

Miringotomia pelo método de microeletrocautério por radiofrequência associado à mitomicina C em modelo animal

Mitomycin C-associated radiofrequency microelectrocautery used in myringotomy in an animal model

Vanessa Chisté Guimarães Faccini¹, Luiz Lavinsky²

Palavras-chave: mitomicina C, otite, radiofrequência.
Keywords: mitomycin C, otitis, radiofrequency.

Resumo / Summary

Este estudo tem como objetivo descrever uma técnica cirúrgica alternativa à inserção do tubo de ventilação na membrana timpânica: a miringotomia por radiofrequência isolada e associada à mitomicina C. **Objetivo:** Demonstrar um método cirúrgico que proporcione uma execução mais simples, não sujeito às complicações vinculadas ao tubo de ventilação. **Material e Métodos:** Foram comparadas as técnicas de miringotomia por microlanceta e por microeletrocautério por radiofrequência (ponteira 0,3mm e 0,7mm) isolada e associada à mitomicina C, considerando o tempo de fechamento timpânico, em ratos da linhagem Wistar. Estudo experimental. **Resultados:** Houve uma diferença estatisticamente significativa entre a miringotomia por radiofrequência e por microlanceta. Ao analisar a técnica por radiofrequência com ponteira 0,7mm associada à mitomicina C (teste de Wilcoxon), o P encontrado foi menor que 0,001, demonstrando uma significância estatística. O tempo máximo de fechamento foi de 44 dias e a mediana encontrada foi de 14 dias. **Conclusão:** A técnica de miringotomia por radiofrequência (com ponteira de maior diâmetro) associada à mitomicina C, apresenta uma otimização no tempo de cicatrização da mesma.

This study aimed at describing an alternative surgical technique to the insertion of a ventilation tube in the tympanic membrane: myringotomy by radiofrequency alone and associated with mytomycin C. **Aim:** to show a surgical approach that can be simple to execute, not subject to complications arising from the ventilation tube. **Materials and Methods:** we compared myringotomy by microknife and by radiofrequency microcautery (0.3 mm and 0.7 mm tips) alone and associated with mytomycin C, considering the time of tympanic closure in Wistar rats. Experimental study. **Results:** there was a statistically significant difference between radiofrequency myringotomy and knife myringotomy. As we analyze the radiofrequency approach with the 0.7mm tip associated with mytomycin C (Wilcoxon test), the p value found was lower than 0.001, showing a statistical significance. The maximum tympanic membrane closure time was 44 days and the median found was 14 days. **Conclusion:** the radiofrequency myringotomy (with the larger diameter tip) associated with mytomycin C enhances the tympanic membrane healing time.

¹ Mestre, Médico otorrinolaringologista.

² Pós-doutorado (Universidade Federal de São Paulo), Professor e Pesquisador da faculdade de Medicina Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Este artigo foi submetido no SGP (Sistema de Gestão de Publicações) da BJORL em 21 de setembro de 2008. cod. 6047
Artigo aceito em 25 de agosto de 2009.

INTRODUÇÃO

A otite média com efusão (OME) apresenta um impacto sócio-econômico relevante, já que é considerada a causa mais frequente de perda auditiva na infância, podendo ocasionar alterações na fala e no aprendizado escolar. Segundo dados da Academia Americana de Pediatria e Academia Americana de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço, aproximadamente 90% das crianças tem OME em algum momento antes de ingressar na escola, mais frequentemente entre os 6 meses e 4 anos de idade. A maioria dos quadros se resolve espontaneamente em 3 meses¹.

Nos casos em que não há resolução espontânea da efusão presente na cavidade timpânica, está indicada a terapêutica cirúrgica. Esta tem como objetivo primordial restabelecer a ventilação da orelha média, abolindo a pressão negativa intratimpânica. Desta forma, há um processo de normalização da mucosa com um aumento das células ciliadas e redução na capacidade de secreção²⁻⁴.

