríngea do Estado de São Paulo, considerando os principais centros de diagnóstico desta enfermidade no Estado.

3.1. Coleta dos dados

Foram mapeados e selecionados os principais serviços de residência e especialização em Otorrinolaringologia do Estado de São Paulo, a partir dos dados fornecidos pela Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial (ABORL-CCF), totalizando 35 serviços. Enviamos um questionário, voltado à pesquisa (anexo A), aos chefes dos 35 serviços selecionados para preenchimento, especialmente aos profissionais que atuam na área de Laringologia. Os contatos com os responsáveis pelos serviços foram realizados via correspondência (correio), e-mail, contato telefônico e redes sociais.

As informações coletadas nos questionários foram somente dados numéricos, do total de casos diagnosticados de Papilomatose Laríngea atendidos pelos serviços, não contemplando informações pessoais e individuais desses pacientes.

Os itens avaliados no questionário incluíram:

- Identificação do Serviço de Otorrinolaringologia;
- Identificação do Preceptor Responsável pela disciplina de Laringologia;
- Número de Total de Casos Atendidos (Novos e Antigos) com PRR em 2017;
- Número de Casos Novos Diagnosticados com PRR em 2017;
- Gênero;

- Faixa etária (< 20 anos e ≥ 20 anos);
- Vacinação (número de casos que receberam vacina).

Os dados obtidos nos questionários, respondidos pelos Centros de ORL selecionados, foram arquivados em banco de dados tipo Excel.

3.2 Cálculo da amostra

Assim, foi possível obter uma estimativa da prevalência e incidência mínimas para o Estado em 2017, visto que foram observados no mínimo o número de casos encontrados neste levantamento.

A estimativa da Prevalência Mínima foi obtida pela seguinte relação:

$$P_{min} = \frac{x}{N} \times 1.000.000$$

onde x é o número mínimo de casos em tratamento no Estado de São Paulo no ano de 2017 e N é a população total do Estado.

A estimativa da Incidência Mínima foi obtida por:

$$I_{min} = \frac{y}{N} \times 1.000.000$$

onde y é o número mínimo de casos novos diagnosticados em 2017 no Estado de São Paulo e N é a população total do Estado.

3.3 Processamento e Análise dos dados

Os resultados, após os cálculos, foram apresentados sob a forma de tabela.

3.4 Análise ética

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu, conforme deliberação nº 2.700.908, sem necessidade de envio à CONEP (Comitê Nacional de Ética em Pesquisa), do Ministério da Saúde.

Resultados

4 RESULTADOS

O questionário foi respondido voluntariamente por 20 dos 35 serviços de Residência e Especialização em Otorrinolaringologia do Estado de São Paulo (57%). Destes, 14 (70%) preencheram todos os itens do questionário e seis responderam parcialmente. Dentre os itens com respostas incompletas constam sexo, idade e vacinação.

4.1 Respostas dos questionários dos serviços incluídos no estudo

A Tabela 1 contempla as informações contidas nos questionários distribuídos conforme os serviços de Otorrinolaringologia, número de casos do serviço, número de casos novos no serviço, sexo, idade e vacinação contra o HPV.

Tabela 1 - Respostas dos questionários dos serviços incluídos no estudo.

Serviços de ORL do Estado de São Paulo	Casos Totais (n)	Casos Novos (n)	Sexo		Idade		Vacinação Contra HPV
			Masculino	Feminino	<20	≥20	
UNISA	3	0	2	1	0	3	1
CHOV	2	2	2	0	2	0	0
IAMSPE	4	4	4	0	0	4	---
FMJ	3	3	2	1	2	1	0
HCFMUSP	24	13	10	14	---	---	---
PUC CAMPINAS	5	1	3	2	3	2	2
UNICAMP	28	24	18	10	10	18	0
FMB	9	4	3	6	2	7	9
FAMERP	10	4	3	7	4	6	1
HCFMRP-USP	23	10	18	5	4	19	0
PUC SP	5	2	---	---	---	---	0
FAMEMA	3	2	2	1	---	---	---
ISCML	0	0	0	0	0	0	0
BOS	12	3	8	4	1	11	2
HRAC-USP BAURU	5	3	3	2	2	3	1
UNOESTE	3	3	2	1	1	2	0
HEV	2	1	---	---	---	---	---
HUSF	2	2	0	2	1	1	1
ISCMSJRP	12	3	7	5	2	10	---
HVC	4	0	3	1	0	4	4
TOTAL	159	84	90	62	34	91	21

