



Universidade Federal do Maranhão - UFMA

**Agência de Inovação, Empreendedorismo, Pesquisa, Pós-
Graduação e Internacionalização-AGUFMA**

Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto -PPGSAD

Mestrado Acadêmico



**PAPILOMATOSE RESPIRATÓRIA RECORRENTE EM
ADULTOS – UMA REVISÃO DE ESCOPO**

ANDRESSA LIMA CASTRO BEZERRA

São Luís

2026

ANDRESSA LIMA CASTRO BEZERRA

**PAPILOMATOSE RESPIRATÓRIA RECORRENTE EM
ADULTOS – UMA REVISÃO DE ESCOPO**

Trabalho de dissertação apresentado ao curso de Pós-Graduação em Saúde do Adulto da Universidade Federal do Maranhão para obtenção do título de Mestre em Saúde do Adulto

Área de Concentração: Saúde e metabolismo Humano

Linha de Pesquisa: Estudos clínicos e epidemiológicos em saúde do adulto

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Flávia Castello Branco Vidal Cabral

Coorientadora: Prof^ª. Dr^ª. Melaine Mont' Alverne Lawall Silva

Coordenador: Prof. Dr. Marcelo Souza Andrade

São Luís

2026

ANDRESSA LIMA CASTRO BEZERRA

**PAPILOMATOSE RESPIRATÓRIA RECORRENTE EM ADULTOS – UMA
REVISÃO DE ESCOPO**

Trabalho de dissertação apresentado ao curso de Pós-Graduação em Saúde do Adulto da Universidade Federal do Maranhão para obtenção do título de Mestre em Saúde do Adulto

A Banca Examinadora de defesa de Mestrado, apresentada em sessão pública, considerou a candidata aprovada em: 13 / 03 / 2026.

Profa. Dra. Flávia Castello Branco Vidal Cabral (Orientadora)

Universidade Federal do Maranhão

Profa. Dr Vandilson Pinheiro Rodrigues (1º Examinador)

Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dr Marcelo Souza de Andrade (2º Examinador)

Universidade Federal do Maranhão

Profa. Dra. Lucele Gonçalves Lima Araújo (3º Examinador)

Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dra. Sally Cristina Moutinho Monteiro (Suplente)

Universidade Federal do Maranhão

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Diretoria Integrada de Bibliotecas/UFMA

Lima Castro Bezerra, Andressa.

Papilomatose Respiratória Recorrente em Adultos
- Uma Revisão de Escopo / Andressa Lima Castro
Bezerra. - 2026.

95 f.

Coorientador(a) 1: Melaine Mont Alverne Lawall
Silva. Orientador(a): Flávia Castello Branco
Vidal Cabral.

Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-
graduação em Saúde do Adulto/ccbs, Universidade
Federal do Maranhão, São Luís, 2026.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, fonte de força, sabedoria e sustentação em cada etapa desta trajetória. À Virgem Maria, pela intercessão constante, pelo amparo nos momentos de incerteza e pela serenidade concedida ao longo do caminho.

Ao meu esposo, Eufrasio Neto, pelo companheirismo, paciência e apoio incondicional, fundamentais para que este trabalho se concretizasse. Aos meus pais, Ivaldo e Roseli, por todo amor, incentivo e pelos valores que moldaram quem sou. A minha irmã Beatriz por toda amizade e companheirismo. Aos meus padrinhos, Marilda e Eufrasio Filho, pelo carinho, presença e apoio ao longo dessa trajetória.

Agradeço a todos os professores do mestrado, pela dedicação, ensinamentos e contribuições que foram essenciais para o meu crescimento acadêmico e científico.

Por fim, aos meus amigos, pelo apoio, compreensão e por tornarem essa jornada mais leve, mesmo nos momentos mais desafiadores.

*“Algumas respostas levam tempo. Outras exigem coragem para permanecer perguntando.”
(Autora, 2026)*

RESUMO

Introdução: A papilomatose respiratória recorrente (PRR) é uma condição rara e crônica caracterizada pelo crescimento de lesões papilomatosas benignas no trato respiratório, geralmente associadas aos genótipos 6 e 11 do papilomavírus humano (HPV). A forma de início na idade adulta apresenta curso clínico variável, com recorrência frequente e impacto funcional significativo. **Objetivo:** Mapear as evidências científicas disponíveis sobre a papilomatose respiratória recorrente de início na idade adulta, abordando aspectos epidemiológicos, clínicos e terapêuticos. **Métodos:** Trata-se de uma revisão de escopo conduzida conforme as diretrizes do Joanna Briggs Institute (JBI) e reportada segundo o Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses for Scoping Reviews (PRISMA-ScR) (Tricco et al., 2018). As buscas foram realizadas entre julho e setembro de 2025 nas bases PubMed/MEDLINE, Embase, Scopus, Web of Science, Cochrane Library, LILACS, ProQuest e Google Scholar, totalizando 2.079 registros. A seleção dos estudos ocorreu em duas etapas, seguida de extração padronizada dos dados. **Resultados:** Foram incluídos predominantemente estudos observacionais, majoritariamente conduzidos em centros terciários, com amostras pequenas a moderadas. A doença mostrou-se rara, com predomínio do sexo masculino e maior ocorrência em adultos jovens. Clinicamente, caracteriza-se por disfonia, recorrência frequente e necessidade de múltiplas intervenções cirúrgicas. O manejo baseia-se principalmente na ressecção cirúrgica, associada ao uso de terapias adjuvantes, como bevacizumabe e cidofovir, embora a evidência disponível seja heterogênea e limitada quanto à comparação de efetividade. **Conclusão:** A literatura sobre a PRR de início na idade adulta permanece fragmentada, com lacunas relevantes na epidemiologia populacional, padronização de desfechos e avaliação da efetividade terapêutica. Os achados evidenciam a necessidade de estudos multicêntricos, com delineamentos metodológicos mais robustos, bem como a validação clínica de novas abordagens terapêuticas, incluindo imunoterapia e estratégias baseadas na vacinação contra o HPV, com potencial para redução das recorrências e aprimoramento do manejo clínico. **Palavras-chave:** Papilomatose respiratória recorrente; papiloma laríngeo; papilomavírus humano; HPV 6; HPV 11.

ABSTRACT

Introduction: Recurrent respiratory papillomatosis is a rare and chronic condition characterized by benign papillomatous lesions in the respiratory tract, commonly associated with human papillomavirus (HPV) genotypes 6 and 11. Adult-onset disease presents a variable clinical course, with frequent recurrence and significant functional impact. **Objective:** To map the available scientific evidence on adult-onset recurrent respiratory papillomatosis, focusing on epidemiological, clinical, and therapeutic aspects. **Methods:** This scoping review was conducted in accordance with the Joanna Briggs Institute (JBI) methodology and reported following the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses for Scoping Reviews (PRISMA-ScR) extension (Tricco et al., 2018). Searches were performed between July and September 2025 across PubMed/MEDLINE, Embase, Scopus, Web of Science, Cochrane Library, LILACS, ProQuest, and Google Scholar, yielding 2,079 records. Study selection was performed in two stages, followed by standardized data extraction. **Results:** The included studies were predominantly observational, mainly conducted in tertiary care settings, and characterized by small to moderate sample sizes. Adult-onset recurrent respiratory papillomatosis predominantly affected young to middle-aged males. Clinically, the disease was marked by dysphonia, frequent recurrence, and the need for repeated surgical interventions. Surgical management remained the cornerstone of treatment, while adjuvant therapies, such as bevacizumab and cidofovir, showed potential benefits despite heterogeneous and limited evidence. **Conclusion:** The current evidence on adult-onset recurrent respiratory papillomatosis remains fragmented and predominantly observational, with significant gaps in population-based epidemiology, standardized outcomes, and comparative therapeutic effectiveness. There is a need for multicenter studies with robust methodological designs, as well as clinical validation of emerging therapeutic strategies, including immunotherapy and HPV vaccination approaches, which may contribute to reducing recurrence rates and improving patient outcomes.

Keywords: Recurrent respiratory papillomatosis; laryngeal papilloma; human papillomavirus; HPV 6; HPV 11; adult-onset recurrent respiratory papillomatosis.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Bases de dados e estratégias de buscas.....	22
Tabela 2.	Caracterização geral dos estudos incluídos.....	31
Tabela 3.	Caracterização epidemiológica, clínica e terapêutica da PRR de início adulto reportados nos estudos incluídos.....	41

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Lesões papilomatosas e das alterações celulares pela presença do vírus.....	14
Figura 2.	Fluxograma Prisma – ScR	24
Figura 3.	Distribuição mundial dos estudos selecionados nos continentes América do Sul, América do Norte, Europa. África, Ásia e América Central.....	26
Figura 4.	Prevalência de publicações incluídas distribuídas entre os países	27
Figura 5.	Prevalência de publicações incluídas na revisão distribuídas de acordo com o desenho de estudo.....	28
Figura 6.	Distribuição temporal das publicações incluídas sobre AoPRR (2015–2025).....	29
Figura 7.	Distribuição do sexo dos pacientes nas publicações incluídas.....	30

LISTA DE SIGLAS

PRR – Papilomatose Respiratória Recorrente
AoPRR – Papilomatose Respiratória Recorrente de Início na Idade Adulta
JoPRR – Papilomatose Respiratória Recorrente Juvenil
HPV – Papilomavírus Humano
JBI – Joanna Briggs Institute
PRISMA-ScR – Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses for Scoping Reviews
CDC- Centers for Disease Control and Prevention
SBIm- Sociedade Brasileira de Imunizações
OSF- Open Science Framework
HPV-DNA – DNA do papilomavírus humano
DNA – Ácido desoxirribonucleico
mRNA – RNA mensageiro
URR – Upstream Regulatory Region
CDKN2A – Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 2^a
TP53 – Tumor Protein p53
PD-1 – Programmed Cell Death Protein 1
PD-L1 – Programmed Death-Ligand 1
CTLA-4 – Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4
PBMC – Peripheral Blood Mononuclear Cells
VHI-10 – Voice Handicap Index-10
VHI – Voice Handicap Index
DT – Dysphonia Index
ISI – Inter-Surgical Interval
EBV – Vírus Epstein-Barr
HSV-2 – Vírus herpes simplex tipo 2
ChT – Chlamydia trachomatis
SNP – Single Nucleotide Polymorphism
MMP-8 – Matrix Metalloproteinase-8

TIMP-1 – Tissue Inhibitor of Metalloproteinases-1
HLA – Human Leukocyte Antigen
SCC – Squamous Cell Carcinoma
IV – Intravenoso
IFN – Interferon
 α -IFN – Interferon alfa
PDT – Photodynamic Therapy
KTP – Potassium Titanyl Phosphate (laser)
CO₂ – Dióxido de carbono
SOC – Standard of Care
INO-3107 / INO-3116 / INO-3117 / INO-9012 – Imunoterapias baseadas em DNA
PRGN-2012 – Terapia genética experimental
MVA-E2 – Vacina terapêutica baseada em vírus vaccinia modificado

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	REFERENCIAL TEÓRICO	15
3	OBJETIVOS	19
4	METODOLOGIA	20
5	RESULTADOS	22
6	DISCUSSÃO	53

7	CONCLUSÃO	58
	REFERÊNCIAS	70
	APÊNDICES	76
	Apêndice I – Características dos estudos excluídos	76

1 INTRODUÇÃO

A papilomatose respiratória recorrente (PRR) é uma doença benigna do trato respiratório superior causada pela infecção pelo papilomavírus humano (HPV), especialmente pelos genótipos 6 e 11 (Lépine et al., 2024). Caracteriza-se pelo crescimento de lesões papilomatosas no epitélio respiratório e por um curso clínico marcado pela recorrência após a remoção das lesões.

A condição pode manifestar-se na infância, sendo denominada papilomatose respiratória recorrente de início juvenil (JoPRR), ou na idade adulta, denominada papilomatose respiratória recorrente de início adulto (AoPRR). A transmissão ocorre predominantemente durante o parto, na forma juvenil, e por via sexual na forma adulta (Patel, 2021; Zhang et al., 2024).

Trata-se de uma doença rara, com taxa estimada de 3,5 casos por milhão de pessoas ao ano. A prevalência da JoPRR varia entre 0,2 e 4 casos por 100.000 crianças, com idade média ao diagnóstico de quatro anos e predominância masculina de 3:1. Para a AoPRR, que surge após a puberdade, mais frequentemente entre a segunda e a quarta décadas de vida, os dados epidemiológicos disponíveis são mais limitados, com estimativas variando de 0,2 a 8,4 casos por 100.000 indivíduos ao ano em diferentes regiões do mundo (Benedict et al., 2021; Sibeko, 2022; Zhang et al., 2024; Ovcinnikova et al., 2024).

As estimativas mais consistentes concentram-se em países com sistemas estruturados de vigilância epidemiológica. Enquanto a JoPRR é amplamente descrita em países como Estados Unidos, Dinamarca, Noruega e Austrália, os dados mais robustos sobre AoPRR provêm principalmente de países europeus, com destaque para Dinamarca, Noruega e Escócia (Seedat, 2020; Ovcinnikova et al., 2024).

Apesar desses avanços, a forma adulta permanece subnotificada, especialmente em países de baixa e média renda, o que limita a compreensão de sua real magnitude, curso clínico e manejo (Seedat, 2020; Levinson, 2025).

Além do impacto clínico, a PRR impõe carga econômica significativa aos sistemas de saúde. Procedimentos ambulatoriais apresentam custo médio estimado de US\$ 2.081, enquanto intervenções realizadas em centro cirúrgico variam entre US\$ 7.808 e US\$ 12.382. O intervalo médio entre intervenções é de 5,40 meses para procedimentos em consultório e de 10,59 meses para aqueles realizados em ambiente cirúrgico. Em escala populacional, estima-se que, nos Estados Unidos, o gasto anual atinja aproximadamente US\$ 123 milhões para JoPRR e US\$ 48 milhões para AoPRR, valores associados à necessidade de múltiplas intervenções ao longo do tempo (Chen et al., 2020; Ovcinnikova et al., 2024).

Do ponto de vista clínico, as lesões caracterizam-se como formações exofíticas predominantemente localizadas na laringe, podendo também acometer a nasofaringe, a árvore traqueobrônquica e, em casos avançados, o parênquima pulmonar. O curso da doença é variável, podendo evoluir desde remissão espontânea até quadros persistentes e agressivos, com recorrências frequentes e possibilidade de transformação maligna (Alonso et al., 2023; Lépine et al., 2024).

A gravidade tende a ser maior na população pediátrica, com intervalos menores entre recidivas e maior extensão anatômica das lesões. Em adultos, a evolução costuma ser mais lenta, com redução na frequência de recorrências e intervalos mais prolongados entre manifestações lesionais (Seedat, 2020; Sichero et al., 2021). Na AoPRR, o sintoma inicial mais comum é a disfonia persistente ou flutuante, frequentemente confundida com outras afecções laríngeas crônicas. Em casos de maior carga lesional, podem surgir dispneia e, em estágios avançados, estridor, podendo ocorrer obstrução parcial ou total das vias aéreas, apesar da natureza histologicamente benigna da doença (Welschmeyr, 2021; Bertino et al., 2023).

O tratamento permanece predominantemente cirúrgico, por meio de microlaringoscopias seriadas para remoção das lesões e manutenção da permeabilidade das vias aéreas. Até o momento, não há terapia curativa definitiva, o que justifica o uso de abordagens adjuvantes conforme a evolução clínica e a resposta individual do paciente (Derkay, 2018). Entre as terapias complementares, destacam-se a administração intralesional de cidofovir, associada ao aumento do intervalo entre intervenções cirúrgicas, e o uso de bevacizumabe, que tem demonstrado redução da carga lesional, especialmente em casos agressivos e refratários. Mais recentemente, a imunoterapia gênica com DNA (INO-3107) tem apresentado resultados promissores na redução das recorrências, sendo essas estratégias consideradas complementares ao manejo cirúrgico (Derkay, 2018; Ovcinnikova et al., 2024).

Paralelamente, a vacinação contra o HPV tem sido discutida tanto sob a perspectiva preventiva quanto como potencial estratégia adjuvante na redução da recorrência das lesões. Atualmente, estão disponíveis as vacinas bivalente (16/18; Cervarix®), quadrivalente (6/11/16/18; Gardasil®) e nonavalente (6/11/16/18/31/33/45/52/58; Gardasil 9®), sendo as duas últimas particularmente relevantes para a PRR por incluírem os genótipos 6 e 11, etiologicamente relacionados à doença. Desde 2024, o Sistema Único de Saúde passou a incluir pacientes com PRR, a partir de dois anos de idade, como grupo prioritário para vacinação (Ivancic et al., 2018; Brasil, 2024).

Apesar dos avanços no manejo cirúrgico, nas terapias adjuvantes e nas políticas de vacinação, a AoPRR permanece menos caracterizada que a forma juvenil, especialmente no

que se refere à epidemiologia, às manifestações clínicas e às estratégias terapêuticas em adultos (Seedat, 2020; Levinson, 2025).

Diante dessas lacunas e dos avanços recentes na compreensão e no manejo da AoPRR, justifica-se a realização desta revisão de escopo, com o objetivo de mapear as evidências científicas disponíveis e sintetizar achados clínicos, diagnósticos, epidemiológicos e terapêuticos que orientem o manejo de pacientes adultos.

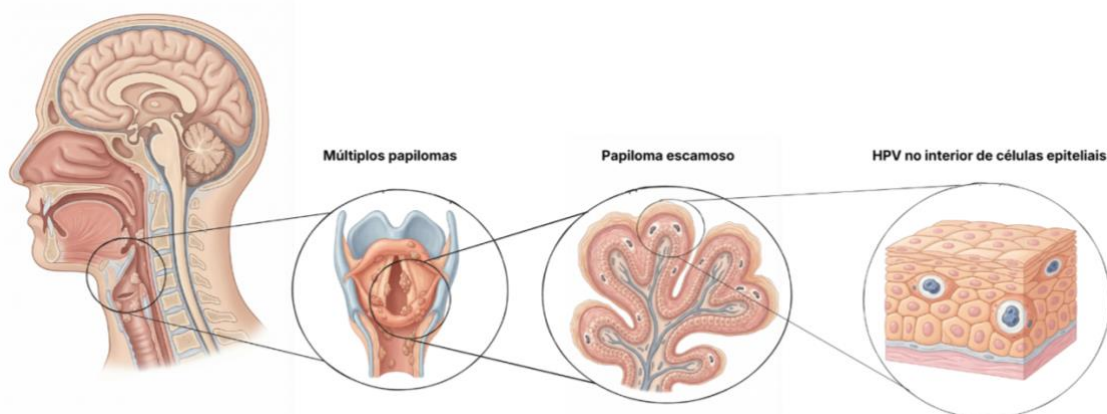
2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Relevância clínica

A papilomatose respiratória recorrente (PRR) é uma doença rara e crônica caracterizada pelo desenvolvimento de papilomas benignos no epitélio do trato aerodigestivo, com predileção pela laringe e comportamento clínico marcado pela recorrência após a remoção das lesões (Figura 1). A expressão clínica costuma envolver disfonia/rouquidão e, em casos mais extensos, sintomas obstrutivos das vias aéreas, o que impõe importante carga assistencial e impacto funcional (Fortes, 2017; Ovcinnikova *et al.*, 2024).

A disfonia, principal manifestação inicial da doença, pode ser confundida com outras afecções laringeas crônicas, como a laringite crônica e o refluxo laringofaríngeo, que compartilham sintomas semelhantes e frequentemente levam a atraso diagnóstico. Nesse contexto, a diferenciação clínica adequada é fundamental para o reconhecimento precoce da PRR e definição de condutas apropriadas (Formánek *et al.*, 2017).

Figura 1. Lesões papilomatosas e das alterações celulares pela presença do vírus.



Fonte: Elaboração própria, com uso da ferramenta Illustrae (Illustrae, 2026).

A PRR é especificamente associada à infecção por HPV, predominantemente pelos genótipos HPV-6 e HPV-11, considerados de baixo risco oncogênico. Esses genótipos sustentam a compreensão da PRR como doença HPV-mediada, com persistência viral e falha de controle imunológico efetivo em subgrupos suscetíveis à doença (Bonagura, 2010; Fortes, 2017).

2.2 Etiologia e bases imunopatogênicas na PRR do adulto

A literatura descreve a PRR como uma condição em que, apesar de o HPV ser amplamente prevalente na população, poucos indivíduos evoluem para doença clinicamente expressiva e recidivante. Isso sugere que, além da presença viral, mecanismos do hospedeiro (especialmente imunológicos) contribuem para a persistência e recorrência. Bonagura et al. (2010) discutem a PRR como um “defeito complexo” de resposta imune específica ao HPV-6/11, envolvendo alterações na resposta adaptativa e no microambiente local que favorecem manutenção da lesão.

No adulto, a PRR (AoPRR) é frequentemente interpretada como manifestação rara de infecção na mucosa por HPV, potencialmente relacionada a exposição sexual/oral e dinâmica de infecção latente versus infecção recente, ainda com lacunas sobre a via exata de aquisição da doença e sobre quais os fatores determinantes para a sua progressão (Fortes; 2017; Taliércio, 2021)

2.3 Epidemiologia e carga da PRR em adultos

Embora rara, a PRR gera carga clínica, humana e econômica desproporcional por exigir seguimento prolongado e procedimentos repetidos. A revisão sistemática de Ovcinnikova et al. (2024) sintetiza evidências de que tanto a PRR de início juvenil quanto a de início adulto carregam alta carga de recorrência e possibilidade de disseminação, além de repercutir na qualidade de vida e custos negativamente. A epidemiologia é heterogênea no mundo por diferenças entre os sistemas de vigilância, critérios epidemiológicos, aspectos clínicos e contextos populacionais.

2.4 PRR de início no adulto: transmissão e fatores associados

A AoPRR é descrita como condição rara e possivelmente comparável com outras doenças causadas do Papiloma vírus humano de mucosa, com plausível relação com exposição sexual e transmissão orogenital, embora a transmissão horizontal específica não esteja

completamente caracterizada. Taliercio *et al.* (2015) destacam limitações para recomendações definitivas de aconselhamento sexual, reforçando que o conhecimento ainda é incompleto e que decisões clínicas precisam considerar incerteza e contexto individual.

Quanto a fatores associados, Ruiz *et al.* (2014) conduziram estudo prospectivo caso-controle para avaliar fatores de risco em AoPRR, apontando associações com variáveis comportamentais (p.ex., história sexual) e destacando a necessidade de estudos adicionais para esclarecer causalidade e mecanismos.

2.5 Manifestações clínicas, extensão e complicações relevantes

A apresentação clínica da PRR no adulto tende a iniciar por disfonia persistente e pode evoluir para comprometimento respiratório conforme extensão e volume das lesões. Revisões de literatura gerais do “estado da arte” sintetizam que a doença, embora usualmente laríngea, pode envolver estruturas subglóticas/traqueobrônquicas e, mais raramente, o parênquima pulmonar, configurando quadros mais graves e com maior risco de complicações sendo que o genótipo do HPV11 apresenta maior associação com a forma agressiva da doença (Fortes, 2017; Sechi *et al.*, 2024)

A complicação pulmonar, apesar de incomum, é central no espectro de gravidade. Sechi *et al.* (2024) em revisão sistemática, avaliaram prevalência de envolvimento pulmonar e tumor pulmonar em PRR (juvenil e adulta) e discutem o papel de genótipos de HPV na progressão de severidade, ressaltando importância de vigilância e estratificação de risco.