A partir do momento em que um paciente torna-se um candidato à intervenção cirúrgica, o procedimento de escolha é a miringotomia com colocação de tubo de ventilação (TV)¹. Atualmente este procedimento cirúrgico é um dos mais realizados nos Estados Unidos e é a principal razão pela qual uma criança recebe anestesia geral⁵.

Entretanto, a inserção do TV na membrana timpânica pode acarretar uma série de complicações indesejadas. Há vários estudos na literatura descrevendo as sequelas geradas pelo TV. As principais são: otorreia, perfuração timpânica após extrusão do TV, retração e atelectasia timpânica, timpanosclerose, retenção do TV por um período mais prolongado⁶⁻⁹.

Atualmente, algumas pesquisas têm demonstrado a presença de biofilmes na superfície dos tubos de ventilação através de microscopia eletrônica. Estes agregados bacterianos, chamados biofilmes, seriam responsáveis pelos casos de otorreia crônica em pacientes que foram submetidos à timpanotomia com colocação de TV^{10,11}.

Aoki et al. demonstraram que após 2 meses de aeração da caixa timpânica, a efusão e o processo inflamatório da mucosa da orelha média haviam desaparecido, assim como o espaço pneumático havia se expandido¹².

Saito et al., em 1978, iniciaram o estudo da miringotomia através de eletrocautério, comprovando que as queimaduras provocadas por este método têm uma resistência maior à cicatrização¹³.

Em 1982, Goode realizou a primeira miringotomia por laser de CO₂ em humanos^{14,15}. Desde então, vários outros estudos sobre esta técnica foram desenvolvidos¹⁶⁻¹⁸.

Em 1994, o serviço de engenharia biomédica (da instituição na qual realizamos nosso estudo) desenvolveu um equipamento eletrocirúrgico capaz de realizar microcauterizações com elevado grau de precisão e controle.

O microeletrocautério por radiofrequência apresenta diversas vantagens em relação aos outros métodos. O custo de utilização deste aparelho oscila em 5 a 10% do valor pago ao laser. Além disso, a ponteira apresenta uma maior precisão, pois todo calor concentra-se na sua extremidade e, a mesma, possibilita fazer angulações, de acordo com as necessidades. Quanto ao laser, pode haver uma certa restrição na sua atuação, em decorrência da angulação do raio incidente^{19,20}.

O objetivo do nosso estudo é avaliar a técnica de miringotomia por microeletrocautério por radiofrequência isolada e associada à mitomicina C, em modelo animal. Esta técnica foi comparada à microlanceta. Desta forma, este estudo faz parte de uma linha de pesquisa cujo objetivo é estudar as diferentes técnicas de miringotomia, alternativas à inserção do tubo de ventilação.

MATERIAL E MÉTODOS

O estudo (tipo experimental randomizado e comparado) foi aprovado pelo comitê de ética da instituição pelo número 03173 e realizado em ratos da linhagem Wistar. Previamente à realização da anestesia, os ratos eram submetidos à tricotomia, com objetivo de colocar a placa do microcautério. O protocolo anestésico estabelecido foi associação de cetamina (40-90 mg / kg) e xilazina (5-13mg/kg) por via intramuscular.

Um estudo piloto foi previamente realizado para obter os parâmetros mais adequados do aparelho de microeletrocautério: potência 8 (aproximadamente 30 Watts) e modo de operação temporizado em 1,50 segundos.

O estudo foi dividido em 3 grupos. Em todos os grupos, a orelha direita (OD) foi o grupo controle, sendo realizada miringotomia por microlanceta (ML-OD). No grupo 1 (n = 12) a orelha esquerda (OE) foi submetida à miringotomia por microeletrocautério por radiofrequência (RF-OE) com ponteira 0,3mm. No grupo 2 (n = 10) a RF-OE foi realizada com ponteira de 0,7mm.