4.2 Prevalência e incidência mínimas da papilomatose laríngea na população do Estado de São Paulo em 2017

4.2.1 Prevalência

A população do Estado de São Paulo em 2017, quando esta pesquisa foi realizada, foi estimada em 43.674.533 habitantes, sendo 21.254.164 homens e 22.420.369 mulheres. No Estado de São Paulo, em 2017, havia no mínimo 159 casos em tratamento de Papilomatose Laríngea, correspondendo a uma prevalência mínima de 3,60 casos por milhão de habitantes ($159/43.674.533 \times 1.000.000$) (Tabela 2).

4.2.2 Incidência

Em 2017 havia um número mínimo de 84 casos novos de Papilomatose Laríngea no Estado de São Paulo, resultando em uma estimativa de incidência mínima de 1,92 casos novos por milhão de habitantes ($84/43.674.533 \times 1.000.000$). Tais resultados foram expressos na Tabela 2.

Tabela 2 - Prevalência e Incidência mínimas da papilomatose laríngea na população do Estado de São Paulo em 2017.

Grupos	População de SP	Prevalência total de casos/milhão	Incidência casos novos /milhão
População Total - SP	43.674.533	159 (3,60)	84 (1,92)

4.2.3 Gênero

Em relação à distribuição por gênero, quatro questionários não contemplaram tais informações. Dentre os restantes, com relação aos homens, observou-se 4,23 casos por um milhão ($90/21.254.164 \times 1.000.000$) e entre as mulheres, 2,77 casos por um milhão de

habitantes ($62/22.420.369 \times 1.000.000$). Assim, a razão de prevalência foi de 1,52 (4,23/2,77), ou seja, a prevalência entre os homens é 52% maior que a prevalência das mulheres (Tabela 3).

Tabela 3 - Prevalência mínima da papilomatose laríngea na população do Estado de São Paulo em 2017 por gênero.

Grupos	População de SP	Prevalência total de casos/milhão	Razão de prevalência
Gênero			
Masculino	21.254.164	90 (4,23)	1,52
Feminino	22.420.369	62 (2,77)	1,00

4.2.4 Faixa etária

Ao analisarmos as respostas dos questionários relativas à faixa etária, observamos que havia informações em apenas de 125 casos em tratamento de papilomatose laríngea, pois alguns serviços não preencheram esta informação. Em 2017, a população do Estado de São Paulo, de acordo com a faixa etária, foi estimada em 11.624.034 para indivíduos abaixo de 20 anos e 32.050.499 para indivíduos com mais ou igual a 20 anos. Assim observou-se 2,92 casos por milhão de habitantes ($34/11.624.034 \times 1.000.000$) em indivíduos abaixo de 20 anos e 2,84 casos por milhão de habitantes em indivíduo com mais ou igual a 20 anos ($91/32.050.499 \times 1.000.000$). Assim, a razão de prevalência foi de 1,03 (2,92/2,84), ou seja, observamos uma razão de prevalência muito semelhante entre as faixas etárias, com discreta prevalência para indivíduos abaixo de 20 anos.

Assim, os cálculos, em relação à faixa etária, foram estimados com um número menor de pacientes (Tabela 4).

Tabela 4 - Prevalência mínima da papilomatose laríngea na população do Estado de São Paulo em 2017 por faixa etária.

Grupos	População de SP	Prevalência total de casos/milhão	Razão de prevalência
Faixa etária (em anos)			
< 20	11.624.034	34 (2,92)	1,03
≥ 20	32.050.499	91 (2,84)	1,00

4.2.5 Vacinação

As informações relativas à vacinação foram as mais falhas. As respostas dos questionários indicaram que apenas 21 pacientes haviam sido submetidos ao tratamento e cinco serviços não preencheram este dado, dificultando a interpretação e análise dos dados.