2.6 Displasia e risco de transformação maligna

A PRR é predominantemente benigna, porém a literatura reconhece ocorrência de displasia e transformação maligna em uma minoria de casos, especialmente em trajetórias prolongadas e/ou doença mais agressiva. Em uma coorte multicêntrica, observou-se que a maioria dos casos de PRR estavam associados ao HPV-6/11 e analisou-se a relação entre genótipo e neoplasia de alto grau do trato respiratório, contribuindo para a discussão de risco de malignização e necessidade de acompanhamento apropriado.

Além disso, foi avaliada a ocorrência de displasia e carcinoma *in situ* em uma coorte de pacientes com PRR, trazendo estimativas e discussão de fatores clínicos associados (Omland *et al.*, 2014; Karatayli-Ozgursoy *et al.*, 2015).

2.7 Manejo terapêutico e estratégias adjuvantes

O manejo padrão permanece centrado no controle local das lesões, sobretudo por técnicas cirúrgicas repetitiva, visando manter via aérea pérvia e preservar função vocal. Contudo, a recorrência frequente impulsiona busca por mais terapias adjuvantes (Fortes, 2017).

Embora não promova cura, entre as terapias adjuvantes está o cidofovir intralesional que se trata de um antiviral análogo de nucleotídeo usando como adjuvante com o objetivo de reduzir a frequência das lesões, é amplamente reportado na literatura. Estudos revisam evidências do uso do cidofovir em PRR, descrevendo variabilidade de protocolos (doses/concentrações e intervalos) e resultados clínicos, além de limitações metodológicas dos estudos, o que é particularmente útil para mapear o “estado da evidência” na forma de revisão de escopo (Fusconi *et al.*, 2014; Ivanvic *et al.*, 2018).

Mais recentemente, terapias antiangiogênicas ganharam espaço, especialmente o bevacizumabe sistêmico, um anticorpo monoclonal anti-VEGF, que reduz a neovascularização e pode diminuir o volume das lesões em casos selecionados. É importante destacar que a PRR não possui cura definitiva, e a utilização dessa estratégia se insere no objetivo de controle clínico. Foram publicados consensos com orientação detalhada para administração sistêmica (seleção, monitorização e ajustes), refletindo maturação do campo e necessidade de consolidar como/onde/para quem essa estratégia vem sendo aplicada e avaliada (Best *et al.*, 2024; Canchala *et al.*, 2022).

2.8 Vacinação contra HPV: prevenção e possível papel adjuvante

A vacinação profilática contra HPV é relevante para a PRR porque as vacinas quadrivalente e nonavalente cobrem HPV-6 e HPV-11 os principais genótipos associados à doença. O Centers for Disease Control and Prevention (CDC, 2024) descreve explicitamente que a vacina 9-valente inclui os tipos 6 e 11; segundo a Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm, 2024) assim como o Ministério da Saúde (Brasil, 2023) também destacam que as vacinas quadrivalente e nonavalente protegem contra os subtipos 6 e 11 do HPV (associados, por exemplo, a verrugas anogenitais), sustentando plausibilidade biológica de impacto indireto na redução de PRR.

No plano terapêutico, embora vacinas sejam concebidas para prevenção, estudos têm avaliado vacinação como adjuvante à cirurgia em PRR. Uma metanálise foi conduzida para investigar se a vacinação associada ao tratamento cirúrgico se relaciona à redução da carga da doença e dos intervalos intercirúrgicos, contribuindo para evidências ainda em consolidação

que exigem cautela pela variabilidade entre os estudos e ao delineamento observacional de parte das publicações (Goon *et al.*, 2023).

2.9 Lacunas do conhecimento e justificativa para revisão de escopo em PRR no adulto

Apesar da relevância dos dados disponíveis na literatura, a evidência sobre PRR em pacientes adultos permanece heterogênea e, por vezes, imprecisa, com variações quanto às definições da doença (AoPRR), desfechos clínicos (gravidade, recorrência e intervalos cirúrgicos), intervenções (cirúrgicas e adjuvantes) e características das populações estudadas, frequentemente oriundas de centros terciários e com amostras de pequeno a moderado porte. O estudo de Ovcinnikova *et al.* (2024) reforça que a PRR ainda é pouco compreendida, destacando a necessidade de investigações adicionais sobre fatores associados e alternativas terapêuticas.

Adicionalmente, persistem lacunas relevantes relacionadas à dinâmica da infecção pelo HPV na forma adulta da doença, especialmente no que se refere à latência viral e aos mecanismos de reativação. A via de aquisição orogenital tem sido apontada como hipótese central na epidemiologia da AoPRR, embora ainda existam limitações na compreensão de sua contribuição para o desenvolvimento e recorrência da doença em adultos.

Nesse cenário, a revisão de escopo mostra-se adequada para mapear a extensão, a variedade e as características da literatura sobre PRR em adultos, incluindo tipos de estudo, manifestações clínicas, aspectos epidemiológicos, desfechos e estratégias terapêuticas, bem como identificar lacunas de conhecimento. Esse mapeamento pode orientar futuras pesquisas, além de evidenciar áreas com maior consolidação científica e aquelas ainda pouco exploradas. As orientações metodológicas do Joanna Briggs Institute (JBI) e o checklist Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses for Scoping Reviews (PRISMA-ScR) fundamentam esse tipo de síntese e favorecem maior transparência e rigor metodológico, contribuindo para uma descrição consistente do processo de revisão.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Mapear as evidências científicas disponíveis sobre a papilomatose respiratória recorrente em adultos.

3.2 Objetivos específicos

- (a) Mapear e analisar os aspectos epidemiológicos da PRR de início adulto (AoPRR), incluindo prevalência, distribuição geográfica e características das populações acometidas;
- (b) Descrever as principais apresentações clínicas e as complicações associadas;
- (c) Identificar e sintetizar as modalidades terapêuticas relatadas na literatura.

4 MÉTODOS

4.1 Tipo de estudo e diretrizes

Trata-se de uma revisão de escopo conduzida e reportada em conformidade com as orientações metodológicas do Joanna Briggs Institute (JBI) para scoping reviews (Peters et al., 2020), bem como com as recomendações da extensão Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses for Scoping Reviews (PRISMA-ScR) (Tricco et al., 2018).

O protocolo do estudo foi previamente registrado na plataforma Open Science Framework (OSF), sob o identificador YM58J, permanecendo em período de embargo até a conclusão da revisão, conforme estratégia adotada para preservação da integridade analítica e metodológica do estudo.

4.2 Pergunta central de pesquisa

A pergunta central de pesquisa foi elaborada com base na estratégia População–Conceito–Contexto (PCC):

“O que se sabe sobre a papilomatose respiratória recorrente em adultos?”

Nesse enquadramento:

- População (P): adultos (≥ 18 anos) com diagnóstico de papilomatose respiratória recorrente;
- Conceito (C): aspectos epidemiológicos, clínicos e terapêuticos da PRR de início adulto;
- Contexto (C): qualquer cenário de assistência à saúde, sem restrição geográfica.

4.3 Critérios de elegibilidade

4.3.1 Critérios de inclusão

Foram considerados elegíveis estudos primários com os seguintes delineamentos:

- experimentais (ensaios clínicos randomizados ou não);
- quase-experimentais (antes–depois, sem grupo controle);
- observacionais (transversais, caso-controle e coortes prospectivas, retrospectivas ou longitudinais);
- séries de casos com três ou mais pacientes.

Os estudos deveriam investigar especificamente a papilomatose respiratória recorrente em adultos (≥ 18 anos).

Estudos com amostras mistas (adultos e casos de início juvenil) foram incluídos apenas quando os resultados referentes aos participantes ≥ 18 anos estivessem apresentados de forma separada, possibilitando extração específica para a população-alvo.

4.3.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos:

- estudos que abordassem exclusivamente a papilomatose respiratória recorrente juvenil;
- pesquisas conduzidas em modelos animais;
- relatos de caso único, por se tratar de descrições isoladas com limitada possibilidade de generalização;
- revisões de literatura;
- cartas ao editor;
- capítulos de livros;
- resumos de conferências;
- publicações sem acesso ao texto completo;
- estudos com amostras mistas que não apresentassem dados estratificados para adultos (≥ 18 anos), impossibilitando a extração específica para a população de interesse.

Não houve restrição quanto ao idioma.

Foi adotado o recorte temporal de 2015 a 2025, conforme estabelecido no protocolo previamente registrado. Estudos com acesso restrito foram excluídos após tentativas de contato por e-mail com os respectivos autores, considerando-se um período de espera de duas semanas sem retorno.

4.4 Fontes de informação e estratégia de busca

As buscas foram realizadas no período de 17 de julho de 2025 a 20 de setembro de 2025 nas seguintes bases de dados: PubMed/MEDLINE, Embase, Scopus, Web of Science, Cochrane Library, LILACS, ProQuest e Google Scholar.

Foram utilizados descritores controlados e termos livres relacionados à papilomatose respiratória recorrente, combinados por meio de operadores booleanos e truncamentos, de acordo com as especificidades de cada base de dados.

Os resultados recuperados foram exportados em formato RIS, submetidos à remoção de duplicatas no software EndNote Web e, posteriormente, importados para o software Rayyan para a etapa de triagem.

As estratégias completas de busca utilizadas em cada base estão descritas na Tabela 1.

Tabela1. Bases de dados e estratégias de buscas

PubMed/ MedLine	("recurrent respiratory papillomatosis"[All Fields] OR "Recurrent laryngeal papillomatosis"[All Fields] OR "Adult recurrent respiratory papillomatosis"[All Fields] OR "Adult laryngeal papilloma" [All Fields] OR papillomatosis*[Title/Abstract]) OR adult*[Title/Abstract] OR "AORRP"[All Fields]) OR "HPV 6 OR "HPV 11" [All Fields]
Embase	("recurrent respiratory papillomatosis" OR "recurrent laryngeal papillomatosis" OR "adult recurrent respiratory papillomatosis" OR "adult laryngeal papilloma" OR "rrp":ti,ab,kw) AND (adult*:ti,ab,kw OR AORRP:ti,ab,kw) AND (HPV:ti,ab,kw OR "HPV 6":ti,ab,kw OR "HPV 11":ti,ab,kw)
Scopus	TITLE-ABS-KEY("Adult recurrent respiratory papillomatosis" OR "AORRP" OR "Adult laryngeal papilloma" OR "Recurrent respiratory papillomatosis" OR "Recurrent laryngeal papillomatosis") AND TITLE-ABS-KEY("HPV 6" OR "HPV 11")
Web of Science	TS=("Recurrent respiratory papillomatosis" OR "AORRP" OR "Adult laryngeal papilloma" OR "Recurrent Respiratory Papillomatosis" OR "Recurrent laryngeal papillomatosis") AND TS=("rrp" OR "aorrp")
Cochrane library	("recurrent respiratory papillomatosis" OR "adult recurrent respiratory papillomatosis" OR "Adult laryngeal papilloma" OR "Recurrent laryngeal papillomatosis" OR AORRP:ti,ab,kw) AND ([mh adult] OR adult*:ti,ab,kw) AND (HPV OR "HPV 6" OR "HPV 11")
LILACS	("papilomatose respiratória recorrente adulta" OR "papiloma laríngeo recorrente adulto" OR "PRRA"OR "AORRP") AND ("HPV" OR "HPV 6" OR "HPV 11" OR "vírus do papiloma humano")
ProQuest Dissertations & Theses Citation Index	TS=("Adult recurrent respiratory papillomatosis" OR "AORRP" OR "Adult laryngeal papilloma" OR "Recurrent respiratory papillomatosis" OR "Recurrent laryngeal papillomatosis") AND TS=("HPV 6" OR "HPV 11")
Google scholar	("Adult recurrent respiratory papillomatosis" OR "AORRP" OR "Adult laryngeal papilloma" OR "Papilomatose respiratória recorrente adulta" OR "PRRA") AND ("HPV 6" OR "HPV 11" OR "vírus do papiloma humano")

4.5 Processo de seleção e recuperação dos estudos

Após a triagem por títulos e resumos, os estudos potencialmente elegíveis foram avaliados por meio da leitura do texto completo. Durante esse processo, identificaram-se 10 artigos cujo acesso integral não estava disponível gratuitamente nas bases consultadas.

Com o objetivo de garantir a minuciosidade da busca e minimizar viés de seleção, foram adotadas estratégias adicionais de recuperação. Inicialmente, realizou-se solicitação por meio de serviço de biblioteca institucional. Paralelamente, os autores correspondentes foram

contatados via correio eletrônico, solicitando o envio da versão completa dos manuscritos para fins acadêmicos.

Como resultado, foi possível recuperar oito dos dez artigos inicialmente indisponíveis, que foram avaliados conforme os critérios de elegibilidade. Dois estudos permaneceram inacessíveis após tentativas documentadas de contato, sendo excluídos por indisponibilidade do texto completo.

4.6 Seleção dos estudos e extração dos dados

Todas as referências identificadas foram importadas para o software Rayyan, utilizado para gerenciamento e apoio à seleção dos estudos.

A triagem foi realizada por dois revisores independentes (A.L.C.B. e A.V.O.) em duas etapas:

1. leitura de títulos e resumos;
2. avaliação do texto completo.

Em ambas as fases, aplicaram-se os critérios de elegibilidade previamente definidos. Eventuais discordâncias foram resolvidas por consenso e, quando necessário, mediante arbitragem de um terceiro revisor (M.M.A.L.S.). Em casos de divergência na classificação dos estudos, procedeu-se à reclassificação conforme os critérios pré-estabelecidos.

Após a seleção final, realizou-se a extração dos dados, incluindo: autor, ano e país; desenho do estudo e objetivo; contexto e cenário; características da população (amostra mista ou exclusivamente AoPRR); tamanho da amostra; distribuição por gênero; idade média dos participantes; características epidemiológicas; aspectos etiológicos; manifestações clínicas; distribuição anatômica; e tipo de intervenção terapêutica.

O processo de identificação, seleção e inclusão dos estudos foi descrito conforme as recomendações do PRISMA-ScR (Tricco et al., 2018) e está apresentado na forma de fluxograma (Figura 2).

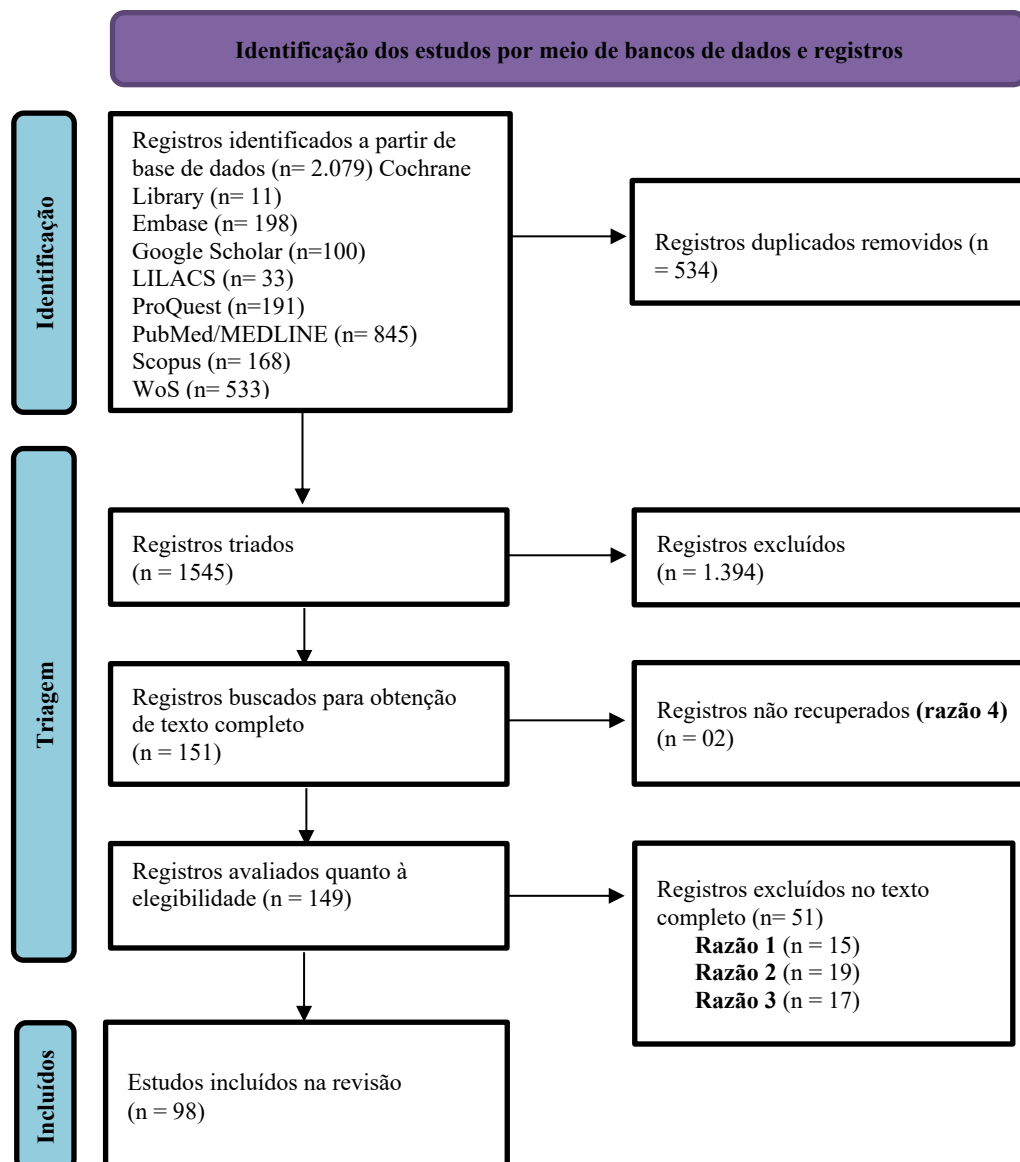
5 RESULTADOS

5.1 Seleção das fontes de evidência

Foram identificados 2.079 registros nas bases de dados pesquisadas. Após a remoção de 534 referências duplicadas, 1.545 registros permaneceram para a etapa de triagem por títulos e resumos, na qual 1.394 foram excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade.

Assim, 151 estudos foram selecionados para avaliação por leitura do texto completo. Nessa fase, 53 artigos foram excluídos; as justificativas correspondentes estão apresentadas no Apêndice I. Ao final, 98 artigos foram incluídos na presente revisão, com análise baseada no texto completo. As bases consultadas e as estratégias de busca completas estão na Tabela 1, e o processo de seleção dos estudos está sintetizado na forma de fluxograma conforme o PRISMA-ScR (Figura 2) (Tricco *et al.*,2018).

Figura 2. Fluxograma Prisma – ScR do processo de seleção.



Legenda: Razão 1. População fora do escopo da revisão; Razão 2. Desenho do estudo ou foco incompatível com o escopo da revisão; Razão 3. Tipo de estudo não compatível com os critérios de elegibilidade; Razão 4: estudos não recuperados.

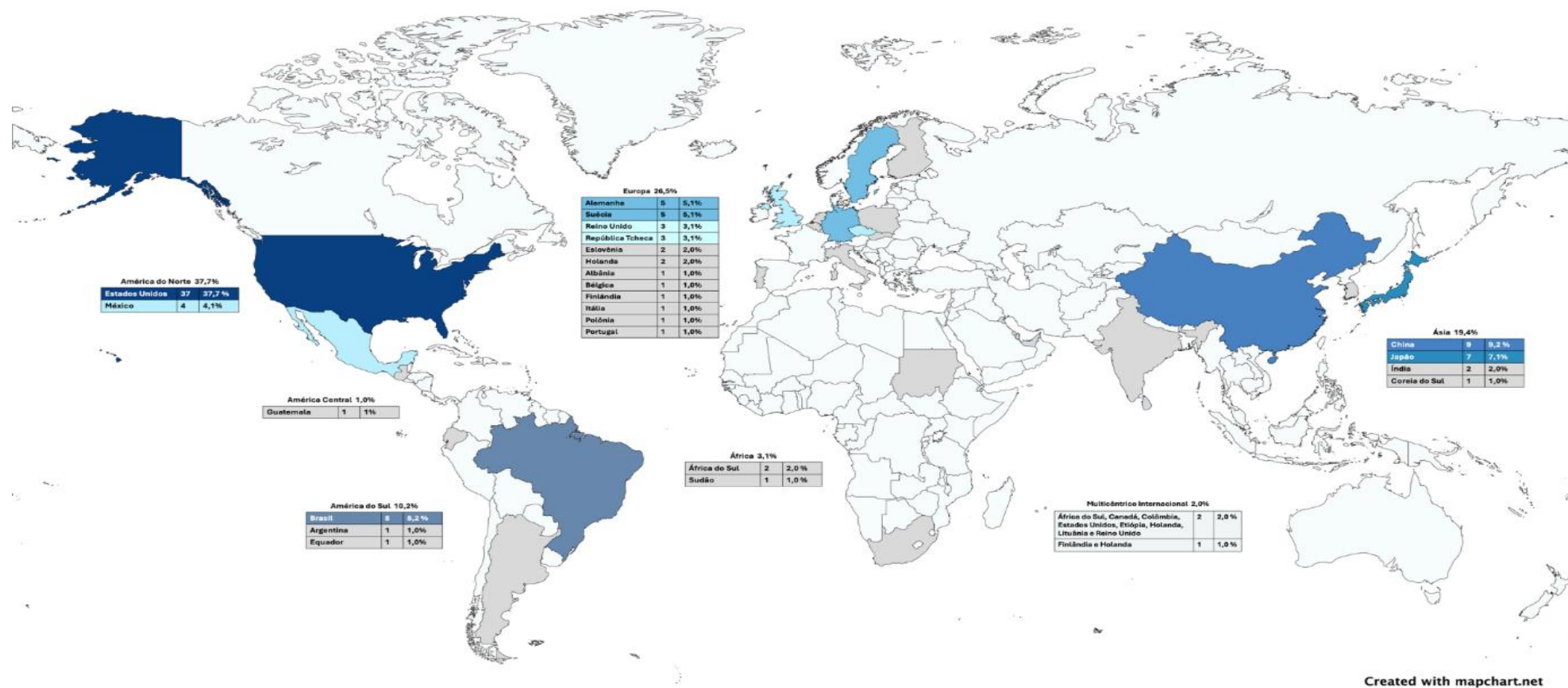
4.2 Características gerais dos estudos incluídos

As evidências extraídas dos 98 estudos incluídos foram organizadas em domínios analíticos, descritivos e intervencionistas, alinhados ao escopo desta revisão, contemplando aspectos epidemiológicos, etiológicos, clínicos e terapêuticos da papilomatose respiratória recorrente de início na idade adulta (AoPRR), bem como características metodológicas e contextuais das investigações. Essa caracterização permite compreender o perfil da produção científica recente sobre PRR em adultos e identificar padrões predominantes nos diferentes cenários de estudo.

Distribuição geográfica

Os estudos foram conduzidos em 25 países, distribuídos por seis continentes, além de dois estudos multicêntricos internacionais (2/98; 2,0%). Observou-se maior concentração de publicações na América do Norte (37/98; 37,7), seguida pela Europa (26/98; 26,5%), Ásia (19/98; 19,4%), América do Sul (10/98; 10,2%), África (3/98; 3,1%) e América Central contribui com apenas uma publicação (1/98; 1% (Figura 3).