No grupo 3 (n = 15) a técnica de RF-OE foi realizada com ponteira 0,7mm e associada à mitomicina C (RFMIT-OE). Após a realização da miringotomia por microcautério, um pequeno pedaço de gelfoam foi embebido em mitomicina C, sendo mantido por 10 minutos na incisão e após este período, foi, então, removido. A concentração de mitomicina C utilizada foi de 0,4 mg/dl.

Todos os procedimentos foram documentados com gravação por meio de câmara de vídeo acoplada ao microscópio cirúrgico (DF Vasconcelos). Os exames de acompanhamento foram realizados a cada 4 dias e foram concluídos no momento da cicatrização (fechamento) da miringotomia. A avaliação do estudo foi binomial, ou seja, as miringotomias foram consideradas como "abertas" ou "fechadas". Não foi realizada uma avaliação do diâmetro das miringotomias nos dias seguintes ao procedimento.

Análise Estatística

Durante a análise estatística foram descritas as variáveis pela mediana e amplitude interquartil. O teste de Wilcoxon foi utilizado para comparação da orelha direita com a esquerda dentro de cada grupo. As diferenças estatísticas das orelhas esquerdas dos 3 grupos entre si foi analisada pelo teste de Kruskal-Wallis. Em decorrência da assimetria da variável foi realizada uma transformação por postos (transformação rank) dos valores de frequência e, posteriormente, esta transformação foi comparada através do teste de Tukey para detecção de diferença entre os grupos. Foi considerado um nível de significância de 5%.

Cálculo Do Tamanho Da Amostra

Para que seja possível detectar uma diferença de 1,5 desvios padrões entre as médias das diferentes técnicas (miringotomia por microlanceta e por radiofrequência associado ou não à mitomicina C) com um poder estatístico de 90% e nível de significância de 0.05, são necessários 11 ratos para cada grupo.

RESULTADOS

Ao analisar a técnica por ML-OD dos 22 ratos dos grupos 1 e 2, observou-se que a totalidade da amostra apresentou cicatrização total até o 3º dia após o procedimento. Entretanto, a técnica de RF-OE apresentou uma distribuição mais assimétrica. No grupo 1 (RF-OE com ponteira de 0,3mm), a mediana encontrada foi de 5 dias (P25= 3 dias; P75=7 dias). No grupo 2 (RF-OE com ponteira 0,7mm) a mediana calculada foi de 10 dias (P25=7 dias; P75= 14).

No grupo 3 (ML-OD) a mediana calculada foi de 7 dias (P25=3 dias; P75=7 dias). Ao analisar a técnica de RFMIT-OE, a mediana calculada foi 14 dias (P25= 10 dias; P75= 30 dias).

Em relação aos grupos 1 e 2, foi realizada uma análise estatística entre o OD e OE, através do teste de Wilcoxon, cujo P encontrado no procedimento com ponteira 0,3mm foi de 0,023 e com ponteira 0,7mm o P foi igual a 0,007. Ao comparar a técnica de RF-OE entre os dois grupos (0,3 e 0,7mm de diâmetro da ponteira), através do teste de Tukey, foi calculado P= 0,017.

Ao analisar ML-OD com RFMIT-OE da amostra de 15 ratos do grupo 3, o estudo estatístico foi calculado através do teste de Wilcoxon e o P foi menor a 0,001. Comparando RFMIT-OE com RF-OE com ponteira de 0,3mm o P encontrado foi menor que 0,001 e quando comparado a RF-OE com ponteira 0,7mm o P foi igual a 0,004 (teste de Tukey).

DISCUSSÃO

Métodos alternativos à inserção do TV vêm sendo desenvolvidos com a finalidade de reduzir as chances de complicações vinculadas a este procedimento. Vários estudos foram publicados com este propósito e a grande maioria apresenta, como método alternativo, a técnica por laser. Entretanto, estudos recentes, que serão descritos adiante, têm demonstrado que a radiofrequência é um procedimento cirúrgico que apresenta a mesma eficácia, em termos de tempo de patência da miringotomia, e uma série de vantagens em relação ao laser.