4.2.6 Análise selecionando-se grandes cidades

Devido às diferenças populacionais entre centros de otorrinolaringologia no Estado de São Paulo, consideramos importante avaliar os resultados referentes à prevalência e incidência de papilomatose laríngea, isoladamente, envolvendo apenas as grandes cidades, onde foram detectados os maiores números de casos. Tais cálculos basearam-se no tamanho populacional de cada cidade em 2007, como se segue:

Tabela 5 - Prevalência e Incidência mínimas nas Grandes Cidades do Estado de São Paulo em 2017.

Grandes Cidades	População	Prevalência total de casos/milhão	Incidência casos novos/milhão
Campinas	1.150.753	33,89	23,46
Ribeirão Preto	661.997	34,74	15,10
São José do Rio Preto	437.273	50,31	16,0
São Paulo	11.696.088	2,82	1,53
Sorocaba	637.436	26,66	7,84

Discussão

5 DISCUSSÃO

A papilomatose laríngea é uma doença benigna, relativamente rara na prática clínica, porém com alto índice de recidivas e intervenções cirúrgicas. Os sintomas podem se tornar angustiantes quando a proliferação dos brotos verrucosos ocluir a luz glótica e se estender à traqueia, ou até mesmo aos pulmões (WIATRAK *et al.*, 2003; SOLDATSKI *et al.*, 2005; GÉLINAS *et al.*, 2008; RAD *et al.*, 2009; BEST *et al.*, 2012; BENHAMOU *et al.*, 2014; FORTER *et al.*, 2017). Quanto menor a faixa etária acometida, maior o número de recidivas. As manipulações cirúrgicas não são isentas de sequelas à mucosa laríngea, sendo as sinéquias e as estenoses as mais temíveis. A predileção pela glote e, mais especificamente, pela comissura anterior das pregas vocais, facilita o aparecimento de aderências locais (FILHO *et al.*, 2003; HOČEVAR-BOLTEŽAR *et al.*, 2003; AVELINO *et al.*, 2004; BOSTROM *et al.*, 2005; GEREIN *et al.*, 2006).

Diversos tratamentos têm sido propostos na literatura a fim de diminuir as recidivas e, conseqüentemente, as intervenções cirúrgicas, da papilomatose laríngea recorrente, entretanto nenhum deles garante a cura definitiva. Entre as propostas terapêuticas destacam-se os tratamentos adjuvantes, no entanto, os seus benefícios não são unânimes entre os autores (HOČEVAR-BOLTEŽAR *et al.*, 2011; MUDRY *et al.*, 2011; MÉSZNER *et al.*, 2015; CARIFI *et al.*, 2015; SULLIVAN *et al.*, 2017; ZUR *et al.*, 2017; ROSENBERG *et al.*, 2019). Nos últimos anos houve uma grande expectativa de melhor controle das recidivas da papilomatose laríngea com a vacinação tetravalente contra os quatro principais subtipos de HPV, 6, 11, 16 e 18. Um recente estudo de revisão sistemática e metanálise sobre os benefícios da vacinação contra HPV indicou diminuição do número de recidivas e aumento do intervalo entre as cirurgias (ROSENBERG *et al.*, 2019).

Para nos certificarmos, a longo prazo, dos reais benefícios das campanhas de vacinação anti-HPV adotadas em todo o país, recomendadas para faixas etárias cada vez mais abrangentes,

é necessário conhecermos a prevalência e a incidência da papilomatose laríngea atual no território nacional. Esses dados não estão disponíveis na literatura, não existindo estudos populacionais nacionais e sim, apenas série de casos.