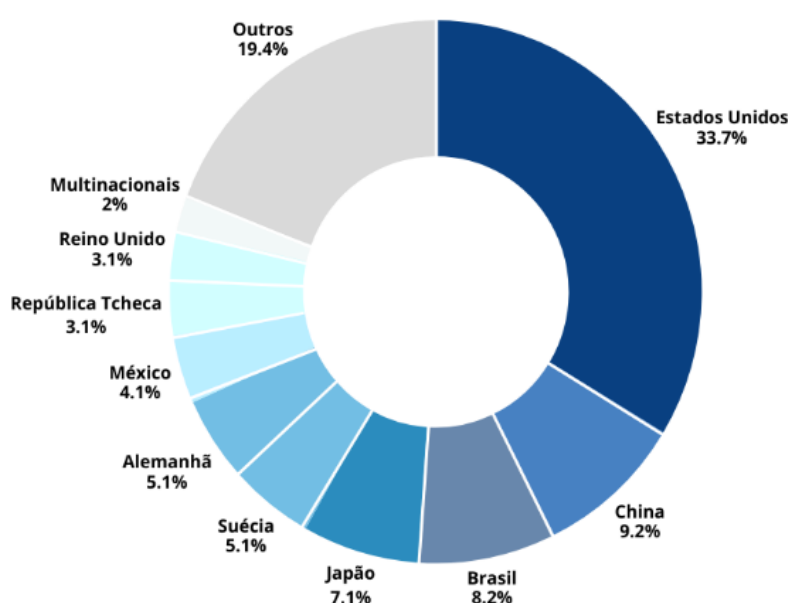
Figura 3. Distribuição mundial dos estudos selecionados nos continentes América do Sul, América do Norte, Europa, África, Ásia e América Central



Fonte: Elaboração própria a partir dos dados dos estudos incluídos, com uso da ferramenta MapChart (Mapchart, 2026).

Em nível nacional, os Estados Unidos concentraram o maior número de publicações (33/98; 33,7%). China apresenta nove estudos (9/98; 9,2%), Brasil contribuiu com oito estudos (8/98; 8,2% seguido pelo Japão (7/98; 7,1%). Suécia e Alemanha representam (5/98; 5,1%), enquanto Reino Unido e República Tcheca totalizaram três publicações cada (3/98; 3,1%), os demais países contribuíram com um ou dois estudos individualmente ($\leq 2,0\%$) (Figura 4).

Figura 4. Prevalência de publicações incluídas na revisão distribuídas entre os países.



Fonte: Elaboração própria a partir dos dados dos estudos incluídos, com uso da ferramenta Canva

Delineamento metodológico

Quanto ao delineamento metodológico, foram identificados sete tipos distintos de estudos, com predomínio de estudos de coorte (31/98; 31,6%) e séries de casos (29/98; 29,6%). Estudos transversais correspondem a 15,3% (15/98), caso-controle 11,2% (11/98), seguidos por ensaios clínicos corresponderam a 11,2% (11/98), e experimental antes e depois 1,02% (1/98). De modo geral, a maioria das investigações foram classificadas como observacionais, englobando 57 (58,2%) estudos analíticos e 29 (29,6%) estudos descritivos, enquanto 12 (12,2%) estudos apresentaram caráter intervencionista.

Figura 5. Prevalência de publicações incluídas na revisão distribuídas de acordo com o desenho de estudo.



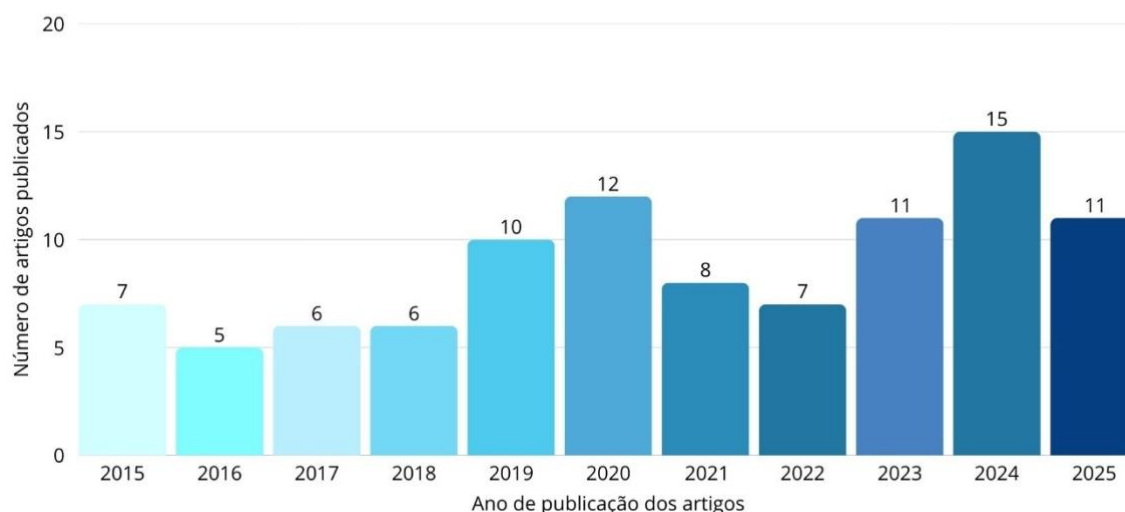
Fonte: Elaboração própria a partir dos dados dos estudos incluídos, com uso da ferramenta Canva.

Distribuição temporal

Os estudos abrangeram o período de 2015 a 2025, evidenciando uma década de produção científica sobre PRR em adultos. Observou-se crescimento progressivo do número de publicações ao longo dos anos, com maior concentração em 2024 (15/98; 15,3%), seguido por 2020 (12/98; 12,2%), 2023 e 2025 (11/98; 11,2% cada) e 2019 (10/98; 10,2%).

Os anos de 2015, 2017 e 2018 apresentaram sete, seis e seis estudos respectivamente (7,1%; 6,1% e 6,1%), enquanto 2016 e 2021 contribuíram com cinco (5,1%) e oito publicações (8,2%), respectivamente (Figura 6).

Figura 6. Distribuição temporal das publicações incluídas sobre AoPRR (2015–2025)



Fonte: Elaboração própria a partir dos dados dos estudos incluídos, com uso da ferramenta Canva.

Cenário de realização

Aproximadamente 70% dos estudos foram conduzidos em centros hospitalares de nível terciário, predominantemente serviços de referência em Otorrinolaringologia, Laringologia e Pneumologia. Hospitais universitários e centros acadêmicos representaram cerca de 20% dos cenários descritos. Estudos multicêntricos ou realizados em instituições altamente especializadas, inseridas em redes de referência para diagnóstico e tratamento da papilomatose respiratória recorrente, foram menos frequentes.

Características populacionais

Observou-se predomínio de estudos conduzidos exclusivamente com adultos diagnosticados com AoPRR, correspondendo a 54 estudos (55,1%). Por outro lado, 44 estudos (44,9%) incluíram população mista, contemplando adultos e crianças, diferentes subtipos clínicos da doença ou grupos comparadores.

O tamanho das amostras variou amplamente, de 3 a 1.824 participantes, sendo mais frequentes estudos com amostras pequenas a moderadas. Para fins descritivos, consideraram-se como amostras pequenas aquelas com menos de 50 participantes e moderadas aquelas entre

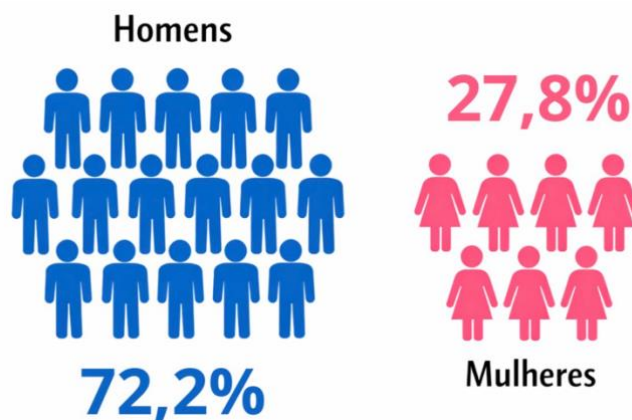
50 e 200 participantes, padrão frequentemente observado em séries de casos e investigações conduzidas em centros terciários. A média etária concentrou-se predominantemente entre 40 e 55 anos, embora alguns estudos tenham adotado critérios etários mais amplos.

Distribuição por sexo dos participantes

A distribuição por sexo dos participantes foi analisada com base nos estudos que apresentaram essa informação de forma explícita. Dos 98 estudos incluídos na revisão, 86 (87,8%) reportaram a composição da amostra segundo sexo, enquanto 12 estudos (12,2%) não discriminaram o número de participantes masculinos e femininos, sendo, portanto, excluídos desta análise específica.

Considerando os 86 estudos com dados disponíveis, foram contabilizados 4.742 participantes no total. Desses, 3.424 eram do sexo masculino (72,2%) e 1.318 do sexo feminino (27,8%). Observa-se, assim, predomínio consistente do sexo masculino entre os indivíduos acometidos pela papilomatose respiratória recorrente na população adulta analisada (Figura 7).

Figura 7. Distribuição do sexo dos pacientes nas publicações incluídas



Fonte: Elaboração própria a partir dos dados dos estudos incluídos, com uso da ferramenta Canva.

As principais características metodológicas, contextuais e populacionais dos estudos incluídos estão sintetizadas na Tabela 2.

Tabela 2. Caracterização geral dos estudos incluídos.

ESTUDOS OBSERVACIONAIS DESCRITIVOS				
Características dos estudos		Características das amostras		
Autor/Ano/País	Desenho de estudo/objetivo	Contexto/Cenário	População (Mista ou /AoPRR)	Tamanho da amostra/Gênero/Idade média
Aga et al., (2024); Albânia	Série de casos prospectiva; propor uma nova abordagem combinada de cirurgia, injeção intralesional de bevacizumabe e vacina contra o HPV que pode levar à resolução da PRR.	Hospital terciário	Mista	4 amostras; M=3; F=1; média = 40 anos
Avila-Suarez et al., (2020); Equador	Série de casos retrospectiva; identificar as características clínicas, epidemiológicas, de tratamento e acompanhamento para PRR.	Hospital terciário	Mista	30 amostras; M=22; F=8; média = 45,4 anos
Benedict et al., (2017); EUA	Série de casos multi institucionais e retrospectivas; descrever a distribuição laríngea de AoPRR	Centros terciários.	AoPRR	83 amostras; M=11; F=7; média = 45,1anos
Best SR et al., (2018); EUA	Série de casos; descrever a experiência inicial nos EUA com o uso sistêmico de bevacizumabe no tratamento PRR agressiva e refratária.	Centros terciários de Otorrinolaringologia e Pneumologia dos EUA.	AoPRR grave e resistente ao tratamento cirúrgico e adjuvante	5 amostras; M=4; F=1; média= 27,6 anos

Chantre-Justino et al.:(2021); Brasil	Série de casos; avaliar mutações somáticas e o estado de metilação em CDKN2A (p14ARF/p16INK4A) e TP53.	Hospitais terciários Rio de Janeiro	Mista	20 amostras M= 15; F= 5; média = 42,3 anos
Collette et al., (2023); Bélgica	Série de casos; Relatar e avaliar a eficácia e a segurança do bevacizumabe intravenoso sistêmico como tratamento adjuvante em pacientes com PRR agressiva, descrevendo a resposta clínica, a redução do número de cirurgias e o impacto na qualidade de vida.	Centro terciário acadêmico	AoPRR	5 amostras; M=4; F=1; média = 40 anos
Correia et al., (2015); Portugal	Série de casos; investigar a presença do HPV em amostras de biópsia de pacientes jovens e adultos com diagnóstico histopatológico de PRR tratados em dois hospitais públicos do Rio de Janeiro, Brasil.	Unidade endoscópica	AoPRR	4 amostras; M=1 F=3; média = 53 anos
Chung et al., (2022); EUA	Série de casos prospectiva; Avaliar o impacto da RRP na produtividade laboral e a mudança após tratamento ablativo.	2 clínicas acadêmicas ambulatoriais de laringologia.	AoPRR	32 amostras; M= 27; F= 5; média =45 anos
Deng et al., (2017); China	Série de casos; investigar o status de metilação da URR e o status físico do HPV-6,	Centros universitários	AoPRR	11 amostras; M=8; F=3; média = 42, 5 anos

	bem como as variações dinâmicas da carga viral e da expressão de mRNA na AO-LP.			
Din-Lovinescu; Blitzer, (2023); EUA	Série de casos; apresentar uma série de casos de pacientes não diabéticos com AOPRR que foram tratados com metformina.	Centro especializado em voz	AoPRR	5 amostras; M=4; F=1; média = 48 anos
Evers et al., (2020); Alemanha	Série de casos; apresentar o acompanhamento de longo prazo de pacientes com PRR submetidos ao tratamento sistêmico com bevacizumabe.	Hospital terciário	Mista	3 amostras; M=3; F=1; média = 50 anos
Forslund et al., (2015); Suécia	Série de casos; determinar carga viral do HPV6, estado físico do DNA e expressão do mRNA do HPV6 E7 em papiloma laríngeo e mucosa saudável adjacente.	Hospital universitário de UMEA	AoPRR	25 amostras; M=19; F=6; média = 46 anos
García-Romero et al., (2015); México	Transversal descritivo; identificar os subtipos de HPV em homens com AoPRR visando a melhor definição etiológica, implicações terapêuticas e profiláticas.	Serviço hospitalar terciário de Otorrinolaringologia.	Homens adultos diagnosticados com PRR ativa.	32 amostras; M=32; média = 71 anos
Giorgi et al., (2015); Países baixos	Multicêntrico internacional retrospectivo descritivo; determinar a distribuição da idade de início da PRR em uma grande amostra internacional.	Centros terciários multicêntrico	Mista	524 amostras; M=372; F= 152; média= 49, 5 anos

Glisinski K. et al., (2020); EUA	Estudo retrospectivo multicêntrico; avaliar a efetividade e a segurança da terapia fotodinâmica (PDT) no tratamento da PRR envolvendo o trato respiratório inferior (traqueia e brônquios).	Centros terciários universitários de Pneumologia/ Otorrinolaringologia (múltiplas instituições nos EUA).	AoPRR	8 amostras; M=7; F=1; média = 55 anos
Hung et al., (2020); China	Série de casos; Investigar características clínicas e fatores de risco associados à PRR.	Hospital terciário (National Taiwan University Hospital).	Mista	106 amostras; M=73; F=33; média = 36,4 anos.
Murono et al., (2024); Japão	Série de casos; investigar a incidência, distribuição laríngea, tratamento e evolução clínica pós-operatória de pacientes com AoPRR recém-diagnosticada no Japão.	Centros terciários	AoPRR	186 amostras; M=145; F=41; média = 54 anos
Rey-Caro et al., (2020); Argentina	Série de casos prospectiva; demonstrar por meio de novas estratégias diagnósticas e cirúrgicas a viabilidade de controle do PRR.	Centros terciários	Mista	36 amostras; M=25; F=11 média = 42 anos
Kupfer et al., (2016); EUA	Série de casos retrospectiva; avaliar a associação entre a gravidade anatômica da PRR, medida pelo Derkay staging system, e a qualidade de vida relacionada à voz, medida pelo Voice Handicap	Centro único	AoPRR	46 amostras; M=36; F=10; média= 41,5 anos

	Index-10 (VHI-10), em AoPRR			
Laurel et al., (2019); Suécia	Série de casos prospectiva; Descrever a massa e a localização do ácido hialurônico (HA) e a localização do receptor de HA, CD44, nas pregas vocais (VF) e nas pregas vocais falsas (FVF) na PRR.	Departamento de Otorrinolaringologia do Hospital Universitário de UMEA	AoPRR	24 pacientes M=18; F=6; média = 40 anos
Matsuzaki et al., (2019); JAPÃO	Série de casos prospectiva; examinar se a vacinação contra o HPV, em combinação com a ressecção cirúrgica, poderia suprimir a recorrência por um período prolongado em pacientes com PRR.	Hospital Universitário Nihon	AoPRR	16 amostras; M=15; F=1; média = 34 anos
Matsuzaki et al., (2024); JAPÃO	Série de casos; contribuir com dados sobre a eficácia da vacinação contra o HPV para PRR.	Escola de Medicina da Universidade Nihon	AoPRR	24 amostras; M=21; F=3; média = 44,28 anos
Murono et al., (2016); JAPÃO	Série de casos; demonstrar a eficácia do cidofovir intralesional pela primeira vez na Ásia.	Departamento de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital Universitário de Kanazawa	AoPRR	10 amostras; M=8; F=2; média = 42,5 anos
Hirai et al., (2018); JAPÃO	Série de casos; examinar se a injeção de Gardasil inibe eficazmente a PRR.	Centro terciário	Homens adultos com diagnóstico de PRR	12 amostras; M=12; média = 45,5 anos
Hu Bs et al., (2019); EUA	Série de casos retrospectiva; descrever os	Hospital terciário	AoPRR	7 amostras; M=5; F=2; média = 44,4 anos

	padrões de PRR após intervenção cirúrgica.			
Ivanvic et al., (2024); EUA	Séries de casos retrospectiva; O objetivo principal foi examinar o intervalo Inter cirúrgico (ISI) da papilomatose respiratória recorrente (PRR) em pacientes com mais de 45 anos antes e depois de uma série de vacinação com Gardasil.	Centro Médico Wexner da Universidade Estadual de Ohio	Pacientes adultos com mais de 45 anos de idade diagnosticados com PRR	13 amostras; M=11; F=2; média = 59 anos
Pan et al., (2024); CHINA	Série de casos retrospectiva; analisar a segurança e a eficácia de um novo modelo de cirurgia combinado com terapia fotodinâmica para PRR.	Departamento de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital Nanjing BenQ	AoPRR	23 amostras; M=14; F=9; média= 43 anos
Sievers et al., (2021); EUA	Séries de casos; descrever subtipos moleculares distintos de PRR que parecem ser independentes das alterações genômicas subjacentes, correlacionam-se com a gravidade da doença e diferem com base na expressão de genes do HPV.	Centro terciário de saúde	AoPRR	21 amostras; * adultos; média = 39 anos
Tkaczuk MD et al., (2020); EUA	Série de casos retrospectiva; Examinar a segurança e a eficácia de doses padrão de tratamento com bevacizumabe para o manejo off-label de um	Centro acadêmico de atendimento terciário	AoPRR	14 amostras; M=5; F=9; média = 40 anos

	grupo de pacientes adultos afetados por PRR grave.			
Yamada et al., (2023); Japão	Série de casos retrospectiva; demonstrar que a produção ativa de partículas de HPV está associada à gravidade da PRR	Hospital Geral Seirei Mikatahara, Hamamatsu	AoPRR	29 amostras M=25; F=4; média = 44 anos
Yin et al., (2025); CHINA	Série de casos; elucidar a regulação do HPV no papiloma laríngeo em adultos, visando fornecer novas estratégias de intervenção para o tratamento	Hospital Tongren de Pequim	AoPRR	34 amostras; M=27; F=7; média = 47, 5 anos
Zhao et al.;2024; China	Série de casos; caracterizar a resposta ao tratamento da PRR, incluindo a PRR de início na idade adulta.	Hospital terciário	Misto	9 amostras; M=7; F=2; média= 49,5 anos

ESTUDOS OBSERVACIONAIS ANALÍTICOS

Características dos estudos			Características das amostras	
Autor/Ano/País	Desenho de estudo/objetivo	Contexto/Cenário	População (Mista ou /AoPRR)	Tamanho da amostra/Gênero/Idade média
Ahn et al., (2019); EUA	Caso-controle; identificar a expressão de PD-1 e PD-L1 em amostras de papiloma usando imuno-histoquímica, descrever as diferenças em sua expressão em comparação com controles normais.	Hospital Johns Hopkins	Mista	39 amostras; M= 22; F= 16; média = 43,5 anos

Amin et al., (2025); EUA	Coorte Retrospectiva longitudinal; avaliar segurança a longo prazo e o efeito clínico da imunoterapia com INO-3107 em AoPRR	Centros Terciários	Mista	32 amostras; M= 22; F=10; média= 47,5 anos
Bai et al., (2024); EUA	Transversal analítico; caracterizar a distribuição de subconjuntos de células imunitárias nos papilomas laringeos e estudar a função das células T neutrofilicas.	Centro terciário	AoPRR	18 amostras; M=11; F=7; média = 37 anos
Ballestas et al., (2023); EUA	Coorte retrospectivo longitudinal; analisar a segurança, eficácia e durabilidade a longo prazo do controle clínico na maior série relatada de bevacizumabe parenteral em AoPRR	Centro terciário	AoPRR	23 amostras; M=13; F=10; média = 53 anos
Benedict et al., (2023); EUA	Coortes retrospectivas, multi-institucional; criar um modelo de distribuição anatômica, recorrência, e padrões de crescimento para PRR.	Centros terciários de laringologia dos EUA.	AoPRR previamente não tratada	98 amostras; M=75; F=23; média = 51,57 anos
Buchinsky et al., (2019); Canada; Colômbia; Etiópia; Lituânia; Holanda, África do Sul; Reino Unido; EUA	Coorte de conveniência multicêntrica retrospectiva; avaliar fatores associados a curso clínico agressivo vs indolente da PRR.	Centros terciários	Mista	61 amostras; *adultos; média= 30 anos
Carvalho et al., (2021); Brasil	Transversal analítico; casos de PRR ocorridos no Hospital Universitário da cidade de São Luís, estado	Hospital Universitário do Maranhão	Mista	8 amostras; F=5; M=3; média = 27,6 anos

	do Maranhão, Brasil, entre janeiro de 2007 e dezembro de 2018. Foi realizada análise molecular para detectar e genotipar o HPV, além da descrição clínica dos pacientes.			
Chandran et al., (2021); India	Caso-controle prospectivo; Comparar Níveis séricos de elementos-traço em pacientes com PRR.	Hospital terciário	Mista	32 casos; M= 17; F=15; média = 50 anos
Chantre-Justino et al., (2022); Brasil	Transversal; investigar a prevalência da infecção por EBV por meio de PCR em pacientes com PRR para avaliar se o EBV poderia ser um cofator para a gravidade da doença.	Hospitais terciários Rio de Janeiro	AoPRR	30 amostras; M=20; F=10; média = 40 anos
Chantre-Justino et al., (2024); Brasil	Caso-controle prospectivo; investigar se o DNA do HPV poderia ser detectado na saliva de pacientes com PRR e influenciar a manifestação clínica da doença.	Hospital terciário	Mista	9 amostras; M= 6; F= 3; média = 46,6 anos
Costa et al., (2020); Brasil	Transversal retrospectivo; investigar a prevalência do vírus Epstein-Barr (EBV) e sua associação com a detecção do HPV, características clínico-patológicas e a gravidade da PRR.	Centros terciários	Mista	44 amostras; M= 35; F= 9; média= 40 anos