Aoki et al. realizaram um estudo e chegaram à conclusão que após 2 meses de tratamento com inserção de TV na membrana timpânica, a efusão acumulada na orelha média havia desaparecido, as reações inflamatórias da caixa timpânica haviam se normalizado e o espaço pneumático havia se expandido¹². Este trabalho reforça a teoria de que 2 meses de aeração da caixa timpânica são suficientes para a normalização da funcionalidade da orelha média. Em consequência, estamos procurando, através desta pesquisa, identificar um método de miringotomia que proporcione uma execução simples e permanência da abertura a nível timpânico, por um período aproximado de 2 meses.

Neste estudo, ao utilizar a técnica de radiofrequência com ponteira de maior diâmetro (0,7mm) houve um tempo de abertura da miringotomia mais prolongado. Ambas as técnicas (miringotomia por radiofrequência com ponteira 0,7 e 0,3mm) apresentaram diferença estatisticamente significativa em relação à miringotomia por microlanceta. O tempo máximo de cicatrização encontrado foi de 21 dias, através da ponteira de 0,7mm, porém, a mediana deste mesmo grupo foi de 10 dias.

Wang et al. relataram não haver correlação entre

Tabela 1. Comparação entre os grupos quanto ao tempo de cicatrização da miringotomia.

Orelha	Dias - mediana (intervalo interquartil P25-75)					
	Grupo1** (n=12)		Grupo 2** (n=10)		Grupo 3** (n=15)	
Direita (controle)	3 (3 a 3)	P*=0.023	3 (3 a 3)	P*=0,007	7 (3 a 7)	P* <0,001
Esquerda	5 (3 a 7)		10 (7 a 14)		14 (10 a 30)	

*Comparação dentro dos grupos entre orelha esquerda e orelha direita (orelha controle) pelo teste de Wilcoxon

**Comparação da orelha esquerda entre os grupos: grupo1 vs. grupo 2 - P=0,012; grupo 1 vs. grupo 3 - P<0,001; grupo 2 vs. grupo 3 - P=0,004

Fonte: A Autora (2007)

o tamanho da perfuração e o tempo de cicatrização da perfuração timpânica²¹. Em nosso estudo discordamos destes dados, já que a ponteira com diâmetro de 0,7mm demonstrou um tempo de cicatrização mais prolongado quando comparado à de diâmetro 0,3mm, apresentando uma diferença estatisticamente significativa (P=0,017).

Em nosso estudo, houve uma tentativa de ampliar o tempo de fechamento da miringotomia, realizando este procedimento com microcautério por radiofrequência com ponteira 0,7mm, associado à mitomicina C. Esta substância é um antibiótico aminoglicosídeo com potencial antineoplásico, capaz de interromper a replicação do DNA, inibir a mitose e a síntese proteica. Desta forma, a mitomicina C, sendo utilizada topicamente, promove uma inibição da proliferação de fibroblastos na membrana timpânica, causando um retardo no processo cicatricial²².

Ragab et al., no período de 2002 a 2004, realizaram um estudo em 120 orelhas de crianças com idade média de 5 anos (1-12 anos) que apresentavam diagnóstico de OME. Esses pacientes foram randomizados para os seguintes procedimentos: miringotomia por radiofrequência e miringotomia por radiofrequência associada à mitomicina tópica. Esses autores encontraram uma média de 5,3 semanas no período de fechamento, ao realizar miringotomia associada à mitomicina C. O uso isolado da radiofrequência apresentou uma média de 3,5 semanas. Desta forma, os autores concluíram que a mitomicina C prolonga o período de abertura da miringotomia e ressaltaram que a eficácia desta substância parece ser ampliada na presença de inflamação da orelha média²³.