Na literatura internacional, existem alguns dados dos Estados Unidos relativos à incidência e prevalência da papilomatose laríngea. Um deles apontou uma estimativa de incidência de 43 por 1.000.000 entre crianças com menos de 14 anos (DERKAY *et al.*, 1995). Em outro estudo, Armstrong *et al.* (2000) apontaram índices de incidência e prevalência, respectivamente, para as cidades de Atlanta (11,1 e 25,9 por 1.000.000 habitantes) e Seattle (3,6 e 16,9 por 1.000.000 habitantes). Campisi *et al.* (2010) realizaram uma pesquisa populacional nas crianças e jovens do Canadá e constataram uma incidência de papilomatose de 2,4 por 1.000.000 e prevalência de 11,1 por 1.000.000. Mais tarde, em 2014, Marsico *et al.* publicaram um interessante estudo retrospectivo de coorte longitudinal em 2006 nos Estados Unidos, utilizando grandes bancos de seguradoras privadas e públicas da população de 0 a 17 anos. Os autores constataram uma incidência de papilomatose laríngea para ambas as seguradoras, respectivamente, de 5,1 e 10,3 por 1.000.000, com pico de incidência entre 0 a 4 anos, e taxa de prevalência para ambas de 14,5 e 29,3 por 1.000.000, respectivamente. Assim, destacaram a maior incidência e prevalência em crianças com nível sócio econômicos mais baixos.

Como vimos, os índices de prevalência e incidência variam muito em cada região e, provavelmente, as condições socioeconômicas, culturais e geográficas influenciam diretamente nos dados epidemiológicos. Ao analisarmos os resultados deste estudo apresentados na tabela 2, referente às respostas dos 20 centros de atendimento em otorrinolaringologia do Estado de São Paulo, concluímos que nossos índices de prevalência (3,60) e de incidência (1,92) são inferiores aos apresentados na literatura internacional. Por outro lado, ao analisamos os resultados apenas das quatro grandes cidades (tabela 6), exceto a cidade de São Paulo, observamos taxas muito semelhantes às internacionais. Poucos serviços da cidade de São Paulo

responderam os questionários, portanto não consideramos os resultados representativos pois a taxa de adesão ao estudo foi muito baixa, prejudicando a interpretação dos dados. Outro ponto a ser destacado é a falta de inclusão neste estudo de alguns serviços privados de otorrinolaringologia, bem como de alguns grandes centros que não responderam os questionários. A falta das informações destes serviços nacionais não nos permitiu comparar os registros epidemiológicos de diversos estados do nosso país.

Em relação ao gênero, tem sido proposta a predominância da papilomatose laríngea no sexo masculino (LINDEBERG *et al.*, 1986). No presente estudo, constatamos uma maior prevalência da papilomatose entre os homens na razão de 1,52:1, dado este significativo, considerando o número maior de mulheres na população geral do estado de São Paulo. Em um estudo retrospectivo que incluiu 48 casos de papilomatose laríngea diagnosticados em um período de dez anos no Senegal, Maïga *et al.* (2017) registraram 4,8 casos ao ano, com evidente predomínio entre os homens (n=32). A prevalência entre homens foi também destacada por Rasmussen *et al.* (2017) em uma série de casos que incluiu 61 pacientes com papilomatose laríngea, havendo 2,4:1. Em um estudo retrospectivo que incluiu 60 pacientes com papilomatose laríngea, Kurita *et al.* (2015) identificaram predomínio do gênero masculino tanto no grupo infanto juvenil (1,2:1) como no grupo de adultos (5:1). Por outro lado, James *et al.* (2018) apresentaram uma série de casos composta por 51 pacientes portadores de papilomatose laríngea atendidos em um serviço de otorrinolaringologia da Tanzânia, e não identificaram diferença entre os gêneros (26 mulheres e 25 homens).

Em relação à idade, observamos uma razão de prevalência muito semelhante entre as faixas etárias, com discreta prevalência para indivíduos abaixo de 20 anos. A opção por escolher a idade de 20 anos na distribuição das faixas etárias foi necessária por ser esta a metodologia utilizada no censo populacional da fonte consultada neste estudo (SEADE). Tais dados impossibilitaram avaliar a incidência isolada da papilomatose laríngea infantil. Em 2003, em

um estudo com 44 pacientes, sendo que 21 (47,72%) apresentaram a forma juvenil e 23 (52,27%) a forma adulta, não havendo diferença estatística entre os dois grupos (FILHO *et al.*, 2003).

Por outro lado, para alguns autores a forma infanto-juvenil é a predominante. Em um estudo que incluiu 51 pacientes realizado por James *et al.* (2018), 37% eram crianças com menos de seis anos de idade. Maïga *et al.* (2017) descreveram uma população de 48 casos de papilomatose laríngea da qual 50% deles apresentavam menos de dez anos de idade. Por outro lado, Ilboudo *et al.* (2019) não observou diferença nas faixas etárias em um estudo que incluiu 31 pacientes, sendo 15 deles com menos de 15 anos e 16 adultos, entre 28 a 65 anos.