Donne et al., (2016); Reino Unido	Transversal analítico estimar o número de pacientes com PRR atualmente tratados em cuidados de saúde secundários e terciários no Reino Unido e a frequência do seu tratamento com ablação por radiofrequência a frio.	Hospitais do NHS	Mista	459 amostras; *adultos; média = 42 anos
Donne et al., (2024) Reino Unido	Coorte prospectiva; determinar a prática atual, a segurança e a eficácia das intervenções utilizadas no tratamento da PRR no NHS do Reino Unido.	Hospitais do NHS	Mista	239 amostras; M= 162; F= 77; média = 36 anos
Eckel et al., (2025); Alemanha	Coorte retrospectiva; analisar a composição linfócitos T e checkpoints (PD-L1 e CTLA-4) em lesões de PRR por HPV em coorte de centro alemão.	Centro terciário (University Hospital of Cologne)	AoPRR	26 amostras; M= 14; F= 12; média = de 32 anos
El Achkar et al., (2020); Guateamala	Transversal retrospectivo; caracterizar as células inflamatórias na PRR e correlacioná-las com a gravidade utilizando a escala de Derkay.	Centros terciários	Mista	56 amostras; M=41; F=15; média = 41,6 anos
Fernandes et al., (2025); Brasil	Transversal analítico; avaliar as associações entre células dendríticas, HPV6 e 11 e a agressividade da PRR.	Centros terciários	Mista	43 adultos; M= 34; F= 9; média = 23,7 anos

Figueiredo et al., (2019); Brasil	Transversal analítico; investigar a presença do HPV em amostras de biópsia de pacientes jovens e adultos com diagnóstico histopatológico de PRR tratados em dois hospitais públicos do Rio de Janeiro, Brasil.	Dois hospitais públicos	Mista	16 amostras; M=13; F=3; média = 50 anos
Filauro et al., (2024); Itália	Coorte prospectiva; analisar as tendências do controle da PRR e da qualidade de vida relacionada à voz durante o acompanhamento (FU) em uma coorte de pacientes afetados por AoPRR que foram submetidos a procedimentos a laser em consultório (OB).	Centro terciário	AoPRR	48 amostras; M=31; F=17; média = 48,5
Formanék et al., (2016); Rep. Tcheca	Estudo prospectivo caso-controle; investigar se os pacientes PRR são mais infectados pelo vírus herpes simplex tipo 2 e pela <i>Clamídia tracomática</i> (ChT) e se o refluxo laringofaríngeo (LPR) ocorre com mais frequência nesse grupo de pacientes.	Departamento de otorrinolaringologia do hospital universitário.	Pacientes com AoPRR e pacientes adultos com cistos nas cordas vocais	20 amostras; M=15; F=5; média = 42,2 anos
Formáněk M. et al., (2020); Rep. Tcheca	Caso-controle; investigar se a coinfeção por EBV contribui para a patogênese e progressão da AoPRR.	Centro terciário de referência em Otorrinolaringologia (University Hospital Ostrava).	Pacientes com AoPRR e adultos com mucosa laríngea saudável.	36 amostras; M=17; F=19; média = 46,6 anos

Freeman et al., (2023); EUA	Coorte retrospectiva ; avaliar a associação entre tabagismo e transformação maligna em pacientes com RRP.	Centro acadêmico terciário (The Ohio State University Wexner Medical Center)	AoPRR	188 amostras; M=135; F=53; média =58,5
Giorgi et al., (2016); Holanda e Finlândia	Transversal prospectivo multicêntrico; examinar a qualidade de vida e a qualidade de vida relacionada à voz em pacientes com PRR	Amsterdam university medical centers; Helsink University Hospital	AoPRR	136 amostras; *adultos; média = 36 anos
Gluvajic et al., (2021); Eslovênia	Caso-controle prospectivo; investigar medidas de refluxo laringofaríngeo (LPR) e sua relação com características/gravidade da PRR.	Centro médico universitário de Ljubljana	AoPRR	36 amostras; *adultos; média = 44,6 anos
Gluvajik D. et al., (2024); Eslovênia	Coorte retrospectiva longitudinal; investigar se a persistência a longo prazo de um genótipo, subtipo ou variante genômica específica do HPV influencia o curso clínico da PRR.	Centro terciário universitário de Otorrinolaringologia (University Medical Centre Ljubljana).	Mista	59 amostras; M=36; F=23; média = 27,3 anos
Guo et al., (2023); China	Coorte retrospectiva; explorar os fatores que afetam a displasia e a carcinogênese em pacientes adultos com PRR, e as diferenças clínicas entre pacientes positivos para o HPV e pacientes negativos para o HPV.	Beijing Tongren Hospital	AoPRR	80 amostras; M=66; F=14; média = 56,5 anos

Hao et al., (2019); EUA	Coorte prospectiva longitudinal; fornecer informações adicionais sobre os possíveis mecanismos subjacentes à persistência/recorrência da PRR.	Hospital terciário	AoPRR	23 amostras; M=21; F=2; média = 49 anos
Hall et al., (2021); EUA	Coorte retrospectiva; avaliar o benefício da injeção sublesional de bevacizumabe na prática clínica habitual.	Clínica ambulatorial de laringologia (Mayo Clinic, Arizona).	AoPRR	19 amostras; M=12; F=7; média =60 anos
Hock et al., (2022); EUA	Coorte retrospectiva; comparar os resultados de pacientes pediátricos e adultos com PRR.	Cincinnati Children's Hospital and Medical Center (CCHMC); University of Cincinnati Medical Center (UCMC).	Mista	44 amostras; M=33; F=11, média = 31,5 anos
Holm et al., (2017); Suécia	Caso-controle; caracterizar o fenótipo das células mononucleares do sangue periférico (PBMC) em pacientes (PRR) em comparação com 12 controles saudáveis.	Departamento de Otorrinolaringologia do Hospital Universitário de Umeå.	Mista	13 amostras; M=9; F=4; média = 40 anos
Jia et al., (2025); CHINA	Coorte retrospectiva; esclarecer a possível relação entre idade e o número de cirurgias, além de explorar os mecanismos subjacentes que impulsionam essa relação.	Hospital terciário	AoPRR	287 amostras; M=212; F=75, média = 42 anos
Kajal et al., (2023); Índia	Coorte retrospectiva; investigar a possível associação entre fatores	Centro terciário de saúde	Mista	5 amostras; M=4; F=1; média= 30,2 anos

	clínico-patológicos e a transformação maligna na PRR.			
Kwon et al., (2017); Coréia do sul	Caso-controle; analisar a associação de quatro polimorfismos do Foxp3 (rs5902434 del/ATT, rs3761548 C/A, rs3761549 C/T e rs2232365 G/A) na região promotora em pacientes PRR grave.	Hospital Universitário Nacional de Seul	AoPRR e indivíduos do grupo controle	26 amostras; *adultos; média =41,2 anos
Liu e Shao et al., (2023); China	Coorte retrospectiva; obter uma melhor compreensão da AoPRR com ablação por laser.	Centro terciário	AoPRR	72 amostras; *adultos; média= 42 anos
Loizou et al.,(2015); Suécia	Coorte prospectiva; Avaliar características clínicas e gravidade da RRP.	Hospital terciário (centro especializado em otorrinolaringologia).	Mista	67 pacientes; M=40; F=27
Mallinger et al., (2024); Holanda	Coorte retrospectiva; explora a qualidade de vida de pacientes PRR após cirurgia de pregas vocais.	Departamento de Otorrinolaringologia - Cirurgia de Cabeça e Pescoço de Amsterdã	Mista	100 amostras M=71; F=29; média = 27,8 anos
Meeker et al.:(2025); EUA	Coorte retrospectiva; avaliar a durabilidade da Gardasil como adjuvante na PRR com acompanhamento de longo prazo e uma coorte expandida.	Hospital terciário (Wexner Medical Center)	AoPRR	51 amostras; M=42; F=9, média = 45 anos
Matsuzaki et al., (2022); Japão	Caso-controle retrospectivo; determinar os locais faríngeos onde as lesões relacionadas à PRR se desenvolvem com maior frequência.	Hospital Universitário Nihon	AoPRR	41 amostras; M=37; F=4; média = 46,51 anos

Mauz et al., (2018) Alemanha	Coorte retrospectiva; avaliar os resultados clínicos em pacientes com PRR entre 1990 e 2012 tratados com microdebridador, injeção intralesioma de cidofovir e vacinação adjuvante com Gardasil.	Hospital Universitário	Mista	20 amostras; M=12; F=8; média = 48,36 anos
Pai et al. (2025); EUA	Coorte Retrospectiva; descrever o perfil clínico e as estratégias de manejo da papilomatose respiratória recorrente (RRP) em adultos.	Centro terciário de otorrinolaringologia (hospital universitário).	AoPRR	30 amostras; M=21; F=9; média= 45,6 anos
Palomares-Marin et al., (2021); México	Estudo caso-controle; determinar a associação entre os polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) rs1057141 (c.1177A>G) e rs1135216 (c.2090A>G) do gene TAP1.	Hospital Civil de Guadalajara Fray Antônio Alcalde (HCGFAA) e a Unidade Médica de Alta Especialidade do Centro Médico Nacional do Ocidente	Misto	23 amostras; M=13; F=10; média= 49 anos
Rimoli et al., (2023); Brasil	Transversal Prospectivo analítico; este estudo tem como objetivo investigar o padrão de imunexpressão das proteínas p16, p53 e Ki-67 na PRR.	Hospital Paranaense de Otorrinolaringologia	AoPRR tratados e submetidos a cirurgia em um Hospital terciário	33 amostras; M=29; F=4; média = 41,4 anos
Robbins et al., (2025); EUA	Estudo transversal; esclarecer se as células do papiloma expressam os principais marcadores HLA de classe I na superfície celular, utilizando técnicas	Centro Clínico dos Institutos Nacionais de Saúde (NIH)	Misto	13 amostras; M=9; F=4; média = 43,5 anos

	contemporâneas com sensibilidade aprimorada.			
Pakkanen et al., (2018); Finlândia	Coorte retrospectiva; analisar mais detalhadamente grupo de pacientes com PRR e avaliar se a MMP-8 sérica (S-MMP-8) e o TIMP-1 sérica (S-TIMP-1) poderiam prever a transformação maligna da PRR.	Hospital Universitário de Helsinque	AoPRR	55 amostras; M= 41; F= 14 média = 55 anos
Papaioannou et al., (2017); Alemanha	Coorte retrospectiva; obter uma melhor compreensão da PRR, selecionar o melhor método cirúrgico e confirmar o efeito positivo da vacina sobre a doença.	Hospital Universitário de Magdeburg	Mista	79 amostras; M=52; F=27; média = 50,6 anos
Parker et al., (2020); EUA	Coorte retrospectiva; avaliar o impacto de múltiplos tratamentos cirúrgicos nos resultados vocais de pacientes com PRR.	Centro médico terciário	AoPRR	23 amostras; *adultos; média= 40 anos
Seedahmed et al., (2022); Sudão	Coorte prospectiva hospitalar; descrever o perfil clínico e o manejo de pacientes com PRR atendidos em um hospital	Hospitais no estado de Cartum	Mista	6 amostras; *adultos; média= 20,5anos
Sieg et al., (2025); Alemanha	Coorte retrospectiva; avaliar o efeito terapêutico da vacina gardasil em pacientes com PRR, verificando se ela reduz a	Hospital Universitário Schleswig-Holstein	Mista	63 amostras; M=42; F=21; média = 41,1 anos

	carga da doença e diminui a frequência anual de intervenções cirurgias.			
Seedat e Schal., (2017); África do Sul	Transversal retrospectivo; determinar a distribuição etária do diagnóstico de PRR e a incidência e prevalência de PRR em adultos e crianças na província do Estado Livre, na África do Sul.	Hospital Universitário	Mista	23 amostras; M=18; F=5; média=45,5 anos
Sikeko e Seedat., (2022); África do sul	Coorte retrospectiva; descrever a apresentação clínica e o desfecho de pacientes com AoPRR em um país em desenvolvimento que enfrenta os desafios do acesso precário aos serviços de saúde e da alta prevalência de infecção pelo HIV.	Departamento de Otorrinolaringologia do Hospital Universitário em Bloemfontein, África do Sul	AoPRR	41 amostras; M=26; F=15; média = 39,4 anos
Shindele et al., (2024); Suécia	Coorte retrospectiva; estudar os efeitos da vacinação contra o HPV na PRR.	Departamento de Otorrinolaringologia do Hospital Universitário de Umeå	Mista	74 amostras; M= 57; F=; 17média= 54 anos
Tam et al., (2020); EUA	Caso-controle; estimar os custos diretos do tratamento de novos casos de AoPRR e JoPRR nos últimos 2 anos.	Truven MarketScan e Medicaid do Texas	Mista	1824 amostras MarketScan e 96 amostras Medicaid; M=1060; F=764 MarketScan; M=39; F=57 Medicaid; média Market Scan = 48 anos; média Medicaid = 57,14 anos
Tjon Pian Gie et al., (2015); Inglaterra	Coorte Retrospectiva; determinar a diferença no curso clínico da PRR associada à presença do HPV6 ou do HPV11.	Departamento de Otorrinolaringologia/Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital Universitário de Groningen (UMCG), da	Mista	43 amostras; M= 43; F= 0; média= 32,5 anos

		Universidade de Groningen, Holanda		
Yiu et al., (2019) EUA	Transversal; Avaliar a taxa de adesão à vacinação HPV após implementação de iniciativa institucional e os desfechos clínicos após vacinação em pacientes com RRP	Centro terciário universitário/ Ambiente hospitalar e ambulatorial especializado em Otorrinolaringologia	Mista	42 amostras; M=33;F=9; média=48 anos
Young et al., (2015); EUA	Coorte retrospectiva; examinar o efeito da vacina quadrivalente Gardasil contra o HPV no curso da doença em pacientes com PRR.	Centro terciário	Mista	20 amostras; M=12; F=8; média = 47 anos

ESTUDOS EXPERIMENTAIS E QUASE-EXPERIMENTAIS

Características dos estudos			Características das amostras	
Autor/Ano/País	Desenho de estudo/objetivo	Contexto/Cenário	População (Mista ou /AoPRR)	Tamanho da amostra/Gênero/Idade média
Ablanedo-Terrazas et al., (2020); México	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, piloto; comparar a eficácia do cidofovir versus bevacizumabe usados como terapias adjuvantes para o controle da PRR.	Centro terciário de referência	Mista	8 amostras; M= 4; F=4.; média = 39 anos
Aggarwal et al., (2019); EUA	Ensaio fase I não randomizado; avaliar a segurança e tolerabilidade	Centro único	AoPRR	3 amostras; M=2; F=1; média= maiores de 18 anos.

	do INO-3106 com e sem INO-9012.			
Allen et al., (2019); EUA	Ensaio fase II não randomizado; relatar resultados clínicos e imunológicos correlativos de um ensaio clínico de fase II para o tratamento de pacientes com PRR agressivo com avelumab.	Instituto Nacional Do Câncer (NCI)	AoPRR	12 amostras; M= 7; F=5; média = 51 anos
Jackowska et al., (2019); Polónia	Estudo quase-experimental do tipo antes e depois sem grupo controle; comparar a qualidade vocal antes e depois do tratamento com cidofovir e laser de CO2	Centro terciário	Mista	37 amostras; M=23; F=14; média = 28,3 anos
Lam et al., (2024); EUA	Ensaio Clínico; compreender melhor o complexo ambiente imunológico da PRR para explorar a possibilidade de terapia combinatória.	Escola de Medicina da Universidade Johns Hopkins, Baltimore, Maryland	Mista	6 amostras; M=4; F=2; média = 44 anos
Morrow et al., (2025); EUA	Ensaio Clínico fase 1/2, não randomizado; relatar resultados completos de um ensaio clínico de Fase 1/2 concluído, demonstrando a segurança, a eficácia e as respostas imunes do INO-3107, baseado em DNA e em desenvolvimento para PRR.	NYU Langone; University of Texas Southwestern; Washington University School of Medicine; University of California, Davis; Johns Hopkins University School of Medicine; Mayo Clinic Arizona; Emory University; University of Cincinnati Medical Center	Mista	25 amostras; M= 18; F= 7; média = 47,3 anos

Norberg et al., (2025); EUA	Ensaio fase 1/2, unicêntrico e de braço único; avaliar a segurança e a atividade clínica do PRGN-2012 em pacientes adultos com PRR tratados com a dose recomendada para a fase 2.	Centro único	AoPRR	38 amostras; * adultos; média= maiores de 18anos
Norberg et al.,(2023); EUA	Ensaio clínico fase I, aberto, com escalonamento de dose (dose-escalation), avaliando segurança, atividade clínica e correlações imunológicas da vacina terapêutica PRGN-2012.	Centro de pesquisa oncológica do National Cancer Institute (NIH) – ambiente hospitalar especializado.	AoPRR	15 amostras; média=51 anos
Pan et al., (2024); China	Ensaio clínico não randomizado; desenvolver e validar um novo método para quantificar a eficácia do bevacizumabe no tratamento da PRR.	Hospital Afiliado BenQ da Universidade Médica de Nanjing	Mista	12 pacientes; M= 11; F= 1; média = 49 anos
Robins et al., (2021); EUA	Ensaio Clínico fase II não randomizado; relatar os resultados clínicos de um estudo de fase II com bintrafusp alfa em pacientes adultos com PRR.	Hospital de pesquisa NIH/ NCI, Bethesda-Maryland	AoPRR	9 amostras; *adultos; média= maiores de 18 anos
Rodríguez-Cabo & Rosales., (2018); México	Ensaio clínico fase I/II não randomizado; avaliar a eficácia do vírus vacinia Ankara (MVA) E2 modificado no tratamento da PRR.	Instituto Nacional	Mista	21 amostras; F=6; M=15; média = 40 anos

Smahelova et al., (2022); República Tcheca	Ensaio clínico não randomizado; avaliar se a vacinação contra o HPV está associada a um menor número de recorrências que requerem intervenção cirúrgica em pacientes com PRR recorrente.	Centros de referência	Mista	50 amostras; M=39; F=11, média = 41,5 anos
---	---	-----------------------	-------	--

Fonte: Elaborado pelo autor, 2026

5.4 Manifestações clínicas e distribuição anatômica

As manifestações clínicas da papilomatose respiratória recorrente de início na idade adulta (AoPRR) foram descritas de maneira heterogênea entre os estudos incluídos. A presença de papilomas laríngeos ou lesões papilomatosas foi o achado mais frequentemente relatado, identificada em 66 dos 98 estudos (67,3%).

As alterações vocais, incluindo disфонia, rouquidão ou impacto funcional da voz, foram descritas em 40 estudos (40,8%), configurando o principal sintoma funcional associado à doença. Sintomas respiratórios também foram recorrentes, com dispneia ou dificuldade respiratória relatadas em 31 estudos (31,6%), seguidas por estridor em 20 estudos (20,4%) e obstrução de vias aéreas em 18 estudos (18,4%). Esses achados foram particularmente frequentes nos estudos que abordaram apresentações clínicas mais extensas, agressivas ou com envolvimento extralaríngeo.

A recorrência das lesões foi explicitamente mencionada em 18 estudos (18,4%), geralmente associada à necessidade de múltiplas intervenções cirúrgicas ao longo do seguimento. Ressalta-se que 15 estudos (15,3%) não descreveram manifestações clínicas detalhadas, por apresentarem foco predominantemente laboratorial, imunológico, molecular ou econômico.

Quanto à distribuição anatômica, observou-se predomínio marcante do acometimento laríngeo. Entre os 98 estudos incluídos, 78 (79,6%) descreveram explicitamente a localização anatômica da doença. Desses, 75 (96,2%) relataram envolvimento da laringe, isolado ou associado a outros sítios, correspondendo a 76,5% do total de estudos analisados.

Quando especificada, a laringe particularmente as pregas vocais, a glote e a comissura anterior, constituiu o principal sítio de acometimento. A extensão da doença para outras regiões das vias aéreas, como traqueia, brônquios ou parênquima pulmonar, foi descrita em menor número de estudos e esteve associada a formas mais agressivas, recorrentes ou de difícil controle. O envolvimento exclusivo de vias aéreas inferiores foi raro.

Por outro lado, 20 estudos (20,4%) não informaram ou não detalharam a distribuição anatômica da doença.

5.5 Abordagens terapêuticas

As abordagens terapêuticas descritas nos estudos incluídos foram predominantemente cirúrgicas. A intervenção cirúrgica isolada, considerada o padrão de cuidado (standard of care), foi a estratégia mais frequentemente reportada, estando presente em 48 dos 98 estudos (49,0%).

Essas intervenções envolveram principalmente microlaringoscopia, ressecção endoscópica das lesões, uso de laser (CO₂, KTP, Nd:YAG), microdebridador ou outras técnicas ablativas.

A associação da cirurgia com terapias adjuvantes foi descrita em 35 estudos (35,7%). Nessas investigações, foram avaliadas estratégias complementares com o objetivo de reduzir a frequência de recorrência, ampliar o intervalo intercirúrgico ou controlar formas agressivas da doença.

Intervenções não cirúrgicas isoladas foram menos frequentes, correspondendo a 9 estudos (9,2%), concentrando-se principalmente em ensaios clínicos ou estudos experimentais envolvendo imunoterapias e vacinas terapêuticas. Além disso, 6 estudos (6,1%) não tiveram foco terapêutico ou não descreveram intervenção, por se tratarem de análises diagnósticas, epidemiológicas, moleculares ou de avaliação de custos.

Entre as terapias adjuvantes associadas à cirurgia, destacou-se o bevacizumabe, administrado por via sistêmica ou intralesional, descrito em 17 estudos (17,3%), especialmente em casos de doença agressiva, recorrente ou refratária. O cidofovir intralesional foi relatado em 15 estudos (15,3%), frequentemente como complemento à ressecção cirúrgica.

A vacinação contra o HPV como estratégia terapêutica adjuvante foi descrita em 11 estudos (11,2%), geralmente associada à cirurgia, com avaliação de desfechos como aumento do intervalo intercirúrgico e redução do número de procedimentos anuais.

Outras intervenções inovadoras, concentradas principalmente em estudos experimentais e ensaios clínicos, incluíram imunoterapias baseadas em vetores virais, terapias gênicas, inibidores de checkpoint imunológico, terapia fotodinâmica e uso de fármacos reposicionados, refletindo o avanço recente nas estratégias imunomoduladoras para controle da doença.

A síntese detalhada dessas características encontra-se apresentada na Tabela 3.