Lachanas et al., em 2005, publicaram um estudo experimental em coelhos comparando o uso isolado da radiofrequência com a associação deste método à mitomicina C. O grupo que foi submetido à miringotomia associada à mitomicina C, apresentou um tempo médio de patência de 5,45 semanas, enquanto a técnica de radiofrequência isolada demonstrou uma média de 1,60 semanas. Desta forma, os autores concluíram que a mitomicina C é um método efetivo no prolongamento do período de abertura da miringotomia²⁴.

Esses mesmos autores realizaram um estudo experimental posterior, em coelhos, com o objetivo de comparar o uso do laser e da radiofrequência, associados ou não à mitomicina C. Esta pesquisa não demonstrou diferença no tempo de cicatrização ao analisar as duas técnicas isoladas. Porém, ao associar a mitomicina C houve um prolongamento da patência bastante similar em ambas as técnicas. Estes autores ressaltaram que, devido ao fato de não haver diferença estatisticamente significativa entre ambos os procedimentos (laser CO₂ e radiofrequência), a radiofrequência pode ser uma boa alternativa ao laser, pois é um método seguro, com baixo custo e de fácil manipulação. A associação da mitomicina C, neste estudo, foi útil no prolongamento da patência da miringotomia²⁵.

Wenzel et al. desenvolveram um estudo sobre miringotomia por radiofrequência, sem utilização da mitomicina C, em 83 crianças com OME. Os resultados deste trabalho foram bastante satisfatórios, sendo que, o tempo médio de cicatrização da miringotomia foi de 2,83 meses (desvio-padrão=1,39)²⁶.

A miringotomia por radiofrequência (com ponteira 0,7mm) associada à mitomicina C apresentou, em nossa pesquisa, uma diferença estatisticamente significativa maior quando comparada aos dois primeiros grupos em estudo (radiofrequência com ponteira 0,7 e 0,3mm), sendo o tempo máximo de cicatrização da membrana timpânica 44 dias, entretanto, a mediana foi de 14 dias.

Nosso estudo demonstrou resultados distintos dos apresentados nestes 4 estudos sobre miringotomia por radiofrequência. Esses resultados devem-se ao fato de que nos estudos de Wenzel et al.²⁶ e Ragab et al.²³ foram realizadas miringotomias em crianças que apresentavam um quadro de efusão na orelha média. O processo inflamatório da orelha média parece ser um fator prolongador da patência. Além disso, o diâmetro das miringotomias realizadas nas crianças foi maior do que nos animais do nosso estudo.

Os outros 2 estudos realizados por Lachanas et al.^{24,25} optaram pela utilização de coelhos, enquanto, em nosso estudo, utilizamos ratos da linhagem Wistar. Além disso, a potência da corrente de radiofrequência e o próprio aparelho eram diferentes em nossa pesquisa. A potência máxima do nosso aparelho é de 35 Watts, como utilizamos a potência "8" (modo de operação temporizado em 1,5 segundos), obtivemos aproximadamente 30 Watts. O tempo de exposição da corrente de radiofrequência sobre a membrana timpânica não foi apresentado nos estudos de Lachanas et al. Estes fatores podem ter contribuído para que o tempo de fechamento da miringotomia fosse inferior em nosso estudo.

Jassir et al. demonstraram haver uma curva dose-resposta na aplicação tópica da mitomicina C, ou seja, a dose de 0,4mg/ml apresentou uma duração da patência maior que 0,05mg/ml e 0,2mg/ml. Entretanto, a dose 2,0mg/ml não apresentou um aumento na patência e foi associada, na maioria dos casos, à otorreia. Otoemissões acústicas foram realizadas após o procedimento e não foram observados danos cocleares^{27,28}.

Em uma investigação sobre os efeitos da mitomicina C em uma cultura de fibroblastos da membrana timpânica, Jang et al. concluíram que o maior efeito antiproliferativo foi obtido na concentração de 0,4mg/ml pelo período de 10 minutos²².