5.1 Vacinação

As vacinas contra o HPV foram introduzidas nos Estados Unidos em 2006, inicialmente recomendadas apenas para meninas e mulheres jovens, sendo posteriormente ampliadas para incluir meninos e homens jovens. Atualmente, a vacinação é recomendada para todas as crianças de 11 ou 12 anos, mulheres jovens até os 26 anos e homens jovens até os 21 anos de idade, sendo os custos arcados por seguradoras privadas e programas públicos. Mesmo após tantos anos de disponibilização da vacina ainda são elevados os índices de incidência e prevalência de papilomatose laríngea nos Estados Unidos. No Brasil a vacinação foi introduzida a partir de 2014, quando o ministério da saúde passou a oferecer a vacinação gratuita e, atualmente, está indicada para meninas de 9 a 14 anos e meninos de 11 a 14 anos de idade.

Infelizmente nossos dados não nos permitiu concluir o número exato de pacientes vacinados em cada um dos serviços. Observamos que a vacinação não tem sido preconizada pela maioria dos serviços, uma vez que, aproximadamente, apenas 13% dos pacientes com papilomatose laríngea adotaram essa conduta. Se considerarmos que o programa de vacinação contra o HPV em nosso país teve início há 5 anos, esta taxa é muito inferior a esperada,

necessitando de maior divulgação e adesão a este tratamento adjuvante. Ao analisarmos a taxa de adesão de trabalhos internacionais, observamos que está se encontra muito superior à nossa, como apresentada por Yiu *et al.* (2018) de 43,8%.

A padronização da vacinação, mesmo em crianças portadoras do HPV, tem sido destacada por diversos autores. Hirai *et al.* (2018) acompanharam durante um ano, 11 pacientes portadores de papilomatose após a vacinação, por meio de rastreio viral de HPV nas secreções laríngeas. Em oito pacientes foram observados conversão negativa para o vírus nas secreções.

Há uma expectativa muito grande no que se refere ao número de recidivas, prolongamento do período entre cirurgias e até mesmo a cura. Matsuzaki *et al.* (2019) acompanharam 16 pacientes após a vacinação por 12 meses e observaram uma diminuição de 80% do número de recidivas.

5.2 Considerações finais

Apesar da limitação na documentação dos dados e das dificuldades na obtenção dos retornos dos formulários preenchidos completamente pelos serviços de Residência e Especialização Médica em ORL no Estado de São Paulo, conseguimos estimar minimamente os dados epidemiológicos sobre a Papilomatose Laríngea, previamente inexistentes na Literatura Brasileira. Acreditamos que tais dados possam contribuir com maior conhecimento sobre a doença na população estudada, além de, prover dados iniciais para possíveis estudos prospectivos sobre os reais benefícios da vacinação contra o HPV, em especial os estudos multicêntricos.

6 CONCLUSÕES

A análise das respostas dos questionários respondidos por 20 centros de Otorrinolaringologia com serviços de Residência e Especialização mapeados no Estado de São Paulo referente à papilomatose laríngea permitiu-nos concluir, que no ano de 2017:

- O índice de incidência e prevalência, no Estado de São Paulo, correspondeu à no mínimo 1,92 casos novos por milhão de habitantes e 3,60 casos por milhão de habitantes;
- A predileção para o gênero masculino, a prevalência mínima de casos entre os indivíduos masculino correspondeu a aproximadamente uma vez e meia a prevalência da população feminina (razão de prevalência igual a 1,52).
- O índice de incidência e prevalência mínimos nas Grandes Cidades do Estado de São Paulo correspondendo em:
 - Campinas à 23,46 casos novos por milhão de habitantes e 33,89 casos por milhão de habitantes;
 - Ribeirão Preto à 15,10 casos novos por milhão de habitantes e 34,74 casos por milhão de habitantes;
 - São José do Rio Preto à 16,0 casos novos por milhão de habitantes e 50,31 casos por milhão de habitantes;
 - São Paulo à 1,53 casos novos por milhão de habitantes e 2,82 casos por milhão de habitantes;
 - Sorocaba à 7,84 casos novos por milhão de habitantes e 26,66 casos por milhão de habitantes.