Tabela 3 - Caracterização epidemiológica, clínica e terapêutica da PRR de início adulto reportados nos estudos incluídos

ESTUDOS OBSERVACIONAIS DESCRITIVOS					
Características epidemiológicas			Características clínicas e terapêuticas		
Autor Ano País	Epidemiologia	Etiologia	Manifestações clínicas da doença	Distribuição anatômica da doença	Tipo de intervenção
Aga et al., (2024); Albânia	AoPRR considerada mais comum entre 20- 40 anos	HPV6/H/ PV11	Disfonia; obstrução dás vias aéreas; papilomas recorrentes	Laringe	Remoção cirúrgica das lesões; Bevacizumabe intralesional; vacina HPV
Avila-Suarez et al., (2020); Equador	AoPRR é predominante com distribuição bimodal	HPV6/HPV11	Disfonia; lesões papilomatosas	Laringe; pregas vocais	Remoção cirúrgica das lesões
Bai et al., (2024); EUA	-	HPV6/HPV11	Papilomas laríngeos; dispneia; dificuldade respiratória	Laringe/pulmão	Intervenção cirúrgica
Benedict et al., (2017); EUA	Homens com mais locais anatômicos afetados	HPV6/HPV11	Papilomas laríngeos	Laringe; pregas vocais; traqueia	-
Best SR et al., (2018); EUA	A PRR agressiva é descrita como uma manifestação rara da doença	HPV6/HPV11	Obstrução das vias aéreas; lesões papilomatosas; tosse crônica; dispneia; estridor	Laringe; traqueia; pulmões	Bevacizumabe sistêmico; cidofovir; interferon; celocoxibe
Carvalho et al., (2021); Brasil	Incidência: ~1,8– 2/100.000	HPV6	Disfonia recorrente	Laringe	Intervenção cirúrgica; monitoramento molecular
Chantre-Justino et al.;(2021); Brasil	Prevalência: 1,42/100.000	HPV6/HPV11	Lesões na traqueia	Laringe; traqueia	Remoção cirúrgica das lesões
Collette et al., (2023); Bélgica	Incidência adulta: 1,8- 2/100.0000; malignização 3-7% em adultos	HPV6/HPV11	Lesões laríngeas, obstrução respiratória; dispneia; estridor	Traqueia; pulmão	Bevacizumabe IV sistêmico

Correia et al., (2015); Portugal	Incidência anual: 0,20/100.000 (Japão)	HPV6/HPV11	Rouquidão; dispneia; estridor	Laringe	Endoscopia (Nd: YAG, crioterapia); cidofovir intralesional
Chung et al., (2022); EUA	-	HPV	Disfonia e disfunção vocal.	Laringe	Tratamento ablativo cirúrgico (laser KTP, laser CO ₂ ou técnica cirúrgica ablativa).
Deng et al., (2017); China	Recorrência em até 20% dos casos; Malignização em 3%	HPV6/HPV11	Papilomas laríngeos recorrentes	Laringe	Remoção cirúrgica das lesões
Din-Lovinescu & Blitzer., (2023); EUA	Incidência: 0,18/100.000/ano; Prevalência: 0,38/100.000	HPV6/HPV11	Papilomas laríngeos recorrentes	Laringe	Metformina (500mg 2x/dia)
Donne et al., (2016); Reino Unido	Prevalência UK: 1,42/100.000	HPV6/HPV11	Disfonia; estridor; rouquidão	Laringe; pregas vocais	Ablação controlada (coblation)
Evers et al., (2020); Alemanha	Maior frequência entre 20–40 anos	HPV 11 predominante	Papilomas laríngeos; estridor, obstrução respiratória	Laringe; pulmão	Bevacizumabe sistêmico
Fernandes et al., (2025); Brasil	Predomínio masculino; 20–40 anos	HPV6/HPV11	Disfonia; dispneia; papilomas laríngeos	Laringe	Intervenção cirúrgica (SOC)
Figueiredo et al., (2019); Brasil	Predomínio masculino	HPV6/HPV11	Disfonia; lesões papilomatosas	Laringe; glote	Intervenção cirúrgica; vacina contra HPV
Forslund et al., (2015); Suécia	78% dos pacientes do sexo masculino	HPV6	Disfonia; papilomas laríngeos	Laringe	Intervenção cirúrgica
García-Romero et al., (2015); México	Predomínio masculino	HPV6/HPV11	Disfonia; alteração vocal; infecções de garganta, dispneia, dificuldade respiratória	Laringe; pregas vocais	Tratamento cirúrgico recorrente
Giorgi et al., (2015); Países baixos	Os picos de incidência situam-se por volta dos 7,35 e 64 anos	HPV6/HPV11	Disfonia; dispneia; papilomas laríngeos	Laringe	-

	com predomínio masculino				
Glisinski K. et al., (2020); EUA	Extensão para as vias aéreas inferiores ocorre em 5-20% dos casos com predomínio masculino	HPV6/HPV11	Lesões papilomatosas, obstrução da via aérea, tosse crônica, dispneia, estridor	Vias aéreas inferiores; pregas vocais	Terapia fotodinâmica (PDT) com pormifero de sódio
Murono et al., (2024) JAPÃO	Incidência anual de 0,20 por 100.000 habitantes	HPV	-	Laringe	Intervenção cirúrgica
Rey-Caro et al., (2020) Argentina	Predomínio masculino	HPV6/HPV11	Papilomas laríngeos recorrentes	Laringe	Intervenção cirúrgica em três passos: Epitoliose; angiolise, com índigo carmin
Kupfer et al., (2016) EUA	78% dos pacientes eram do sexo masculino	HPV6/HPV11	Impacto funcional da voz	Laringe; pregas vocais	Intervenção cirúrgicas com lasers
Laurel., (2019) Suécia	Predomínio masculino	HPV6/HPV11	Papilomas laríngeos; rouquidão; obstrução leve das vias aéreas	Laringe; pregas vocais	Intervenção cirúrgica
Matsuzaki et al., (2019) JAPÃO	Incidência tumoral comparada entre conversão negativa vs persistência do HPV-DNA (12 meses após vacina); teste exato de Fisher ($p < 0,05$)	HPV6/HPV11	Papilomas laríngeos	Laringe	Intervenção cirúrgica; vacinação quadrivalente contra o HPV
Matsuzaki et al., (2024) JAPÃO	Predomínio masculino	HPV6/HPV11	Papilomas laríngeos	Laringe	Intervenção cirúrgica e vacinação
Murono et al., (2016) JAPÃO	-	HPV6	Disfonia; rouquidão; dispneia	Laringe	Injeção intralesional de cidofovir
Hirai et al., (2018) JAPÃO	Público especificamente masculino	HPV6/HPV11	Papilomas laríngeos	Laringe	Ressecção do papiloma; vacinação com gardasil

Hu Bs et al., (2019) EUA	71,4% dos pacientes apresentam recidiva em uma ou mais regiões	HPV	Disfonia; rouquidão	Pregas vocais; glote	Incidência menor em adultos vs PRR juvenil (África Subsaariana)
Hung et al., (2020); China	-	HPV 6/HPV 11/ HPV 16/ HPV 18	Disfonia, estridor, dispneia.	Laringe; extensão para traqueia e pulmão em alguns casos.	Remoção cirúrgica (microdebridador ou laser). Terapia adjuvante em alguns casos (Cidofovir).
Ivanvic et al., (2024) EUA	75% a 80% dos adultos não vacinados apresentam evidências imunológicas de infecção primária por HPV	HPV6/HPV11	Disfonia; dispneia; obstrução das vias aéreas	Laringe	Vacina gardasil 9; cidofovir; bevacizumabe
Pan et al., (2024) CHINA	-	HPV6/HPV11	Papilomas laríngeos	Laringe	Intervenção cirúrgica com laser CO2; terapia fotodinâmica
Rimoli et al., (2023) Brasil	Predomínio masculino	HPV6/HPV11	Papilomas laríngeos	Laringe	Intervenção cirúrgica; cidofovir
Seedat e Schal., (2017) África do sul	Incidência a prevalência de AoPRR foram de 0,18/100.000 habitantes	HPV6/HPV11	-	-	-
Sievers et al., (2021) EUA	Este estudo sugere uma maior incidência de doença pulmonar associada ao HPV11	HPV6/HPV11	-	-	-
Tkaczuk MD et al., (2020) EUA	-	HPV6/HPV11	Papilomas laríngeos; dispneia	Laringe	Bevacizumabe parental
Yamada et al., (2023) Japão	O estudo sugere que a infecção persistente por partículas de HPV está associada a gravidade da PRR	HPV6/HPV11	Disfonia; dispneia	-	-

Yin et al., (2025) CHINA	A expressão elevada de IL-B associou-se a maior gravidade da doença.	HPV6/HPV11	Papilomas laríngeos	Laringe	-
Zhao et al., (2024) China	As pregas vocais foram os sítios mais frequentes das lesões de PRR	HPV	Papiloma escamoso; dispneia	Laringe; pregas vocais	Bevacizumabe sistêmico.
ESTUDOS OBSERVACIONAIS ANALÍTICOS					
Características epidemiológicas			Características clínicas e terapêuticas		
Autor Ano País	Epidemiologia	Etiologia	Manifestações clínicas	Distribuição anatômica da doença	Tipo de intervenção
Ahn et al., (2019); EUA	AoPRR descrita como persistente	HPV	Papilomas ativos; PRR agressiva	Laringe; traqueia	Intervenção cirúrgica
Amin et al., (2025); EUA	Prevalência 1-4/100.000	HPV6/HPV11	Rouquidão; recorrência de lesões.	Laringe	INO-3107 (DNA imunoterapia)
Ballestas et al., (2023); EUA	Incidência adulta ~1,8/100.000	HPV6/HPV11	Disfonia; obstrução das vias aéreas	Laringe; pregas vocais	Intervenção cirúrgica, Bevacizumabe sistêmico
Benedict et al., (2023); EUA	A lesões recorrentes são mais prováveis de acontecer na glote	HPV6/HPV11	Papilomas laríngeos recorrentes	Laringe; glote; traqueia	Intervenção cirúrgica
Buchinsky et al., (2019); Canada; Colômbia; Etiópia; Lituânia; Holanda, África do Sul; Reino Unido; EUA	Maior número de paciente infectados com a forma agressiva da doença.	HPV6/HPV11	Disfonia leve; dificuldade respiratória	Laringe	Intervenção cirúrgica
Chandran et al., (2021); Índia	HPV11 correlaciona-se com gravidade/ Displasia	HPV6/HPV11	Rouquidão; dispneia, estridor.	Laringe	Intervenção cirúrgica (SOC)

Chantre-Justino et al., (2022); Brasil	Predomínio masculino com múltiplas intervenções cirúrgicas e sem associação significativa entre EBV e PRR	HP6//HPV11	Disfonia recorrente	Laringe	Intervenção cirúrgica
Chantre-Justino et al., (2024); Brasil	Descreve PRR como doença rara	HPV6 dominante	Doença ativa; dispneia, estridor	Laringe	Cirurgia; monitoramento molecular
Costa et al., (2020); Brasil	HPV6 é mais comum em AoPRR e HPV11 maior associada a gravidade	HPV6/HPV11	Papilomas recorrentes	Laringe; traqueia	Intervenção cirúrgica
Donne et al., (2024) Reino Unido	AoPRR com menor risco de gravidade	HPV6/HPV11	Disfonia recorrente; estridor	Laringe	Microdebridador; laser; gardasil, cidofovir, Bevacizumabe
Eckel et al., (2025); Alemanha	-	HPV 6/HPV 11	Disfonia; obstrução respiratória	Laringe	Injeção intralesional de bevacizumabe ou cidofovir
El Achkar et al., (2020); Guatemala	AoPRR mais comum em homens 20-40 ^a	HPV-6 predominante; HPV-11 mais agressivo	Papilomas laríngeos recorrentes	Laringe	Cirurgias e adjuvantes
Filauro et al.(2024); Itália	AoPRR rara; pico 20-40 a; predomínio masculino	HPV6/ HPV11	Disfonia recorrente	Laringe	Tratamento em consultório vs centro cirúrgico
Freeman et al., (2023); EUA	-	HPV 6/HPV 11/ HPV 16 e 18	Disfonia; progressão para carcinoma em parte dos pacientes.	Laringe; nasofaringe, árvore traqueobrônquica e parênquima pulmonar.	Debulking cirúrgico (centro cirúrgico ou laser KTP em consultório). Uso de adjuvantes em alguns casos (Cidofovir ou Bevacizumab).

Formanék et al., (2016); Rep. Tcheca	Não reporta incidência/Prevalência	HPV	-	-	Não é estudo de tratamento. (Realiza testes diagnósticos sem intervenção terapêutica avaliada)
Formánek M. et al., (2020); Rep. Tcheca	AoPRR é rara ($\approx 0,54$ por 100.000 adultos na Europa)	HPV6/HPV11	-	Laringe	Tratamento cirúrgico (microlaringoscopia; o estudo não avaliou terapias adjuvantes ou antivirais como intervenção.
Giorgi et al., (2016) Holanda e Finlândia	-	HPV6/HPV11	-	-	Intervenção cirúrgica
Gluvajic et al., (2021); Eslovênia	-	HPV 6/ HPV11	Disfonia; obstrução respiratória	Laringe	-
Gluvajik D. et al., (2024); Eslovênia	PRR doença rara.	HPV6/HPV11	Papilomas Laríngeos recorrentes	Laringe	Tratamento cirúrgico repetido e uso de terapia adjuvantes (cidofovir, antivirais, indol-3-carbinol)
Guo et al., (2023); China	-	HPV6/HPV11	Disfonia; obstrução respiratória-	Laringe	Intervenção cirúrgica
Hao et al., (2019) EUA	-	HPV6 e HPV11 predominante	-	-	-
Hall et al., (2021); EUA	-	HPV	Presença de papilomas laríngeos recorrentes.	Pregas vocais verdadeiras e falsas (laringe).	Fotoablação com laser KTP em consultório; Injeção sublesional de bevacizumabe (25–100 mg).
Hock et al., (2022) EUA	Taxas mais elevadas de displasia na população adulta em comparação com a população juvenil	-	Disfonia; dispneia; papilomas Laríngeos	Laringe	Intervenção cirúrgica e injeções de bevacizumabe e cidofovir.
Holm et al., (2017) Suécia	-	HPV	Rouquidão; obstrução leve das vias aéreas; estridor	Vias aéreas	Intervenção cirúrgica
Jia et al., (2025) CHINA	Pacientes adultos sofrem menos	Descreve apenas HPV	Infecção pulmonar; obstrução Laríngea;	Laringe; pregas vocais; pulmão	Intervenção cirúrgica terapia sistêmica ou local com α -

	intervenções cirúrgicas		lesões das cordas vocais.		interferona e injeções intralesionais de cidofovir.
Kajal et al., (2023) Índia	-	HPV 6; HPV1; HPV16	-	-	Intervenção cirúrgica
Kwon et al., (2017) Coreia do sul	-	HPV 6; HPV11	-	-	Intervenção cirúrgica
Liu e Shao et al., (2023) China	Não descreve incidência/Prevalência	Não descreve etiologia	Papilomas Laríngeos	Laringe	Intervenções cirúrgicas
Loizou et al., (2015); Suécia	-	HPV6/HPV11	Disfonia, estridor, obstrução de vias aéreas.	Laringe; extensão para traqueia em alguns casos.	Remoção cirúrgica repetida (microdebridador e/ou laser).
Mallinger et al., (2024) Holanda	Pacientes mais velhos apresentam escores mais baixos no VHI e no DT, indicando menos problemas de voz autopercebidos e menor impacto na qualidade de vida relacionada à doença	HPV6 predominante (90%)	-	-	Intervenção cirúrgica
Meeker et al., (2025) EUA	Público masculino predominante	Não descreve os subtipos do HPV	Disfonia; dispneia; estridor; papilomas Laríngeos	Laringe	Intervenções cirúrgicas, cidofovir, Bevacizumabe, gardasil 9
Matsuzaki et al., (2022) Japão	Público masculino predominante	HPV6 = 97,6%. HPV11= 2,4	Papilomas Laríngeos	Laringe	Intervenção cirúrgica
Palomares-Marin et al., (2021) México	-	HPV 6; HPV11	-	-	-
Robbins et al., (2025) EUA	-	HPV 6; HPV1	Estudo de imunofluorescência, não descreve manifestações clínicas	-	Não descreve terapêutica
Pai et al., (2025); EUA	-	HPV6/HPV11	Disfonia;	Laringe; pregas vocais	Micro laringoscopia com excisão cirúrgica; Terapias adjuvantes:

			Rouquidão progressiva; Estridor (casos mais avançados); Dispneia em casos extensos		Cidofovir intralesional (em casos selecionados)
Pakkanen et al., (2018) Finlândia	Público masculino predominante	HPV6 e HPV11	Disfonia; papilomas laríngeos recorrentes	-	Intervenção cirúrgica
Papaioannou et al., (2017) Alemanha	194 procedimentos cirúrgicos foram realizados nos pacientes adultos. Houve transformação maligna em 7,6% dos casos.	Não inclui esse parâmetro no estudo.	Papilomas laríngeos	Laringe	Intervenções cirúrgicas (laser CO2 e 16 e procedimentos convencionais)
Parker et al., (2020) EUA	Pacientes com PRR frequentemente optam por intervenção cirúrgica para remover o papiloma da Laringe e das pregas vocais transversais (PVT) a fim de restaurar a qualidade vocal.	-	Papilomas laríngeos	Laringe	Laser CO2.
Seedahmed et al., (2022;) Sudão	Alteração da voz presente em 100% dos casos	Descreve somente HPV	Papiloma subglótico	Subglote/ Laringe	Intervenção cirúrgica
Sieg et al., (2025) Alemanha	Público masculino predominante	HPV6 e HPV11	Disfonia; dispneia; estridor; sensação de corpo estranho	Laringe	Intervenção cirúrgica e vacina gardasil.

Sikeko e Seedat., (2022) África do sul	A AoPRR tem uma incidência menor que A JoPRR na África Subsaariana	HPV 6; HPV11; HPV 12	Rouquidão; obstrução das vias aéreas superiores	Laringe; pregas vocais	-
Shindele et al., (2024) Suécia	taxa de tratamento de início na idade adulta (0,4 tratamentos/ano) (p = 0,006).	HPV 6; HPV1	-	-	Intervenção cirúrgica e vacinação
Tam et al., (2020) EUA	-	-	-	-	Não descreve terapêutica, estudo de custos.
Tjon Pian Gie et al., (2015) Inglaterra	Pacientes com PRR infectados com HPV11 apresentam um número maior de papilomas, que também são mais disseminados no trato respiratório, em comparação com pacientes infectados com HPV6	34 pacientes Positivos para HPV6 e 9 para HPV11	Papilomas laríngeos recorrentes	-	Intervenção cirúrgica
Young et al., (2015) EUA	Público masculino predominante	Descreve somente HPV	Disfonia; desconforto respiratório; obstrução das vias aéreas	Laringe; pulmão	Intervenção cirúrgica e injeções de bevacizumabe e cidofovir associados 3 doses de vacina gardasil para cada paciente
Yiu et al., (2019) EUA	Incidência: 4/100.000 crianças, 2/100.000 adultos; 3 pacientes (7,14%) evoluíram para carcinoma espinocelular (SCC)	Causada por HPV: HPV 6, HPV 11	Crescimentos papilomatosos do trato aerodigestivo superior, Obstrução de vias aéreas, Comprometimento vocal	Laringe	Vacinação contra HPV (Gardasil 3 doses); Micro laringoscopia com laser KTP ± microdebridador; Terapias adjuvantes com Cidofovir intralesional, Bevacizumabe intralesional e sistêmico

ESTUDOS EXPERIMENTAIS E QUASE-EXPERIMENTAIS

Características epidemiológicas			Características terapêuticas		
Autor Ano País	Epidemiologia	Etiologia	Manifestações clínicas	Distribuição anatômica da doença	Tipo de intervenção
Ablanedo-Terrazas et al., (2020); México	Incidência: 2/100.000	HPV6/HPV11	Rouquidão; lesões papilomatosas	Laringe	Remoção cirúrgica das lesões
Aggarwal et al., (2019); EUA	Incidência: ~1,8/100.000	HPV6	Papilomas laríngeos	Laringe; pregas vocais	INO-3116; 31-12
Allen et al., (2019); EUA	Incidência: ~2/100.000	HPV6/HPV11	Disfonia; dispneia	Laringe	Avelumab (10mg/kg) IV a cada duas semanas
Jackowska et al., (2019) Polônia	-	HPV6/HPV11	Disfonia; dispneia; estridor; papilomas laríngeos	Laringe/Cordas vocais	Laser CO2; injeções intraepiteliais de cidofovir
Lam et al., (2024) EUA	-	HPV6/HPV11	Papilomas laríngeos	Laringe	Remoção cirúrgica das lesões
Morrow et al., (2025) EUA	-	HPV6/HPV11	Papilomas laríngeos	Laringe	6,25 mg de INO-3117
Norberget al., (2025) EUA	-	HPV6/HPV11	Disfonia; papilomas laríngeos	Laringe	Intervenção cirúrgica; PRGN-2012
Norberg et al.,(2023); EUA	-	HPV6/HPV11	Papilomas recorrentes do trato aerodigestivo superior, Disfonia debilitante, Obstrução de vias aéreas	Laringe; Traqueia	PRGN-2012 (vacina terapêutica com adenovírus de gorila)
Pan et al., (2024) China	-	HPV11	Dispneia; papilomas laríngeos	Laringe	Bevacizumabe intravenoso
Robins et al., (2021) EUA	-	HPV6/HPV11	Estridor; dispneia	Laringe	Avelumab (10mg/kg); bintrafusp alfa (1200 mg)
Rodríguez-Cabo & Rosales., (2018) México	Incidência: 1,9–7/100.000	HPV6/HPV11	Papilomas laríngeos	Laringe	Vacina terapêutica MVA-E2

Smahelova et al., (2022) Rep. Tcheca	Todos dos adultos receberam vacina como tratamento adjuvante	HPV6/HPV11	Estridor; papilomas laríngeos	Laringe	Remoção cirúrgica das lesões via laringoscopia; vacina gardasil
--	---	------------	----------------------------------	---------	---

Fonte: Elaborado pelo autor, 2026

6. DISCUSSÃO

6.1 Considerações gerais e escopo da evidência

Esta revisão de escopo teve como objetivo mapear, sintetizar e analisar criticamente a produção científica disponível acerca da papilomatose respiratória recorrente de início na idade adulta (AoPRR), abrangendo seus aspectos epidemiológicos, etiológicos, clínicos e terapêuticos.

Os resultados evidenciaram que, embora a PRR seja uma condição reconhecida há décadas, a produção científica direcionada especificamente à população adulta permanece fragmentada e concentrada em estudos observacionais conduzidos majoritariamente em centros terciários. Esse achado reforça a pertinência da presente revisão, uma vez que a AoPRR apresenta particularidades clínicas, epidemiológicas e terapêuticas distintas da forma juvenil, frequentemente sub-representadas ou analisadas de maneira secundária em estudos mistos (Donne *et al.*, 2016; Buchinsky *et al.*, 2019; 2019; Tam *et al.*, 2020; Donne *et al.*, 2024).

6.2 Panorama da produção científica e características metodológicas dos estudos

Os achados desta revisão demonstram que a produção científica sobre a AoPRR se encontra concentrada geograficamente e metodologicamente. Observou-se predominância de estudos conduzidos na América do Norte e na Europa, com destaque para os Estados Unidos, seguidos por países asiáticos e da América do Sul. Esse padrão sugere que o conhecimento disponível sobre a AoPRR reflete majoritariamente realidades de sistemas de saúde estruturados, com acesso a centros terciários especializados, o que pode limitar a extrapolação dos achados para contextos de menor disponibilidade de recursos ou para países de baixa e média renda (Armstrong *et al.*, 2019; Tam *et al.*, 2020; Sidell *et al.*, 2020).

Do ponto de vista metodológico, verificou-se amplo predomínio de estudos observacionais, como séries de casos e estudos de coorte, em detrimento de ensaios clínicos e estudos intervencionistas. Esse perfil é coerente com a natureza rara da doença e com os desafios éticos e logísticos envolvidos na condução de estudos controlados em populações pequenas e clinicamente heterogêneas. Entretanto, a dependência predominante de delineamentos observacionais limita a robustez das inferências, sobretudo no que se refere à avaliação comparativa de eficácia terapêutica e à definição de protocolos padronizados de manejo (Armstrong *et al.*, 2019; Carpenter *et al.*, 2021).