Em conformidade com estas pesquisas, adotamos em nosso estudo a dosagem e o tempo de aplicação de mitomicina C que foram considerados mais eficazes: 0,4mg/ml por 10 minutos.

Em nossa pesquisa, a utilização da mitomicina C não desencadeou otorreia nos animais em estudo. A função

coclear não foi pesquisada após o uso dessa substância.

Através de nosso trabalho, demonstramos que a miringotomia por radiofrequência apresentou uma patência mais prolongada que a miringotomia por microlance-ta. Ainda, houve um aumento significativo da patência quando a radiofrequência foi associada à mitomicina C, demonstrando que esta técnica pode ser um método efetivo e alternativo à miringotomia com inserção do TV.

A radiofrequência é uma técnica de miringotomia que apresenta uma série de vantagens em relação ao laser. São elas: custo inferior; manuseio bastante simples; o calor na ponteira concentra-se na extremidade, conferindo maior precisão; a ponteira pode sofrer angulações conforme a necessidade do caso. Desta forma, o microcautério torna-se mais adequado que o laser, cuja atuação em certas ocasiões se restringe de acordo com a angulação do raio incidente²⁰.

Torna-se relevante ressaltar que nosso estudo foi realizado em ratos cujo diâmetro da membrana timpânica é bastante inferior ao humano, conseqüentemente, as miringotomias apresentavam um diâmetro menor das que normalmente são realizadas em humanos. Ainda, ressalta-se que esta pesquisa foi realizada em orelhas sem otite ativa, ou seja, sem um processo inflamatório da mucosa da caixa timpânica. Conseqüentemente, neste estudo, o tempo de oclusão da miringotomia pode ter sido inferior, pois a presença de um processo patológico na orelha média é um fator que interfere na análise quantitativa do período de patência. Futuros estudos poderão confirmar esta hipótese, através da promoção de otite média com efusão experimental em animais.