Referências

REFERÊNCIAS

- Armstrong LR, Preston EJ, Reichert M, Phillips DL, Nisenbaum R, Todd NW, Inglis AF, Manning SC, Reeves WC. Incidence and prevalence of recurrent respiratory papillomatosis among children in Atlanta and Seattle. *Clin Infect Dis*. 2000;31:107–9.
- Avelino MAG, Ferri RG. Conduta no papiloma laríngeo. In: Devitis RA, Tsuji DH, editores. *Manual Prático de Laringologia*. 1a ed. Rio de Janeiro: Di Livros Editora; 2011. p.177-84.
- Avelino MAG, Gutzman RL, Fujita RR, Pignatari S, Weckx LLM, Pontes P. Estudo do efeito do Cidofovir na papilomatose laríngea recorrente em crianças: relato preliminar. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2004;70:734-38.
- Baio G, Capone A, Marcellusi A, Mennini FS, Favato G. Economic burden of human papillomavirus-related diseases in Italy. *PLoS One*. 2012;7:e49699.
- Benedict PA, Ruiz R, Yoo M, Verma A, Ahmed OH, Wang B, Dion GR, Voigt A, Merati A, Rosen CA, Amin MR, Branski RC. Laryngeal distribution of recurrent respiratory papillomatosis in a previously untreated cohort. *Laryngoscope*. 2018;128:138-43.
- Benhamou C, Raji A, Laraqui N, Mokrim B, Touhami M, Chekkoury IA, Benchakroun Y. Papillomatose laryngée de lenfant. A propos de 68 cas. *J Forl*. 1996;45:17-20.
- Benjamin B, Parsons DS. Recurrent respiratory papillomatosis: a 10-year study. *J Laryngol Otol*. 1988;102:1022-8.
- Best SR, Mohr M, Zur KB. Systemic bevacizumab for recurrent respiratory papillomatosis: A national survey. *Laryngoscope*. 2017;127:2225–9.
- Bostrom B, Sidman J, Marker S, Lander T, Drehner D. Gefitinib Therapy for Life-Threatening Laryngeal Papillomatosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005;131:64-7.
- Burger EA, Sy S, Nygård M, Kristiansen IS, Kim JJ. Prevention of HPV-related cancers in Norway: cost-effectiveness of expanding the HPV vaccination program to include pre-adolescent boys. *PLoS One*. 2014;9:e89974.
- Campisi P, Hawkes M, Simpson K. The epidemiology of juvenile onset recurrent respiratory

papillomatosis derived from a population level national database. *Laryngoscope*. 2010;120:1233-45.

Carifi M, Napolitano D, Morandi M, Dall'Olio D. Recurrent respiratory papillomatosis: current and future perspectives. *Ther Clin Risk Manag*. 2015;11:731-8.

Carnevale C, Ferrán-De la Cierva L, Til-Pérez G, Peña-Zarza JA, Osona-Rodriguez B, Martinez-Lozano J, Sarria-Echegaray P, Arancibia-Tagle D, Tomás-Barberán M. Safe use of systemic bevacizumab for respiratory recurrent papillomatosis in two children. *Laryngoscope*. 2019;129:1001-4.

Carvalho JJM, Oyakawa N. I Consenso Brasileiro do HPV. 1a ed. São Paulo: BG Cultural; 2000.

Castellsagué X. Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2008;110(3 Suppl 2):S4-7.

Cuestas G, Rodríguez V, Doormann F, Bellia Munzón P, Bellia Munzón G. Tracheobronchial and pulmonary papillomatosis without involvement of the larynx treated with intravenous Bevacizumab in a child. *Arch Argent Pediatr*. 2019;117:e72-6.

Derkay CS. Task force on recurrent respiratory papillomas. A preliminary report. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995;121:86-1391.

Doyle JD, Gianoli JG, Espinola T, Miller RH. Recurrent respiratory papillomatosis: juvenil versus adult forms. *Laryngoscope*. 1994;104:523-7.