Outro aspecto relevante refere-se ao cenário de realização dos estudos. A maioria das investigações foi conduzida em centros hospitalares terciários, frequentemente vinculados a

serviços especializados. Esse perfil implica dependência de casos atendidos em contextos de maior complexidade assistencial, nos quais tendem a concentrar-se pacientes com formas mais extensas, recorrentes ou refratárias da doença. Tal característica pode introduzir viés de seleção, superestimando a gravidade clínica e a necessidade de intervenções repetidas quando comparadas ao espectro potencialmente mais amplo da AoPRR na população geral (Rees et al., 2020; Parker *et al.*, 2020; Donne *et al.*, 2024).

Em relação às características populacionais, observou-se predomínio do sexo masculino e ampla variabilidade no tamanho das amostras, com maior frequência de estudos com amostras pequenas a moderadas. Essa predominância reforça tanto a raridade da doença quanto a dificuldade de constituição de grandes coortes, especialmente em contextos clínicos especializados. A concentração da média etária entre a quarta e a quinta décadas de vida corrobora descrições prévias da AoPRR.

Contudo, a heterogeneidade nos critérios de inclusão etária, nas definições de início da doença e na composição das amostras dificulta comparações diretas entre os estudos (Giorgi et al., 2015; Donne et al., 2016; Seedat; Schal., 2017; El Achkar et al., 2020; Sidell; Najafi, 2022; Din-Lovinescu; Blitzer, 2023; Muroño et al., 2024; Fernandes et al., 2025).

6.3 Epidemiologia da AoPRR: raridade, distribuição etária e diferenças entre os sexos

Os achados deste estudo confirmam de forma consistente que a AoPRR constitui uma condição rara, independentemente do contexto geográfico avaliado. Embora a maioria dos estudos não tenha como objetivo primário a mensuração de incidência ou prevalência, os dados disponíveis apontam taxas geralmente inferiores a 2 casos por 100.000 habitantes/ano, em consonância com descrições da literatura internacional (Lee *et al.*, 2019; Muroño *et al.*, 2025).

A heterogeneidade nas estimativas epidemiológicas decorre de diferenças metodológicas, incluindo delineamentos retrospectivos, uso de bases administrativas, ausência de registros nacionais padronizados e variações nos critérios diagnósticos. Além disso, a concentração das investigações em centros terciários limita a generalização dos achados (Sidell *et al.*, 2020; Rees *et al.*, 2021).

Do ponto de vista etário, observa-se predomínio em adultos jovens, especialmente entre a segunda e a quarta décadas de vida, com relatos pontuais de distribuição bimodal. Esse padrão

sugere que fatores comportamentais relacionados à exposição ao HPV, como práticas sexuais orais, podem desempenhar papel relevante na manifestação clínica da doença na idade adulta. Estudos epidemiológicos indicam que a infecção oral por HPV está associada à prática de sexo oral sendo o risco proporcional ao número de parceiros e à frequência das práticas, o que reforça a importância do comportamento sexual como fator de risco para aquisição e persistência do vírus (D'Souza *et al.*, 2007; Giuliano *et al.*, 2013; Armstrong *et al.*, 2019; Sidell; Najafi, 2022).

O predomínio do sexo masculino é um dos achados mais consistentes nesta revisão. Em diversos estudos, homens representam proporção substancial das amostras. Hipóteses explicativas incluem diferenças comportamentais relacionadas à maior exposição ao HPV por meio de sexo oral, principalmente em populações de homens que fazem sexo com homens, nas quais a prevalência de infecção oral e genital é aumentada e padrões distintos de exposição sexual entre homens e mulheres (Sonawane *et al.*, 2014; Giuliano *et al.*, 2013).

Evidências também sugerem maior prevalência e persistência da infecção oral por HPV em homens, possivelmente associada a diferenças na resposta imune mucosa e na capacidade de eliminação viral em comparação às mulheres (Gillison *et al.*, 2015). Embora variações hormonais tenham sido sugeridas como possíveis contribuintes, o papel específico de hormônios sexuais na AoPRR ainda carece de evidências diretas robustas, sendo mais plausível que fatores comportamentais e imunológicos predominem nesta associação (Carpenter *et al.*, 2021).

6.4 Etiologia viral da AoPRR: papel do HPV e implicações clínicas

A AoPRR está fortemente associada à infecção pelos genótipos de baixo risco do papilomavírus humano, especialmente HPV-6 e HPV-11. Esses genótipos predominam entre as amostras analisadas em diferentes contextos clínicos, corroborando a centralidade da infecção viral na gênese da doença (Forslund *et al.*, 2015; Costa *et al.*, 2020).

Estudos indicam que o HPV-11 pode estar associado a curso clínico mais agressivo, maior extensão anatômica e maior necessidade de intervenções repetidas quando comparado ao HPV-6 (Tjon *et al.*, 2015). A possível maior agressividade do HPV-11 tem sido atribuída a diferenças na expressão de proteínas virais, maior potencial proliferativo ou maior capacidade de evasão imune, embora os mecanismos biológicos específicos ainda não estejam completamente estabelecidos.

Apesar da forte associação etiológica, a presença do vírus isoladamente não explica a variabilidade clínica observada. Estudos de seguimento demonstram persistência prolongada de

genótipos virais, sugerindo que a interação entre fatores virais e resposta imune do hospedeiro desempenha papel determinante na evolução clínica (Gluvajić *et al.*, 2024). Assim, a heterogeneidade do curso clínico provavelmente decorre de uma combinação entre carga viral, persistência da infecção e características imunológicas individuais.

6.6 Implicações terapêuticas da AoPRR: manejo cirúrgico e terapias adjuvantes

As estratégias de manejo da AoPRR permanecem centradas na abordagem cirúrgica, considerada o principal pilar terapêutico, com o objetivo de manter a permeabilidade das vias aéreas e preservar a função vocal. A microlaringoscopia com ressecção de papilomas, uso de laser (CO₂, KTP) ou microdebridador constitui prática consolidada diante de obstrução significativa ou sintomas incapacitantes ((Best *et al.*, 2018; Tkaczuk *et al.*, 2020; Evers *et al.*, 2020; Collette *et al.*, 2023; Torres-Canchala *et al.*, 2023).

Entre as terapias adjuvantes, destacam-se o cidofovir, antiviral administrado por via intralesional, e o bevacizumabe, anticorpo monoclonal inibidor do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). Ambos têm sido utilizados com o objetivo de reduzir recidivas e prolongar o intervalo entre cirurgias. Contudo, a base de evidência permanece majoritariamente sustentada por estudos observacionais e revisões narrativas, o que exige cautela na interpretação dos resultados (Correia *et al.*, 2015; Ablanedo-Terrazas *et al.*, 2022; Ballestas *et al.*, 2023; Hersey *et al.*, 2023; Pogoda *et al.*, 2024; Donne *et al.*, 2024; Eckel *et al.*, 2025).

Embora relatos indiquem aumento do intervalo livre de cirurgia com o uso sistêmico de bevacizumabe, a ausência de ensaios clínicos randomizados e a heterogeneidade metodológica limitam conclusões definitivas. Situação semelhante é observada com o cidofovir intralesional, cujos resultados variam conforme protocolos de dose e características clínicas dos pacientes (Muroño *et al.*, 2016; Jackowska *et al.*, 2019; Ablanedo-Terrazas *et al.*, 2020).

Dessa forma, apesar do potencial terapêutico dessas intervenções, permanece necessária a condução de estudos controlados que definam critérios claros de indicação, duração e comparação entre agentes.

6.7 Lacunas de conhecimento e recomendações para pesquisas futuras

Persistem lacunas relevantes no conhecimento sobre a AoPRR, principalmente no campo epidemiológico. A ausência de registros populacionais padronizados e de estudos prospectivos de

grande porte constitui limitação importante para estimativas robustas de incidência, prevalência e fatores de risco, configurando lacuna significativa no entendimento da doença em adultos (Ovcinnikova *et al.*, 2024).

Outra lacuna relevante reside na compreensão aprofundada da interação entre fatores virais e resposta imune do hospedeiro. Embora evidências apontem para possíveis marcadores imunológicos associados à gravidade, o número limitado de estudos específicos em adultos impede conclusões consistentes (Sechi *et al.*, 2024).

Por fim, a ausência de padronização em definições de desfechos clínicos, critérios de recidiva e mensuração de carga de doença dificulta comparações diretas entre estudos e a consolidação de evidências por meio de sínteses quantitativas. O desenvolvimento de consensos metodológicos internacionais pode representar passo fundamental para o avanço do campo.

7. Considerações Finais

Os achados desta revisão confirmam que a papilomatose respiratória recorrente de início na idade adulta (AoPRR) está predominantemente associada à infecção pelo papilomavírus humano, especialmente pelos genótipos HPV-6 e HPV-11, sendo este último frequentemente relacionado a apresentações mais agressivas e recorrentes.

Do ponto de vista epidemiológico, observa-se escassez de estudos populacionais robustos e ampla variação nas estimativas de incidência e prevalência, refletindo limitações metodológicas e ausência de sistemas padronizados de vigilância. Ainda assim, os dados indicam predomínio da doença em adultos jovens, com maior acometimento do sexo masculino, padrão consistentemente descrito na literatura.

Clinicamente, a disfonia constitui o principal sintoma, em consonância com o predomínio do acometimento laríngeo. A recorrência frequente e a necessidade de múltiplas intervenções cirúrgicas evidenciam o caráter crônico da doença e seu impacto funcional.

No âmbito terapêutico, a abordagem cirúrgica permanece como pilar do manejo, embora o uso de terapias adjuvantes reflita a busca por estratégias capazes de reduzir a frequência das recorrências. Entretanto, persistem lacunas relacionadas à padronização de definições clínicas, desfechos e estratégias de acompanhamento, o que limita a comparabilidade dos estudos e a consolidação de recomendações baseadas em evidências de maior robustez metodológica.

Diante desse cenário, destaca-se a necessidade de investigações prospectivas, multicêntricas e metodologicamente padronizadas, capazes de integrar aspectos epidemiológicos, virológicos e clínicos, a fim de aprimorar o entendimento da AoPRR e subsidiar estratégias terapêuticas mais eficazes e sustentáveis.

Adicionalmente, observa-se crescente interesse no papel da vacinação contra o HPV, especialmente com vacinas quadrivalentes e nonavalentes, não apenas na prevenção, mas também como potencial estratégia adjuvante na redução das recidivas. Embora os achados ainda sejam heterogêneos e careçam de maior robustez, essa abordagem representa uma perspectiva promissora que merece investigação em estudos futuros.

REFERÊNCIAS

- ABLANEDO-TERRAZAS, Yadira; ESTRADA-CAMACHO, Omar; ALVARADO-DE LA BARRERA, Carlos; RAMÍREZ-GARCÍA, Ana; TONA-ACEDO, Guillermo; BROSS-SORIANO, Diego; SCHIMELMITZ-IDI, Jorge. Efficacy of cidofovir versus bevacizumab in recurrent respiratory papillomatosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. **Acta Otorrinolaringológica Española**, v. 73, n. 2, p. 82–88, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.otorri.2020.12.001>.
- ALONSO, Juan E.; HERNÁNDEZ, Ana M.; PÉREZ, Luis G. Intralesional cidofovir: a systematic review of administration protocols, recurrence rates, and long-term effectiveness. **Otolaryngologic Clinics of North America**, v. 56, n. 6, p. 1289–1302, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.otc.2023.07.011>.
- BALAÍ, Eleni; DRONKERS, Erik A. C.; AL YAGHCHI, C. A.; GUJRAL, D.; SANDHU, G.; IACOVIDOU, Anna. Adjuvant treatments for recurrent respiratory papillomatosis: a descriptive review and proposed management guideline in adults. **The Journal of Laryngology & Otology**, v. 138, p. 1133–1143, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1017/S002221512400050X>.
- BALLESTAS, Santiago A. et al. Long-term follow-up of parenteral bevacizumab in patients with recurrent respiratory papillomatosis. **The Laryngoscope**, v. 133, n. 10, p. 2725–2733, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1002/lary.30617>.
- BENEDICT, Jonathan J.; DERKAY, Craig S. Recurrent respiratory papillomatosis: a 2020 perspective. **Laryngoscope Investigative Otolaryngology**, v. 6, n. 2, p. 340–345, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1002/lio2.545>.
- BENEDICT, Peter A. et al. Prospective, multi-center study of the anatomic distribution of recurrent respiratory papillomatosis. **Laryngoscope**, v. 132, n. 12, p. 2403–2411, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1002/lary.30036>.
- BERTINO, Giovanni et al. Recurrent laryngeal papillomatosis: multimodal therapeutic strategies. Literature review and multicentre retrospective study. **Acta Otorhinolaryngologica Italica**, v. 43, suppl. 1, p. 111–122, 2023. DOI: <https://doi.org/10.14639/0392-100X-SUPP1-43-2023-14>.
- CARVALHO, Pablo et al. Recurrent respiratory papillomatosis: clinical characteristics and viral genotyping in a Brazilian population. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 63, e32, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1678-9946202163032>.
- CARO, Enrique P. R. et al. High radiofrequency surgery and chromoendoscopy: a novel surgical technique for the treatment of respiratory papillomatosis. **Journal of Voice**, v. 35, n. 6, p. 971.e1–971.e8, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2020.04.013>.

CORREIA, Sónia; DIONÍSIO, João; DURO DA COSTA, José. Recurrent respiratory papillomatosis of the airway: the experience of an endoscopic unit. **Revista Portuguesa de Pneumologia**, v. 21, n. 2, p. 82–89, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rppnen.2014.07.006>.

COLLETTE, François 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**, v. 45, n. 5, p. 1071–1079, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1002/hed.27300>.

COSTA, Victor G. T. et al. Role of Epstein–Barr virus in the severity of recurrent respiratory papillomatosis. **The Laryngoscope**, v. 130, n. 11, p. 2560–2566, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1002/lary.28465>.

CHANTRE-JUSTINO, Marcello; FIGUEIREDO, M. Célia; ALVES, G.; ORNELLAS, M. H. F. A pilot study on salivary HPV DNA detection to monitor active disease from patients with recurrent respiratory papillomatosis. **American Journal of Otolaryngology**, v. 45, n. 2, p. 104157, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2023.104157>.

CHEN, Shih-Chieh et al. Recurrent respiratory papillomatosis office versus operating room: systematic review and meta-analysis. **Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology**, v. 130, n. 3, p. 234–244, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1177/0003489420949586>.

DENG, Zhi et al. Methylation of CpG sites in the upstream regulatory region, physical status and mRNA expression of HPV-6 in adult-onset laryngeal papilloma. **Oncotarget**, v. 8, p. 85368–85377, 2017. DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.19898>.

DERKAY, Craig S.; BLUHER, Adam E. Recurrent respiratory papillomatosis: update 2018. **Current Opinion in Otolaryngology and Head and Neck Surgery**, v. 26, n. 6, p. 421–425, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1097/MOO.0000000000000490>.

DIN-LOVINESCU, Constantin; BLITZER, Andrew. Metformin for the treatment of recurrent respiratory papillomatosis. **Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology**, v. 132, n. 8, p. 970–975, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1177/00034894221125002>.

D’SOUZA, Gypsyamber et al. Case–control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 356, n. 19, p. 1944–1956, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa065497>.

EL-ACHKAR, Viviane N. R. et al. Relationship between inflammation and the severity of recurrent respiratory papillomatosis. **American Journal of Otolaryngology**, v. 41, n. 2, p. 102321, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2019.102321>.

EVERS, Gregor et al. Long-term follow-up on systemic bevacizumab treatment in recurrent respiratory papillomatosis. **The Laryngoscope**, v. 131, p. E1926–E1933, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1002/lary.29351>.

- FILAURO, Marco et al. Recurrent respiratory papillomatosis: comparing in-office and operating room treatments. **Acta Otorhinolaryngologica Italica**, v. 44, n. 4, p. 233–241, 2024. DOI: <https://doi.org/10.14639/0392-100X-N2951>.
- FERNANDES, Eduardo E. et al. Impact of HPV types and dendritic cells on recurrent respiratory papillomatosis' aggressiveness. **Diseases**, v. 13, n. 2, p. 43, 2025. DOI: <https://doi.org/10.3390/diseases13020043>.
- FORMÁNEK, Martin et al. Laryngopharyngeal reflux and herpes simplex virus type 2 are possible risk factors for adult-onset recurrent respiratory papillomatosis (prospective case–control study). **Clinical Otolaryngology**, v. 42, n. 3, p. 597–601, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1111/coa.12779>.
- FORMÁNEK, Martin et al. Epstein–Barr virus may contribute to the pathogenesis of adult-onset recurrent respiratory papillomatosis: a preliminary study. **Clinical Otolaryngology**, v. 46, n. 2, p. 373–379, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1111/coa.13681>.
- FORTES, Helena Ribeiro et al. Recurrent respiratory papillomatosis: a state-of-the-art review. **Respiratory Medicine**, v. 126, p. 116–121, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.03.030>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28427542/>. Acesso em: 03 fev. 2026.
- GIULIANO, Anna R. et al. Epidemiology of oral human papillomavirus infection among healthy men: the HIM Study. **Cancer Research**, v. 73, n. 23, p. 6768–6777, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-13-1387>.
- GILLISON, Maura L. et al. Epidemiology of human papillomavirus–positive head and neck squamous cell carcinoma. **Journal of Clinical Oncology**, v. 33, n. 29, p. 3235–3242, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.6995>.
- GUO, Wei; DING, Dong; YIN, Gaofei; HUANG, Zhigang. Clinical correlation analysis of HPV infection in adult laryngeal papilloma and adverse events. **American Journal of Otolaryngology**, v. 44, n. 4, p. 103809, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2023.103809>.
- GLISINSKI, Konrad et al. Photodynamic therapy for the treatment of tracheobronchial papillomatosis: a multicenter experience. **Photodiagnosis & Photodynamic Therapy**, v. 30, p. 101711, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2020.101711>.
- GLUVAJIĆ, Daša et al. The impact of laryngopharyngeal reflux on occurrence and clinical course of recurrent respiratory papillomatosis. **The Laryngoscope**, v. 132, p. 619–625, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1002/lary.2979>.
- GLUVAJIĆ, Daša; HOŠNJAK, Lea; ZOREC, Tomaž Mark; GALE, Nina; HOČEVAR BOLTEŽAR, Irena; POLJAK, Mario. Long-term infection with a particular human papillomavirus (HPV) genotype, HPV subtype, or HPV genomic variant does not significantly influence the clinical course of recurrent respiratory papillomatosis. **Journal of Medical**

Virology, v. 96, n. 11, e70060, 2024. DOI: 10.1002/jmv.70060. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39540396/>. Acesso em: 03 fev. 2026.

IVANCIC, Robert; IQBAL, Huma; DESILVA, Brenden; PAN, Qing; MATRKA, Lauren. Current and future management of recurrent respiratory papillomatosis. **Laryngoscope Investigative Otolaryngology**, v. 3, n. 1, p. 22–34, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1002/lio2.132>.

LÉPINE, Camille; LÉBOULANGER, Nicolas; BADOUAL, Cécile. Juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis: what do we know in 2024? **Tumour Virus Research**, v. 17, p. 200281, 2024. DOI: 10.1016/j.tvr.2024.200281

LEVINSON, Jacob; KARLE, William E. Laryngeal papillomatosis. **Cancers**, v. 17, n. 6, p. 929, 2025. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers17060929>.

MAPCHART. Create your own custom maps. Disponível em: <https://www.mapchart.net> Acesso em: 03 fev. 2026.

MURONO, shigeyuki. Current treatment options for recurrent respiratory papillomatosis: A narrative review. **Auris Nasus Larynx**, Volume 52, Issue 4, 2025, Pages 307-313. <https://doi.org/10.1016/j.anl.2025.04.014>

NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI). **Gene therapy shows clinical benefit in patients with a debilitating disorder caused by HPV. Bethesda**, 13 fev. 2025. Disponível em: <https://www.cancer.gov/news-events/press-releases/2025/gene-therapy-hpv-respiratory-papillomatosis>. Acesso em: 15 jan. 2026.

OVCINNIKOVA, Olga; ENGELBRECHT, Kayla; VERMA, Meenu; PANDEY, Rishabh; MORAIS, Edith. A systematic literature review of the epidemiology, clinical, economic and humanistic burden in recurrent respiratory papillomatosis. **Respiratory Research**, v. 25, art. 430, 2024. DOI: 10.1186/s12931-024-03057-w. Disponível em: <https://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12931-024-03057-w>. Acesso em: 03 fev. 2026.

PATEL, Anisha; ORBAN, Nóra. Infantile recurrent respiratory papillomatosis: review of adjuvant therapies. **The Journal of Laryngology & Otology**, v. 135, n. 11, p. 958–963, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0022215121002322>.

PAMONAG, Mohammad Z.; SEERY, Anne M.; AL OMARI, Ahmad I.; ALNOURI, Ghassan; SATALOFF, Robert T. Intralesional cidofovir: a systematic review of administration protocols and long-term recurrence rates in adult and juvenile recurrent respiratory papillomatosis. **Journal of Voice**, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2023.07.017>.

SICHERO, Luiz et al. Prevalence of human papillomavirus 6 and 11 variants in recurrent respiratory papillomatosis. **Journal of Medical Virology**, v. 93, n. 6, p. 3835–3840, 2021. DOI: 10.1002/jmv.26503. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39997050/>. Acesso em: 03 fev. 2026.

- SEEDAT, Riyaz Y. Juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis: diagnosis and management – a developing country review. **Pediatric Health, Medicine and Therapeutics**, v. 11, p. 39–46, 2020. DOI: 10.2147/PHMT.S200186.
- SECHI, Illari; MURESU, Narcisa; DI LORENZO, Biagio; SADARI, Laura; PUCI, Mariangela; ALIBERTI, Stefano; MAIDA, Ivana; MONDONI, Michele; PIANA, Andrea; SOTGIU, Giovanni. Pulmonary involvement in recurrent respiratory papillomatosis: a systematic review. **Infectious Disease Reports**, v. 16, n. 2, p. 200–215, 2024. DOI: 10.3390/idr16020016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38525763/>. Acesso em: 12 dez. 2025.
- SIBEKO, Siphon R.; SEEDAT, Riyaz Y. Adult-onset recurrent respiratory papillomatosis at a South African referral hospital. **Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery**, v. 74, supl. 3, p. 5188–5193, 2022. DOI: 10.1007/s12070-022-03110-4
- SICHERO, Luiz et al. Prevalence of human papillomavirus types 6 and 11 in recurrent respiratory papillomatosis. **Journal of Medical Virology**, v. 93, n. 6, p. 3835–3840, 2021. DOI: 10.1002/jmv.26503.
- SO, Raymond J.; RAYLE, Christopher; JOO, Henry H.; HUANG, Emily Y.; SEIWERT, Tanguy Y.; RAABE, Eric H.; BEST, Simon R. Systemic bevacizumab for recurrent respiratory papillomatosis: a single institution’s experience. **The Laryngoscope**, v. 134, n. 7, p. 3253–3259, 2024. DOI: 10.1002/lary.31387. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38525973/>. Acesso em: 18 jan. 2026.
- TRICCO, Andrea C.; LILLIE, Erin; ZARIN, Wasifa; et al. Extensão PRISMA para revisões exploratórias (PRISMA-ScR): lista de verificação e explicação. **Annals of Internal Medicine**, v. 169, n. 7, p. 467–473, 2018. DOI: <https://doi.org/10.7326/M18-0850>.
- TJON PIAN GI, Robin Edward Adrianus; SAN GIORGI, Michel Raffaele Maria; SLAGTER-MENKEMA, Lorian; VAN HEMEL, Bettien Maria; VAN DER LAAN, Bernard F.A.M.; VAN DEN HEUVEL, Edwin R.; DIKKERS, Frederik G.; SCHUURING, Ed M.D. Clinical course of recurrent respiratory papillomatosis: comparison between aggressiveness of human papillomavirus-6 and human papillomavirus-11. **Head & Neck**, v. 37, n. 11, p. 1625–1632, 2015. DOI: 10.1002/hed.23808. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24955561/>. Acesso em: 03 fev. 2026.
- WELSCHMEYER, Alexander; BERKE, Gerald S. An updated review of the epidemiological factors associated with recurrent respiratory papillomatosis. **Laryngoscope Investigative Otolaryngology**, v. 6, p. 226–233, 2021. <https://doi.org/10.1002/lio2.521>.
- ZHANG, Yifan; LIU, Hui; WANG, Li; ZHAO, Ying; SUN, Chao. Evaluating the efficacy and safety of intralesional bevacizumab in the treatment of recurrent respiratory papillomatosis: a systematic review. **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology**, v. 181, p. 112138, 2024. DOI: 10.1016/j.ijporl.2024.112138.
- BAI, Ke; CLAVIJO, Paul E.; ROBBINS, Yvette; NORBERG, Scott M.; ALLEN, Clint T. Quantification and functional studies of neutrophilic cells identifies distinct papilloma

phenotypes. *The Laryngoscope*, v. 134, n. 7, p. 3238–3244, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/lary.31375>.