CONCLUSÃO

Neste estudo, foi demonstrado que miringotomia realizada por microeletrocautério por radiofrequência apresentou uma diferença estatisticamente significativa quanto ao tempo de cicatrização da miringotomia ao ser comparada à técnica por microlance-ta. A mitomicina C associada ao método de miringotomia por radiofrequência (ponteira 0,7mm) permitiu um prolongamento do período de patência, com um aumento na significância estatística ($P < 0,01$).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rosenfeld RM, Culpepper L, Doyle KJ, Grundfast KM, Hoberman A, Kenna MA, et al. Clinical practice guideline: Otitis media with effusion. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;130:S95-118.
2. Kiroglu F, Kaya M, Ozsahinoglu C, Soylu L, Polat S. Changes of middle ear mucosa in secretory otitis media treated with ventilation tubes. *Acta Otolaryngol.* 1990;110:266-73.
3. Sade J, Ar A. Middle ear and auditory tube: middle ear clearance, gas exchange, and pressure regulation. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997;116:499-524.
4. Bluestone CD, Klein JO, Rosenfeld RM. Recent advances in otitis media.9. Treatment, complications and sequelae. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2002;102-19.
5. Kay DJ, Nelson M, Rosenfeld RM. Meta-analysis of tympanostomy tube sequelae. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001;124:374-80.
6. Pereira MB, Pereira DR, Costa SS. Tympanostomy tube sequelae in children with otitis media with effusion: a three-year follow-up study. *Braz J Otorhinolaryngol. (Engl Ed)* 2005;71:415-20.
7. Kalcioğlu MT, Cokkeser Y, Kizilay A, Özturan O. Follow-up of 366 ears after tympanostomy tube insertion: why is it draining? *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;128:560-4.
8. Lindstrom DR, Reuben B, Jacobson K, Flanary VA, Kerschner JE. Long-term results of Armstrong beveled grommet tympanostomy tubes in children. *Laryngoscope.* 2004;114:490-4.
9. Sade J. Atelectatic tympanic membrane: histologic study. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1993;102:712-6.
10. Saidi IS, Biedlingmaier JF, Whelan P. In vivo resistance to bacterial biofilm formation on tympanostomy tubes as a function of tube material. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999;120:621-7.
11. Jang CH, Cho YB, Choi CH. Structural features of tympanostomy tube biofilm formation in ciprofloxacin-resistant *Pseudomonas* otorrhea. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2007;71:591-5.
12. Aoki K, Mitani Y, Tuji T, Hamada Y, Utahashi H, Moriyama H. Relationship between severity of middle ear mucosal lesion and middle ear pneumatic space volume in patients with otitis media with effusion. *Acta Otolaryngol.* 1999;119:562-7.
13. Saito H, Miyamoto K, Kishimoto S, Higashitsuji H, Kitamura H. Burn perforation as a method of middle ear ventilation. *Arch Otolaryngol.* 1978;104:79-81.
14. Siegel GJ, Chandra RK. Laser office ventilation of ears with insertion of tubes. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;127:60-6.
15. Szeremeta W, Parameswaran MS, Isaacson G. Adenoidectomy with laser or incisional myringotomy for otitis media with effusion. *Laryngoscope.* 2000;110:342-5.
16. Valtonen HJ, Poe DS, Shapshay SM. Experimental CO2 laser myringotomy. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001;125:161-5.
17. Cook SP, Deutsch ES, Reilly JS. Alternative indications for laser-assisted tympanic membrane fenestration. *Lasers Surg Med.* 2001;28:320-3.
18. Cook SP, Brodsky L, Reilly JS, Deutsch E, Waner M, Brookhouser P, Pizzuto M, Poje C, Nagy M, Shaha SH, Chait D, Bower C. Effectiveness of adenoidectomy and laser tympanic membrane fenestration. *Laryngoscope.* 2001;111:251-4.
19. Sanches P, Lavinsky L, Thomé P. Novo equipamento desenvolvido no HCPA para cirurgia otológica (microcautério). Parte I - Características técnicas. *Revista do HCPA.* 1999;19[2]:205-7.
20. Lavinsky L, Sanches P, Cunha U, Thomé P, Muller A, Pereira Jr. D, Guimarães Filho U, Fraga R, Silva D, Souza M. Avaliação da funcionalidade em seres humanos de microcautério otológico com dispositivo de aspiração e descolamento. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 1998;64[6]:571-6.
21. Wang WQ, Wang ZM, Chi FL. Spontaneous healing of various tympanic membrane perforations in the rat. *Acta Otolaryngol.* 2004;124:1141-4.
22. Jang CH, Song CH, Pak SC. Effect of exposure to mitomycin C on cultured tympanic membrane fibroblasts. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2003;67:173-6.
23. Ragab SM. The effect of radiofrequency and mitomycin C on the closure rate of human tympanostomy. *Otol Neurotol.* 2005;26:355-60.
24. Lachanas VA, Prokopakis EP, Malandrakis SG, Hajjioannou JK, Christodoulou PN, Velegarakis GA. Radiofrequency myringotomy with the topical use of mitomycin C: an experimental study. *Otol Neurotol.* 2006;27:4-7.
25. Lachanas VA, Prokopakis EP, Christodoulou PN, Hajjioannou JK, Malandrakis SG, Karatzanis AD, Velegarakis GA. Comparative study of laser versus radiofrequency myringotomy in rabbits: The effectiveness of mitomycin C application. *Otol Neurotol.* 2006;27:1162-5.
26. Wenzel T. Avaliação do emprego de microeletrocautério na cirurgia da otite média secretora. Dissertação de Mestrado, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Cirurgia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2000.
27. Jassir D, Buchman CA, Gomez-Marin O. Safety and efficacy of topical mitomycin C in myringotomy patency. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001;124:368-73.
28. Jassir D, Odabasi O, Gomez-Marin O, Buchman CA. Dose-response relationship of topically applied mitomycin C for the prevention of laser myringotomy closure. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;129:471-4.