Filho JAX, Simoceli L, Imamura R, Tsuji DH, Sennes LU. Papilomatose laríngea recorrente: experiência de 10 anos. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2003;69:599-604.

Förster G, Boltze C, Seidel J, Pawlita M, Müller A. Juvenile laryngeal papillomatosis - immunisation with the polyvalent vaccine Gardasil (R). *Laryngo-Rhino-Otologie*. 2008;87:796-99.

Fortes HR, von Ranke FM, Escuissato DL, Araujo Neto CA, Zanetti G, Hochhegger B, Souza CA, Marchiori E. Recurrent respiratory papillomatosis: a state-of-the-art review. *Respir Med*. 2017;126:116-21.

Gélinas JF, Manoukian J, Côté A. Lung involvement in juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis: a systematic review of the literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2008;72:433-52.

Gerein V, Soldatski IL, Babkina N, Onufrieva EK, Barysik N, Pfister H. Children and partners of patients with recurrent respiratory papillomatosis have no evidence of the disease during long-term observation. *Int J Pediatric Otorhinolaryngol.* 2006;70:2061-66.

Hirai R, Makiyama K, Matsuzaki H, Oshima T. Gardasil vaccination for recurrent laryngeal papillomatosis in adult men second report: negative conversion of HPV in laryngeal secretions. *J Voice.* 2018;32:488-91.

Hočevar-Boltežar I, Sereg Bahar M, Zargi M, Gale N, Matičič M, Poljak M. Adjuvant therapy for laryngeal papillomatosis. *Acta Dermatovenereol Alp Pannonica Adriat.* 2011;20:175–80.

Hočevar-Boltežar I, Zargia M, Galeb N. Clinical course of laryngeal papillomatosis. *Int Congress Series.* 2003;1240:769-71.

Hu D, Goldie S. The economic burden of noncervical human papillomavirus disease in the United States. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198:500.e1–7.

Ilboudo M, Zohoncon TM, Traore IMA, Traore EMA, Kande A, Obiri-Yeboah D, Djigma FW, Gyebre YMC, Simpore J. Implication of low risk human papillomaviruses, HPV6 and HPV11 in laryngeal papillomatosis in Burkina Faso. *Am J Otolaryngol.* 2019;18:31094-9.

James, M, Katundu, D, Chussi D, Shija P. Prevalence, clinical presentations, associated risk factors and recurrence of laryngeal papillomatosis among inpatients attended at a Tertiary Hospital in Northern zone Tanzania. *Pan Afr Med J.* 2018;30:209.

Kashima HK, Kutcher M, Levin LS, Kesis, de Villiers EM, Shah KT. Human papillomavirus in squamous cell carcinoma, leukoplakia, lichen planus and clinically normal epithelium of the oral cavity. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1990;99:55-61.

Kurita T, Umeno H, Chitose S. Laryngeal papillomatosis: a statistical analysis of 60 cases. *Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho.* 2015;118:192–200.

Lindeberg H, Oster S, Oxlund I, Elbrond O. Laryngeal papillomas: classification and course. *Clin Otolaryngol.* 1986;11:423-9.

Maïga S, Ndiaye C, Diouf M, Diallo BK, Ndiaye M, Diouf MS, Ndiaye IC, Diouf R, Laryngeal papillomatosis in Senegal: A ten-year experience, *European Annals of Otorhinolaryngology. Head and Neck Diseases*. 2018;135:221-4.

Marsico M, Mehta V, Chastek B, Liaw KL, Derkay C. Estimating the incidence and prevalence of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis in publicly and privately insured claims databases in the United States. *Sex Transm Dis*. 2014;41:300–5.

Martins RHG, Dias NH, Gregório EA, Marques MA, Silva MG, Candeias JMG. Papilomatose laríngea: análise morfológica pela microscopia de luz e eletrônica do HPV-6. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2008;74:539-43.

Mauz PS, Schäfer FA, Iftner T, Gonser P. HPV vaccination as preventive approach for recurrent respiratory papillomatosis - a 22-year retrospective clinical analysis. *BMC Infect Dis*. 2018;18:343.

Matsuzaki H, Makiyama K, Hirai R, Suzuki H, Asai R, Oshima T. Multi-year effect of human papillomavirus vaccination on recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope*. 2019; 9999:1–6.