BEST, Simon R.; MOHR, Michael; ZUR, Karen B. Systemic bevacizumab for recurrent respiratory papillomatosis: a national survey. *The Laryngoscope*, v. 127, n. 10, p. 2225–2229, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/lary.26662>.

CHANTRE-JUSTINO, Mariana; FIGUEIREDO, Marcelo Cardoso; ALVES, Gilda; ORNELLAS, Maria Helena Faria. Prevalence of Epstein–Barr virus infection in recurrent respiratory papillomatosis and the influence on disease severity. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, v. 103, n. 1, p. 115655, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2022.115655>.

HAO, Yuhan; RUIZ, Ryan; YANG, Liying et al. Mitochondrial somatic mutations and the lack of viral genomic variation in recurrent respiratory papillomatosis. *Scientific Reports*, v. 9, n. 1, p. 16625, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-53148-8>.

HIRAI, Ryoji; MAKIYAMA, Kiyoshi; MATSUZAKI, Hiroumi; OSHIMA, Takeshi. Gardasil vaccination for recurrent laryngeal papillomatosis in adult men second report: negative conversion of HPV in laryngeal secretions. *Journal of Voice*, v. 32, n. 4, p. 488–491, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2017.07.017>.

HOCK, Kiefer; KENNEDY, Aimee; HOWELL, Rebecca; FRIEDMAN, Aaron; DE ALARCON, Alessandro; KHOSLA, Sid. Surgery and adjuvant therapy improve Derkey scores in adult and pediatric respiratory papillomatosis. *The Laryngoscope*, v. 132, n. 12, p. 2420–2426, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/lary.30042>.

HOLM, Anna; HELLMAN, Urban; LAURENT, Claude; LAURELL, Göran; NYLANDER, Karin; OLOFSSON, Katarina. Hyaluronan in vocal folds and false vocal folds in patients with recurrent respiratory papillomatosis. *Acta Oto-Laryngologica*, v. 138, n. 11, p. 1020–1027, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/00016489.2018.1500712>.

HOLM, Anna; NAGAEVA, Olga; NAGAEV, Ivan et al. Lymphocyte profile and cytokine mRNA expression in peripheral blood mononuclear cells of patients with recurrent respiratory papillomatosis suggest dysregulated cytokine mRNA response and impaired cytotoxic capacity. *Immunity, Inflammation and Disease*, v. 5, n. 4, p. 541–550, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/iid3.188>.

HU, Lizbeth; BENEDICT, Peter A.; GARBER, David; WANG, Binhuan; AMIN, Milan R.; BRANSKI, Ryan C. Laryngeal distribution of adult-onset recurrent respiratory papillomatosis: a longitudinal study. *The Laryngoscope*, v. 129, n. 9, p. 1993–1997, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/lary.27694>.

IVANCIC, Ryan; FREEMAN, Taylor; DE SILVA, Brad; FORREST, Arick; KIM, Brandon; MATRKA, Laura. Adjuvant human papillomavirus vaccination in recurrent respiratory papilloma patients older than 45. *The Laryngoscope*, v. 134, n. 7, p. 3226–3229, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/lary.31368>.

- JACKOWSKA, Joanna; WOJNOWSKI, Waldemar; HASHIMOTO, Anna et al. Voice improvement in patients with recurrent respiratory papillomatosis after combined treatment with cidofovir and CO2 laser surgery. *Lasers in Medical Science*, v. 34, n. 7, p. 1433–1440, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10103-019-02735-2>.
- KAJAL, Smile; KAKKAR, Aanchal; NAZ, Farhat et al. Clinico-pathological factors in malignant transformation of RRP. *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*, v. 76, n. 1, p. 596–603, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12070-023-04220-3>.
- KONG, Weili; JIA, Ren; GU, Hailing; MANLIN, Chen; BIN, Zeng; YANG, Hui. Nonlinear relationship between operational frequency and age in respiratory papillomatosis patients. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, v. 282, n. 5, p. 2485–2492, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00405-025-09269-0>.
- KWON, Tack-Kyun; CHUNG, Eun Jae; LEE, Nuri; ROH, Eun Youn; SONG, Eun Young. Associations of FoxP3 gene polymorphisms with severe recurrent respiratory papillomatosis in Korean patients. *Journal of Otolaryngology - Head & Neck Surgery*, v. 46, n. 1, p. 21, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s40463-017-0197-z>.
- LAM, Brandon; MILLER, Jonas; KUNG, Yu Jui et al. Profiling of VEGF receptors and immune checkpoints in recurrent respiratory papillomatosis. *The Laryngoscope*, v. 134, n. 6, p. 2819–2825, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/lary.31253>.
- MATSUZAKI, Hiroumi et al. Human Papillomavirus Vaccination as an Adjuvant Therapy for Recurrent Respiratory Papillomatosis: Additional Case Series. *Journal of Voice*, Volume 38, Issue 1, 204 – 209, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2021.07.019>.
- LIU, Siwei; SHAO, Jun. Surgical outcome of different surgical modalities for adult recurrent respiratory papillomatosis. *Acta Oto-Laryngologica*, v. 143, n. 2, p. 196–200, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1080/00016489.2023.2169346>.
- MALLINGER, Michelle; WIERSMA, Lynke; SPEK, Bea; RINKEL, Rico N. P. M. Quality of life in recurrent respiratory papillomatosis patients after vocal fold surgery: an in-depth exploration. *Folia Phoniatria et Logopaedica*, p. 1–10, 22 jul. 2024. DOI: <https://doi.org/10.1159/000540310>.
- SANCHEZ GONZALEZ, Maria Teresa; MARTINEZ IVAN ALBERTO, Marino; TREVINO GONZALEZ, Jose Luis et al. Brn-3a and Brn-3b are differentially expressed in recurrent respiratory papillomatosis associated to HPV-6 and HPV-11 infection. *Biomedical Research*, v. 29, n. 13, 2018. DOI: <https://doi.org/10.4066/biomedicalresearch.29-17-3726>.
- MATSUZAKI, Hiroumi; ASAI, Ryohei; MAKIYAMA, Kiyoshi. The predominant site of pharyngeal lesions in patients with recurrent respiratory papillomatosis. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, v. 279, n. 9, p. 4461–4464, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00405-022-07407-6>.

- MATSUZAKI, Hiroumi; MAKIYAMA, Kiyoshi; HIRAI, Ryoji; SUZUKI, Hirotaka; ASAI, Ryohei; OSHIMA, Takeshi. Multi-year effect of human papillomavirus vaccination on recurrent respiratory papillomatosis. *The Laryngoscope*, v. 130, n. 2, p. 442–447, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1002/lary.27993>.
- MAUZ, Paul Stefan; SCHÄFER, Fabian Axel; IFTNER, Thomas; GONSER, Phillipp. HPV vaccination as preventive approach for recurrent respiratory papillomatosis – a 22-year retrospective clinical analysis. *BMC Infectious Diseases*, v. 18, n. 1, p. 343, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3260-0>.
- MEEKER, Molly O.; IVANCIC, Ryan; DESILVA, Brad; MATRKA, Laura A. Update on Gardasil vaccination in recurrent respiratory papillomatosis patients aged 45 or older. *The Laryngoscope*, v. 135, n. 8, p. 2831–2837, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1002/lary.32123>.
- MORROW, Matthew P.; GILLESPIE, Elisabeth; SYLVESTER, Albert et al. DNA immunotherapy for recurrent respiratory papillomatosis (RRP): phase 1/2 study assessing efficacy, safety, and immunogenicity of INO-3107. *Nature Communications*, v. 16, n. 1, p. 1518, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-025-56729-6>.
- MURONO, Shigeyuki; KAWASE, Tomotaka; MATSUZAKI, Hiroumi et al. Nationwide survey on incidence and management of recurrent respiratory papillomatosis in Japan. *The Laryngoscope*, v. 135, n. 5, p. 1744–1751, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1002/lary.31932>.
- MURONO, Shigeyuki; NAKANISHI, Yosuke; TSUJI, Akira et al. Intralesional cidofovir injection for recurrent respiratory papillomatosis in Japan. *Auris Nasus Larynx*, v. 43, n. 5, p. 541–545, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.anl.2016.01.005>.
- NORBERG, Scott M.; VALDEZ, Janet; NAPIER, Scott et al. PRGN-2012 gene therapy in adults with recurrent respiratory papillomatosis: a pivotal phase 1/2 clinical trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, v. 13, n. 4, p. 318–326, 2025. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(24\)00368-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(24)00368-0).
- PAKKANEN, Pihla P.; AALTONEN, Leena-Maija; SORSA, Timo A.; TERVAHARTIALA, Taina I.; HAGSTRÖM, Jaana K.; ILMARINEN, Taru T. Serum matrix metalloproteinase 8 and tissue inhibitor of metalloproteinase 1: potential markers for malignant transformation of recurrent respiratory papillomatosis and for prognosis of laryngeal cancer. *Head & Neck*, v. 41, n. 2, p. 309–314, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1002/hed.25459>.
- PALOMARES-MARIN, Jaime; GOVEA-CAMACHO, Luis Humberto; ARAUJO-CABALLERO, Vania et al. Association between the TAP1 gene polymorphisms and recurrent respiratory papillomatosis in patients from Western Mexico: a pilot study. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, v. 35, n. 4, e23712, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcla.23712>.
- PAN, Yufei; LU, Yuanyuan; HUANG, Huili et al. Quantifying bevacizumab efficacy in recurrent respiratory papillomatosis. *The Laryngoscope*, v. 135, n. 1, p. 257–262, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1002/lary.31706>.

PAN, Yufei; WANG, Chao; HUANG, Huili et al. Effectiveness of surgery combined with photodynamic therapy for recurrent respiratory papillomatosis. *American Journal of Otolaryngology*, v. 45, n. 6, p. 104454, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2024.104454>.

PAPAIOANNOU, V. A.; LUX, A.; VOIGT-ZIMMERMANN, S.; ARENS, C. Treatment outcomes of recurrent respiratory papillomatosis: retrospective analysis of juvenile and adult cases. *HNO*, v. 66, n. S1, p. 7–15, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00106-017-0378-0>.

PARKER, Lindsey A.; KUNDUK, Melda; BLOUIN, David; ADKINS, Lacey; MCWHORTER, Andrew J. Voice outcomes following multiple surgeries for recurrent respiratory papillomatosis. *Journal of Voice*, v. 34, n. 5, p. 791–798, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2019.02.004>.

RIMOLI, Caroline Fernandes; HAMERSCHMIDT, Rogerio; DE MACEDO FILHO, Evaldo Dacheux; SANTOS, Vanessa Mazanek; MANGIA, Lucas Resende Lucinda; CARVALHO, Bettina. Tumor risk markers in recurrent respiratory papillomatosis. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, v. 89, n. 2, p. 285–291, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2022.10.049>.

ROBBINS, Yvette; FRIEDMAN, Jay; CLAVIJO, Paul E. et al. Dual PD-L1 and TGF- β blockade in patients with recurrent respiratory papillomatosis. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, v. 9, n. 8, e003113, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-003113>.

ROBBINS, Yvette; LASSOUED, Wiem; BAI, Ke; HUYNH, Angel; NORBERG, Scott M.; ALLEN, Clint T. Major human leukocyte antigen expression in respiratory papillomatosis clinical specimens. *The Laryngoscope*, v. 135, n. 8, p. 2824–2830, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1002/lary.32121>.

SAN GIORGI, M. R. M.; VAN DEN HEUVEL, E. R.; TJON PIAN GI, R. E. A. et al. Age of onset of recurrent respiratory papillomatosis: a distribution analysis. *Clinical Otolaryngology*, v. 41, n. 5, p. 448–453, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1111/coa.12565>.

SAN GIORGI, Michel R. M.; AALTONEN, Leena-Maija; RIKHANEN, Heikki et al. Quality of life of patients with recurrent respiratory papillomatosis. *The Laryngoscope*, v. 127, n. 8, p. 1826–1831, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1002/lary.26413>.

SCHINDELE, Alexandra; AL-SABTTI, Semma; OLOFSSON, Katarina. Human papilloma virus (HPV) vaccination is associated with reduced number of surgical treatments, an observational study on recurrent respiratory papillomatosis in Northern Sweden. *Acta Oto-Laryngologica*, v. 144, n. 1, p. 71–75, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1080/00016489.2024.2316264>.

SEEDAHMED, Khalid Mahmoud Sayed; EL-HAJ, Abusufian Hassan; BASHIR, Ahmed Mohammed Ahmed. Recurrent respiratory papillomatosis: clinical presentation, treatment modalities, and outcomes in Khartoum State. *The Egyptian Journal of Otolaryngology*, v. 38, n. 1, p. 38, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1186/s43163-022-00227-9>.

SEEDAT, R. Y.; SCHALL, R. Age of diagnosis, incidence and prevalence of recurrent respiratory papillomatosis — a South African perspective. *Clinical Otolaryngology*, v. 43, n. 2, p. 533–537, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1111/coa.13016>.

SIBEKO, Samukelisiwe R.; SEEDAT, Riaz Y. Adult-onset recurrent respiratory papillomatosis at a South African referral hospital. *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*, v. 74, n. S3, p. 5188–5193, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12070-022-03110-4>.

SIEG, Jennifer; FAZEL, Asita; QUABIUS, Elgar Susanne; DEMPfle, Astrid; WIEGAND, Susanne; HOFFMANN, Markus. Therapeutic impact of Gardasil® in recurrent respiratory papillomatosis: a retrospective study on RRP patients. *Viruses*, v. 17, n. 3, p. 321, 2025. DOI: <https://doi.org/10.3390/v17030321>.

SIEVERS, Cem; ROBBINS, Yvette; BAI, Ke et al. Comprehensive multiomic characterization of human papillomavirus-driven recurrent respiratory papillomatosis reveals distinct molecular subtypes. *Communications Biology*, v. 4, n. 1, p. 1416, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1038/s42003-021-02942-0>.

SMAHELOVA, Jana; HAMSIKOVA, Eva; LUDVIKOVA, Viera et al. Outcomes after human papillomavirus vaccination in patients with recurrent respiratory papillomatosis: a nonrandomized clinical trial. *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, v. 148, n. 7, p. 654, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2022.1190>.

SONAWANE, Kalyani et al. Prevalence and determinants of oral human papillomavirus infection in HIV-negative and HIV-positive men who have sex with men. *The Journal of Infectious Diseases*, Oxford, v. 209, n. 5, p. 776–784, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jit574>

TAM, Samantha; WU, Chi-Fang; PENG, Ho-Lan; DAHLSTROM, Kristina R.; STURGIS, Erich M.; LAIRSON, David R. Cost of treating recurrent respiratory papillomavirus in commercially insured and Medicaid patients. *The Laryngoscope*, v. 130, n. 5, p. 1186–1194, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1002/lary.28139>.

TJON PIAN GI, Robin E. A.; SAN GIORGI, Michel R. M.; SLAGTER-MENKEMA, Lorian et al. Clinical course of recurrent respiratory papillomatosis: comparison between aggressiveness of human papillomavirus-6 and human papillomavirus-11: clinical course of recurrent respiratory papillomatosis: HPV6 vs HPV11. *Head & Neck*, v. 37, n. 11, p. 1625–1632, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1002/hed.23808>.

TKACZUK, Andrew; TRIVEDI, Sumita; MODY, Mayur D. et al. Parenteral bevacizumab for the treatment of severe respiratory papillomatosis in an adult population. *The Laryngoscope*, v. 131, n. 3, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1002/lary.29133>.

UNDERBRINK, Michael P.; DUPUIS, Crystal; WANG, Jia; TYRING, Stephen K. E6 proteins from low-risk human papillomavirus types 6 and 11 are able to protect keratinocytes from apoptosis via Bak degradation. *Journal of General Virology*, v. 97, n. 3, p. 715–724, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1099/jgv.0.000392>.

- YAMADA, Satoshi; ITOH, Toshiya; IKEGAMI, Taro et al. Association between human papillomavirus particle production and the severity of recurrent respiratory papillomatosis. *Scientific Reports*, v. 13, n. 1, p. 5514, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-32486-8>.
- YIN, Gaofei; CHEN, Xiaohong; ZHANG, Yang; HUANG, Zhigang; GUO, Wei. Exploration of the role of AIM2/IL-1 β in adult laryngeal papilloma. *Science Progress*, v. 108, n. 1, p. 00368504241292457, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1177/00368504241292457>.
- YOUNG, David L.; MOORE, Michael M.; HALSTEAD, Lucinda A. The use of the quadrivalent human papillomavirus vaccine (Gardasil) as adjuvant therapy in the treatment of recurrent respiratory papilloma. *Journal of Voice*, v. 29, n. 2, p. 223–229, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2014.08.003>.
- ZHAO, Xiaoyun; WANG, Jijia; CHEN, Qi et al. Systemic bevacizumab for treatment of recurrent respiratory papillomatosis. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, v. 281, n. 4, p. 1865–1875, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00405-023-08430-x>.
- ZHENG, Melissa; ARORA, Nikhil; CHAMBERS, Tamara; O'DELL, Karla; JOHNS, Michael M. Comparison of treatment for recurrent respiratory papillomatosis at a public county versus private academic hospital. *Journal of Voice*, v. 38, n. 4, p. 945–950, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2022.01.019>.
- BONAGURA, Victor R et al. Recurrent respiratory papillomatosis: a complex defect in immuneresponsiveness to human papillomavirus-6 and -11. *APMIS*, v. 118, n. 6–7, p. 455–470, 2010. DOI: [10.1111/j.1600-0463.2010.02617.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0463.2010.02617.x).
- FUSCONI, Michele, GRASSO, Marco, GRECO, Anna, GALLO, Antonio, CAMPO, Fabio, REMACLE, Marc, et al. Recurrent respiratory papillomatosis by HPV: review of the literature and update on the use of cidofovir. *Acta Otorhinolaryngologica Italica*, v. 34, n. 6, p. 375–381, 2014.
- GOON, Philip, SONNEX, Catherine, JANI, Prakash, STANLEY, Margaret et al. Recurrent Respiratory Papillomatosis (RRP)—Meta-analyses on the use of the HPV vaccine as adjuvant therapy. *npj Vaccines*, 2023.
- OMLAND, Turid, LIE, Kathrine A., AKRE, Harriet, SANDELIUS, Leiv E., JEBSEN, Peter, BRØNDBO, Kjell et al. HPV Genotypes and Risk of High-Grade Laryngeal Neoplasia and Carcinoma in Recurrent Respiratory Papillomatosis. *PLOS ONE*, 2014.
- RUIZ, Ryan, ACHLATIS, Stratos, VERMA, Avanti, BORN, Hayley, KAPADIA, Farzana, FANG, Yixin, PITMAN, Michael, SULICA, Lucian, BRANSKI, Ryan C., AMIN, Milan R. Risk factors for adult-onset recurrent respiratory papillomatosis. *The Laryngoscope*, 2014. DOI: [10.1002/lary.24730](https://doi.org/10.1002/lary.24730)
- TALIERCIO, Steven, CESPEDES, Michelle, BORN, Hayley, RUIZ, Ryan C., ACHLATIS, Stratos, PITMAN, Michael, VERMA, Avanti, BRANSKI, Ryan C. Adult-onset recurrent

respiratory papillomatosis: a review of disease pathogenesis and implications for patient counseling. *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, v. 141, n. 1, p. 78–83, 2015. DOI: 10.1001/jamaoto.2014.2826

KARATAYLI-OZGURSOY, Serra, BISHOP, Justin A., HILLEL, Alexander, AKST, Lindsey, BEST, Simon R. Risk factors for dysplasia in recurrent respiratory papillomatosis in an adult and pediatric population. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*, v. 125, n. 3, p. 235–241, 2016.

LÉPINE, Claire, LÉBOULANGER, Nicolas, BADOUAL, Christophe. Juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis: What do we know in 2024? *Tumour Virus Research*, v. 17, p. 200281, 2024. DOI: 10.1016/j.tvr.2024.200281.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. HPV Vaccination. 2024. Disponível em: <https://www.cdc.gov/hpv/vaccines/index.html>. Acesso em: 11 fev. 2026.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. WHO adds an HPV vaccine for single-dose use. 2024. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/04-10-2024-who-adds-an-hpv-vaccine-for-single-dose-use>. Acesso em: 11 fev. 2026.

PETERS, Micah D. J., MCKINNON, Julie, HAYES, Aaron C. et al. Updated methodological guidance for the conduct of scoping reviews. *JBIE Evidence Synthesis*, v. 18, n. 10, p. 2119–2126, 2020. DOI: 10.11124/JBIES-20-00167.

ABLANEDO-TERRAZAS, Yuria; ESTRADA-CAMACHO, Oscar; ALVARADO-DE LA BARRERA, Claudia; RAMÍREZ-GARCÍA, Arturo; TONA-ACEDO, Gabriel; BROSS-SORIANO, Daniel; SCHIMELMITZ-IDI, José. Efficacy of cidofovir versus bevacizumab in recurrent respiratory papillomatosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Acta Otorrinolaringológica Española (English Edition)*, v. 73, n. 2, p. 82–88, Mar.–Apr. 2022. DOI: 10.1016/j.otoeng.2020.12.001

AG A, Alfred; RINKEL, Rico N. P. M.; SMEEING, Diederik P. J.; ZIYLAN, Fuat; POGODA, Louis. Effectiveness of combined approach to recurrent respiratory papillomatosis (RRP). *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, v. 281, n. 7, p. 3693–3700, 2024. doi:10.1007/s00405-024-08653-6.

ÁVILA-SUÁREZ, Edgar Marcelo; NARANJO-CHILUIZA, Vicky Giselle. Características clínicas y epidemiológicas de la papilomatosis laríngea recurrente: estudio retrospectivo del periodo 2012 a 2017. *Revista ORL*, v. 11, n. 2, p. 117–128, 2020. doi:10.14201/orl.21763.