Mészner Z, Jankovics I, Nagy A, Gerlinger I, Katona G. Recurrent laryngeal papillomatosis with esophageal involvement in a 2 year old boy: Successful treatment with the quadrivalent human papillomatosis vaccine. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2015;7:262-6.

Mudry P, Vavrina M, Mazanek P, Machalova M, Litzman J, Sterba J. Recurrent laryngeal papillomatosis: successful treatment with human papillomavirus vaccination. *Arch Dis Child*. 2011;96:476-7.

Niv A, Sion-Vardi N, Gatot A, Fliss DM. Identification and typing of human papillomavirus (HPV) in squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *J Laryngol Otol*. 2000;114:41-6.

Parellada C, Campaner AB. Vacinas contra o papilomavírus humano: aspectos atuais. *Rev Bras Patol Trato Genit Infer*. 2012;2:47-53.

Pawlita M, Gissmann L. Recurrent respiratory papillomatosis: indication for HPV vaccination? *Dtsch Med Wochenschr*. 2009;134:S100-2.

- Quick CA, Krzyzek RA, Watts SL, Faras AJ. Relationship between condylomata and laryngeal papillomata. Clinical and molecular virological evidence. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1980;89:467-71.
- Rad MH, Alizadeh E, Ilkhanizadeh B. Recurrent laryngeal papillomatosis with bronchopulmonary spread in a 70-year-old man. *Tuberk Toraks.* 2007;55:299- 302.
- Ramet J, van Esso D, Meszner Z. Position paper-HPV and the primary prevention of cancer; improving vaccine uptake by paediatricians. *Eur J Pediatr.* 2011;170:309-21.
- Rasmussen ER, Schnack DT, Jørkov AS, Raja AA, Olsen CH, Homøe P. Long-term follow-up and outcome in patients with recurrent respiratory laryngeal papillomatosis. *Dan Med J.* 2017;64:A5424.
- Rosenberg T, Philipsen BB, Mehлум CS, Dyrvig AK, Wehberg S, Chirilă M, Godballe C. Therapeutic use of the human papillomavirus vaccine on recurrent respiratory papillomatosis: a systematic review and meta-analysis. *J Infect Dis.* 2019; 219:1016-25.
- Skoczyński M, Goździcka-Józefiak A, Kwaśniewska A. Risk factors of the vertical transmission of human papilloma virus in newborns from singleton pregnancy - preliminary report. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014;27:239-42.
- Soldatski IL, Onufrieva EK, Steklov AM, Schepin NV. Tracheal, bronchial, and pulmonary papillomatosis in children. *Laryngoscope.* 2005;115:1848-54.
- Sullivan C, Curtis S, Mouzakes J. Therapeutic use of the HPV vaccine in recurrent respiratory papillomatosis: a case report. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2017;93:103–6.
- Tasca RA, McCormick M, Clarke RW. British Association of Paediatric Otorhinolaryngology members experience with recurrent respiratory papillomatosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2006;70:1183-7.
- Wiatrak BJ. Overview of recurrent respiratory papillomatosis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;11:433-41.
- Yiu Y, Fayson S, Smith H, Matrka L. Implementation of routine HPV vaccination in the management of recurrent respiratory papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2019;128:309–315.

Zur KB, Fox E. Bevacizumab chemotherapy for management of pulmonary and laryngotracheal papillomatosis in a child. *Laryngoscope*. 2017;127:1538–42.

Anexos

ANEXO



QUESTIONÁRIO

Incidência e Prevalência da Papilomatose Laríngea no Brasil

Instituição: Cidade: Estado: Profissional responsável por este preenchimento: 1. Número de casos de Papilomatose Laríngea atendidos no seu serviço no ano de 2017 (Indicador de Prevalência)? 2. Número de casos novos de Papilomatose Laríngea atendidos no ano de 2017 (Indicador de Incidência)?

3. Você consegue distribuir os pacientes da questão número 1 quanto ao:

Gênero?

Masculino: Feminino:

Faixa etária?

Crianças
(< 20 anos) Adultos
(≥ 20 anos) 4. Quantos dos pacientes atendidos pelo serviço receberam vacina contra HPV?