BALLESTAS, Samir A.; HIDALGO-LOPEZ, Julio; KLEIN, Adam M.; STEUER, Conor; SHIN, Dong M.; ABOUSAUD, Marin; SCHMITT, Nicole C.; TKACZUK, Andrew T. Long-term follow-up of parenteral bevacizumab in patients with recurrent respiratory papillomatosis. *The Laryngoscope*, v. 133, n. 10, p. 2725–2733, 2023. doi:10.1002/lary.30617.

BENEDICT, Peter A.; RUIZ, Ryan; YOO, MiJin; VERMA, Avanti; AHMED, Omar H.; WANG, Binhuan; DION, Gregory R.; VOIGT, Andrew; MERATI, Albert; ROSEN, Clark A.; AMIN,

Milan R.; BRANSKI, Ryan C. Laryngeal distribution of recurrent respiratory papillomatosis in a previously untreated cohort. *The Laryngoscope*, v. 128, n. 1, p. 138–143, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1002/lary.26742>.

BENEDICT, Peter A.; KRAVIETZ, Adam; ACHLATIS, Efstratios; WANG, Binhuan; ZHANG, Yan; KIDANE, Joseph; HARRISON, Tina; MILLER, Jonas; DRAKE, Virginia E.; BEST, Simon R.; MCWHORTER, Andrew J.; LIN, R. Jun; ROSEN, Clark A.; SMITH, Libby J.; AMIN, Milan R. Prospective, multi-center study of the anatomic distribution of recurrent respiratory papillomatosis. *The Laryngoscope*, v. 132, n. 12, p. 2403–2411, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1002/lary.30036>.

GARCÍA-ROMERO, Carmen S. et al. Molecular subtyping of human papillomavirus in male adult individuals with recurrent respiratory papillomatosis. *Auris Nasus Larynx*, [S.l.], 2015. DOI: [10.1016/j.anl.2015.03.006](https://doi.org/10.1016/j.anl.2015.03.006).

REY CARO, Enrique P.; REY CARO, Daniel G.; REY CARO, Enrique A. High radiofrequency surgery and chromoendoscopy: a novel surgical technique for the treatment of respiratory papillomatosis. *Journal of Voice*, v. 35, n. 6, p. 936.e17–936.e26, nov. 2021. DOI: [10.1016/j.jvoice.2020.03.021](https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2020.03.021).

CARVALHO, Ana Maria Almeida Silva et al. Recurrent respiratory papillomatosis: clinical characteristics and viral genotyping in a Brazilian population. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, São Paulo*, 2021. DOI: [10.1590/S1678-9946202163063](https://doi.org/10.1590/S1678-9946202163063).

CHANDRAN, Aswin; VERMA, Hitesh; QUADRI, Javed Ahsan. Trace elements levels in serum of patients with recurrent respiratory papillomatosis. *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*, v. 74, Suppl 3, p. 5037–5043, 2021. DOI: [10.1007/s12070-021-02676-9](https://doi.org/10.1007/s12070-021-02676-9).]

AGGARWAL, Charu; GHOSH, Rupali; BHARADWAJ, Nidhi; SHARMA, Akhil; et al. Immune therapy targeting E6/E7 oncogenes of human papillomavirus type 6 (HPV-6) reduces or eliminates the need for surgical intervention in the treatment of HPV-6 associated recurrent respiratory papillomatosis. *Vaccines*, v. 8, n. 4, p. 582, 2020. DOI: [10.3390/v8040582](https://doi.org/10.3390/v8040582).

ALLEN, Clint T.; LEE, Sunmin; NORBERG, Scott M.; KOVALOVSKY, Damian; YE, Hong; CLAVIJO, Paul E.; HU-LIESKOVAN, Siwen; SCHLEGEL, Richard; SCHLOM, Jeffrey; STRAUSS, Julius; GULLEY, James L.; et al. Safety and clinical activity of PD-L1 blockade in patients with aggressive recurrent respiratory papillomatosis. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, v. 7, n. 1, p. 119, 2019. DOI: [10.1186/s40425-019-0603-3](https://doi.org/10.1186/s40425-019-0603-3).

COLLETTE, Fanny; LAWSON, Georges; HASSID, Samantha; DELAHAUT, Gilles; BACHY, Vincent; VAN DER VORST, Sébastien; FAUGERAS, Laurence; GILLIAUX, Quentin; D'HONDT, Lionel. Aggressive recurrent respiratory papillomatosis: a series of five consecutive patients successfully treated with adjuvant intravenous bevacizumab. A single Belgian academic center experience. *Head & Neck*, v. 45, n. 5, p. 1071–1079, 2023. DOI: [10.1002/hed.27300](https://doi.org/10.1002/hed.27300).

DIN-LOVINESCU, Corina; BLITZER, Andrew. Metformin for the treatment of recurrent respiratory papillomatosis. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*, [S.l.], v. 132, n. 8, p. 970-975, 2023. DOI: 10.1177/00034894221125002.

CORREIA, Silvia; DIONÍSIO, Jorge; DURO DA COSTA, José. Recurrent respiratory papillomatosis of the airway: the experience of an endoscopic unit. *Revista Portuguesa de Pneumologia*, [S.l.], v. 21, n. 2, p. 82-89, 2015. DOI: 10.1016/j.rppnen.2014.07.006.

COSTA, Victor B. B. et al. Role of epstein-barr virus in the severity of recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope*. 2020 Nov;130(11):E611-E618. doi: 10.1002/lary.28465.

DENG, Zeyi et al. Methylation of CpG sites in the upstream regulatory region, physical status and mRNA expression of HPV-6 in adult-onset laryngeal papilloma. *Oncotarget*. 2017 Aug 3;8(49):85368-85377. doi: 10.18632/oncotarget.19898.

DONNE, Adam J. et al. Current Practice, Safety and Efficacy of Interventions for Recurrent Respiratory Papillomatosis: Evidence From a UK Registry. *Clin Otolaryngol*. 2025 Mar;50(2):271-279. doi: 10.1111/coa.14245.

DONNE, A. J. et al. Prevalence and management of recurrent respiratory papillomatosis (RRP) in the UK: cross-sectional study. *Clin Otolaryngol*. 2017;42(1):86-91. doi:10.1111/coa.12683

ECKEL, Hans N. C. et al. Local T-cell dysregulation and immune checkpoint expression in human papillomavirus-mediated recurrent respiratory papillomatosis. *Cells*, Basel, v. 14, p. 985, 2025. DOI: 10.3390/cells14130985.

EVERS, Georg et al. Long-Term Follow-Up on Systemic Bevacizumab Treatment in Recurrent Respiratory Papillomatosis. *Laryngoscope*. 2021;131(6):E1926-E1933. doi:10.1002/lary.29351

BUCHINSKY, Farrel J. et al. Age at diagnosis, but not HPV type, is strongly associated with clinical course in recurrent respiratory papillomatosis. *PLoS One*. 2019;14(6):e0216697. Published 2019 Jun 13. doi:10.1371/journal.pone.0216697

FERNANDES, Ellen Eduarda et al. Impact of HPV types and dendritic cells on recurrent respiratory papillomatosis' aggressiveness. *Diseases*, Basel, v. 13, p. 43, 2025. DOI: 10.3390/diseases13020043.

FIGUEIREDO, Marcelo Cardoso et al. Prevalence and clinical implications of low-risk human papillomavirus among patients with recurrent respiratory papillomatosis in Rio de Janeiro, Brazil. *Auris Nasus Larynx*. 2019;46(4):570-575. doi:10.1016/j.anl.2018.11.014

FILAURO, Marta et al. Recurrent respiratory papillomatosis: comparing in-office and operating room treatments. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2024;44(4):233-241. doi:10.14639/0392-100X-N2951

FORMANEK, M. et al. Laryngopharyngeal reflux and herpes simplex virus type 2 are possible risk factors for adult-onset recurrent respiratory papillomatosis (prospective case-control study). *Clin Otolaryngol*. 2017;42(3):597-601. doi:10.1111/coa.12779

FORMÁNEK, Martin et al. Epstein-Barr virus may contribute to the pathogenesis of adult-onset recurrent respiratory papillomatosis: A preliminary study. *Clin Otolaryngol.* 2021;46(2):373-379. doi:10.1111/coa.13681

FORSLUND, Ola et al. Viral load and mRNA expression of HPV type 6 among cases with recurrent respiratory papillomatosis. *The Laryngoscope*, v. 126, n. 1, p. 122-127, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1002/lary.25357>

GLUVAJIĆ, Daša; HOŠNJAK, Lea; ZOREC, Tomaž Mark; GALE, Nina; HOČEVAR BOLTEŽAR, Irena; POLJAK, Mario. Long-term infection with a particular human papillomavirus (HPV) genotype, HPV subtype, or HPV genomic variant does not significantly influence the clinical course of recurrent respiratory papillomatosis. *Journal of Medical Virology*, v. 96, n. 11, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.70060>

GLUVAJIĆ, Daša et al. The Impact of Laryngopharyngeal Reflux on Occurrence and Clinical Course of Recurrent Respiratory Papillomatosis. *Laryngoscope*. 2022 Mar;132(3):619-625. doi: 10.1002/lary.29793.

GUO, Wei et al. Clinical correlation analysis of HPV infection in adult laryngeal papilloma and adverse events. *Am J Otolaryngol.* 2023;44(4):103809. doi:10.1016/j.amjoto.2023.103809

AHN, Julie et al. The PD-1 and PD-L1 pathway in recurrent respiratory papillomatosis. *The Laryngoscope*, v. 128, n. 1, p. E27-E32, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1002/lary.26847>

CHANTRE-JUSTINO, Mariana; Pires, Ingrid Gonçalves da Veiga; FIGUEIREDO, Marcelo Cardoso; MOREIRA, Aline dos Santos; ALVES, Gilda; ORNELLAS, Maria Helena Faria. Genetic and methylation status of CDKN2A (p14ARF/p16INK4A) and TP53 genes in recurrent respiratory papillomatosis. *Human Pathology*, v. 119, p. 94–104, 2022. DOI: 10.1016/j.humpath.2021.11.008

BAI, Ke; CLAVIJO, Paul E.; ROBBINS, Yvette; NORBERG, Scott M.; ALLEN, Clint T. Quantification and Functional Studies of Neutrophilic Cells Identifies Distinct Papilloma Phenotypes. *The Laryngoscope*, v. 134, n. 7, p. 3238–3244, 2024. DOI: 10.1002/lary.31375

GLISINSKI, Kristen et al. Photodynamic therapy for the treatment of tracheobronchial papillomatosis: a multicenter experience. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, v. 30, p. 101711, 2020. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2020.101711.

CHANTRE-JUSTINO, Mariana; FIGUEIREDO, Marcelo C.; ALVES, Gilda; ORNELLAS, Maria Helena F.; et al. Prevalence of Epstein-Barr virus infection in recurrent respiratory papillomatosis and the influence on disease severity. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, v. 103, n. 1, p. 115655, 2022. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2022.115655.

BELTRAN, Olga Rodriguez Cabo; ROSALES LEDEZMA, Ricardo. MVA E2 therapeutic vaccine for marked reduction in likelihood of recurrence of respiratory papillomatosis. *Head Neck*. 2019;41(3):657-665. doi:10.1002/hed.25477

EL-ACHKAR, Vivian Narana Ribeiro et al. Relationship between inflammation and the severity of Recurrent Respiratory Papillomatosis. *Am J Otolaryngol*. 2020;41(2):102321. doi:10.1016/j.amjoto.2019.102321

BEST, Simon R.; MOHR, Michael; ZUR, Karen B. Systemic bevacizumab for recurrent respiratory papillomatosis: a national survey. *The Laryngoscope*, [S.l.], v. 127, n. 10, p. 2225-2229, 2017. DOI: 10.1002/lary.26662.

ILLUSTRAE. Illustrae — Professional Scientific Illustration Platform, [s.d.]. Disponível em: <https://illustrae.co> Acesso em: 11 fev. 2026.

Apêndice I

CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS EXCLUÍDOS

Autor/Ano	País	Título	Motivo da exclusão
Aggarwal et al., (2020)	EUA	A synthetic DNA plasmid encoding HPV6 E6 and E7 proteins in patients with HPV6-associated aerodigestive lesions	Resumo de conferência
Alkhalaiwi et al., (2019)	EUA	High-throughput screening identifies candidate drugs for the treatment of recurrent respiratory papillomatosis	Não apresenta dados adultos, população fora do escopo da revisão.
Allen et al., (2021)	EUA	Biologics for the treatment of recurrent respiratory papillomatosis	Revisão de literatura das terapias biológicas, não se enquadra nos critérios de elegibilidade.
Atra et al., (2018)	EUA	Development of Human-Derived Cell Culture Lines for Recurrent Respiratory Papillomatosis	Estudo apenas com amostras menores de 18 anos, população fora do escopo da revisão.
Badoy et al., (2020)	EUA	Systemic bevacizumab for recurrent respiratory papillomatosis	Estudo apenas com amostras juvenis, população fora do escopo da revisão.
Bai et al., (2020)	EUA	How Enhancing Immunity to Low-Risk HPV Could Cure Recurrent Respiratory Papillomatosis	Revisão de literatura sobre imunologia, não se enquadra nos critérios de elegibilidade.
Benboujja et al., (2018)	EUA	Utility of Optical Coherence Tomography for Guiding Laser Therapy Among Patients With Recurrent Respiratory Papillomatosis	Pacientes pediátricos com PRR, população fora do escopo da revisão.
Bentley et al., (2020)	EUA	Squamous Cell Papillomatosis in the Setting of Recurrent Respiratory Papillomatosis	Relato de caso, não se enquadra nos critérios de elegibilidade.

Castro et al., (2018)	Brasil	Recurrent respiratory papillomatosis	Relato de caso, não se enquadra nos critérios de elegibilidade.
Daigrepoint et al., (2018)	EUA	Detection of human papillomavirus DNA in formalin-fixed, paraffin-embedded squamous papillomas of the oral cavity	Não descreve amostras adultas, população fora do escopo da revisão.
Eftekhaar et al., (2017)	Irã	Human Papillomavirus (HPV) Genotype Distribution in Patients with Recurrent Respiratory Papillomatosis (RRP) in Iran	Não traz dados adultos, população fora do escopo da revisão.
Ghallabe et al., (2020)	EGITO	Study of The Role of Human Papilloma Virus and Laryngopharyngeal Reflux in Adult Vocal Fold Polyps	Polipos das pregas vocais, não aborda PRR, foco incompatível com os critérios de elegibilidade.
Gillespie et al., (2024)	EUA	Reduction in Surgical Interventions for the Treatment of Recurrent Respiratory Papillomatosis by INO-3107 is Associated with Enriched Macrophage, Dendritic cell and T cell Signatures in Patient Airways	Resumo de conferência
Glatrê et al., (2017)	França	Exophytic sinonasal papillomas and nasal florid papillomatosis: A retrospective study	Estudo sobre papilomas sinonasais exofíticos, não aborda PRR, incompatível com os critérios de elegibilidade
Goon et al., (2023)	Alemanha	Recurrent Respiratory Papillomatosis (RRP) Meta-analyses on the use of the HPV vaccine as adjuvant therapy	Revisão sistemática com meta-análise, não se enquadra nos critérios de elegibilidade.
Giorgi et al., (2016)	Holanda	Validation of the Distress Thermometer and Problem List in Patients with Recurrent Respiratory Papillomatosis	Não separa dados juvenis e adultos, não se enquadra nos critérios de elegibilidade.
Hoesli et al., (2020)	EUA	Evaluation of Safety of Intralesional Cidofovir for Adjuvant Treatment of Recurrent Respiratory Papillomatosis	Classificação adulta com 12 anos, não se enquadra no escopo da revisão.

Ikegami et al., (2021)	Japão	Development of Antibodies against HPV-6 and HPV-11 for the Study of Laryngeal Papilloma	Estudo de papiloma laríngeo, não descreve PRR, incompatível com o escopo da revisão.
Ilboudo et al., (2019)	Burkina Faso	Implication of low risk human papillomaviruses, HPV6 and HPV11 in laryngeal papillomatosis in Burkina Faso	Média de idade do estudo é de 13 anos, população fora do escopo da revisão.
Israr et al., (2020)	EUA	Altered Monocyte and Langerhans Cell Innate Immunity in Patients With Recurrent Respiratory Papillomatosis (RRP)	Estudo imunológico, não traz dados adultos relevantes. (Apenas 1 caso), não se enquadra nos critérios de elegibilidade.
Israr et al., (2023)	EUA	PGE2 expression by HPV6/11-induced respiratory papillomas blocks NK cell activation in patients with recurrent respiratory papillomatosis	Estudo laboratorial sem dados adultos, não se enquadra no escopo da revisão.
Kardos et al., (2017)	Hungria	Functional analysis of genome polymorphisms in human papillomavirus 11 associated with recurrent respiratory papillomatosis with different clinical severity	Resumo de congresso
Krause et al., (2022)	EUA	Benralizumab as an Adjuvant Therapy for Recurrent Laryngeal Papillomatosis	Relato de caso, não se enquadra no escopo da revisão
Lackey et al., (2025)	EUA	An Observational Study of the Prevalence of Oral Human Papilloma Virus Infection in Laryngologists	Não descreve adultos com PRR e sim exposição de laringologistas ao HPV. Não se enquadra no escopo da revisão
Limeses-posse et al., (2016)	Reino Unido	Oral HPV-Associated Papillomatosis in AIDS	Relato de caso, não se enquadra no escopo da revisão
Maitre., (2023)	França	Lower respiratory tract involvement in recurrent respiratory papillomatosis in a multicentric cohort study	Resumo de conferência

Mamaeva et al., (2020)	Dinamarca	Recurrent respiratory papillomatosis with lower airway involvement in a young woman	Relato de caso, não se enquadra no escopo da revisão.
Marcus-BS et al., (2021)	EUA	Pembrolizumab Induced Acute Persistent Airway Disease in a Patient with Recurrent Respiratory Papillomatosis (RRP)	Relato de caso, não se enquadra nos critérios de elegibilidade.
Matsumoto et al., (2025)	Japão	HPV6-Induced Gene Expression Signature in Recurrent Respiratory Papillomatosis	Sem dados clínicos em adultos com PRR. Não se enquadra nos critérios de elegibilidade.
Matsuzaki et al., (2017)	JAPÃO	Human Papillomavirus Infection Status of Various Laryngeal Diseases in Japan: A Comprehensive Study	Não aborda PRR, somente outras doenças laringeas, foco incompatível com o escopo da revisão.
Molodtcova et al., (2019)	Rússia	Modern opportunities to the diagnosis and treatment of recurrent respiratory papillomatosis with tracheal, bronchial and lung involvement	Resumo de conferência
Muniappan et al., (2024)	EUA	Pembrolizumab for HPV-associated recurrent respiratory papillomatosis	Resumo de congresso
Murono et al., (2015)	Japão	Trends in the management of recurrent respiratory papillomatosis in Japan	Estudo não traz dados suficientes de pacientes adultos, não se enquadra no escopo da revisão.
Pai et al., (2024)	EUA	The patient voice: An analysis of real-world data using the recurrent respiratory papillomatosis foundation/CoRDS patient registry (RRPF/CoRDS)	Resumo de congresso

Pai et al., (2022)	EUA	Pulmonary manifestations of chronic HPV infection in patients with recurrent respiratory papillomatosis	Revisão narrativa, não se enquadra nos critérios de elegibilidade.
Rahmoun et al., (2024)	França	Genomic diversity of HPV6 and HPV11 in recurrent respiratory papillomatosis: Association with malignant transformation in the lungs and clinical outcomes	Estudo juvenil, apenas 1 paciente adulto infectado com HIV. Não se enquadra nos critérios de elegibilidade.
Ratsihorimanana et al., (2025)	França	Recurrent respiratory papillomatosis in adults with lower respiratory tract involvement: a retrospective study of the OrphaLung and GETIF networks	Acesso restrito através da instituição, sem resposta por e-mail do autor correspondente.
Ruiz et al., (2022)	EUA	Systemic Bevacizumab Treatment for Recurrent Respiratory Papillomatosis: Long-Term Follow-Up	Somente pacientes pediátricos, população fora do escopo da revisão.
Seedat et al., (2016)	África do sul	Determination of the complete genome and functional analysis of HPV6 isolate VBD19/10 from a patient with aggressive recurrent respiratory papillomatosis	Relato de caso, não se enquadra no escopo da revisão
Shanchez-Gonzales., (2018)	México	Brn-3a and Brn-3b are differentially expressed in recurrent respiratory papillomatosis associated to HPV-6 and HPV-11 infection	Não descreve amostras adultas, não se enquadra nos critérios de elegibilidade.
So AB et al., (2023)	EUA	Factors Associated with Iatrogenic Laryngeal Injury in Recurrent Respiratory Papillomatosis	Adultos são classificados com 12 anos, população fora do escopo da revisão.
Sobti et al., (2021)	Suécia	Immune delineation of laryngeal papilloma reveals enhanced neutrophil associated gene profile	Estudo imunológico, não traz dados da população adulta, população fora do escopo da revisão.
Tjon Pian Gi et al., (2016)	Holanda	Immunological response to quadrivalent HPV vaccine in treatment of recurrent respiratory papillomatosis	Média de idade do estudo 16 anos, não se enquadra no escopo da revisão.

Underbrink et al., (2016)	EUA	E6 proteins from low-risk human papillomavirus types 6 and 11 are able to protect keratinocytes from apoptosis via Bak degradation	Estudo experimental in vitro, não envolve população humana. Não se enquadra nos critérios de elegibilidade.
Wierzicka et al., (2025)	Polonia	Off-label drugs in laryngology– what should the doctor and the patient know about such therapies? A consensus statement of the European Laryngological Society	Revisão narrativa, não se enquadra nos critérios de elegibilidade.
Xiao et al., (2025)	China	The role of tumor-associated neutrophils in the pathogenesis of recurrent respiratory papillomatosis	Caso-controle sem dados de população adulta, não se enquadra no escopo da revisão.
Xiao et al., (2015)	China	A Case of the Intrapulmonary Spread of Recurrent Respiratory Papillomatosis With Malignant Transformation	Relato de caso + revisão de literatura, não se enquadra no escopo da revisão
Yang et al., (2019)	CHINA	Efficacy of microsurgery in combined with topical-PDT in treating recurrent respiratory papillomatosis: compare JoPRRwith AoPRR	Estudo com acesso restrito através da instituição, sem resposta do autor correspondente.
Zang et al., (2019)	China	Safety and Immunogenicity of a Nonadjuvant Human Papillomavirus Type 6 Virus-like Particle Vaccine in Recurrent Respiratory Papillomatosis	Ensaio clínico com pacientes exclusivamente juvenis, população fora do escopo da revisão.
Zheng et al., (2024)	EUA	Comparison of Treatment for Recurrent Respiratory Papillomatosis at a Public County Versus Private Academic Hospital	Não separa dados juvenis e adultos, não se enquadra nos critérios de elegibilidade.
Pai et al., (2019)	EUA	A phase II study of pembrolizumab for HPV-associated papilloma patients with laryngeal, tracheal, and/or pulmonary involvement.	Resumo de reunião

Pai et al., (2022)	EUA	A phase II study of pembrolizumab for HPV-associated papilloma patients with laryngeal, tracheal, and/or pulmonary involvement.	Resumo de reunião
--------------------	-----	---	-------------------