

Tratamento cirúrgico da otite média com efusão: tubo de ventilação versus aplicação tópica de mitomicina C

Surgical treatment of otitis media with effusion: ventilation tube versus topical application of mitomycin C

Celso G. Becker¹, Alcino L. da Silva²,
Roberto E. S. Guimarães³, Helena M. G. Becker³,
Iolanda M. Barra⁴, Wanessa D. Oliveira⁴

Palavras-chave: otite média com derrame/ cirurgia, tubo de ventilação da orelha média, mitomicina/ uso terapêutico.
Key words: otitis media with effusion/ surgery, middle ear ventilation tube, mitomycin/ therapeutic use.

Resumo / Summary

O uso do tubo de ventilação (TV) da orelha média, tratamento cirúrgico eleito da otite média com efusão (OME), não é isento de complicações, promovendo ainda limitação social pela necessidade de abandono dos banhos de imersão. A mitomicina C (MMC) é um antineoplástico, cuja aplicação tópica retarda a fibrose e previne a estenose cicatricial. Em cobaias, retardou o fechamento de timpanotomias, permitindo maior tempo de aeração da orelha média, à semelhança dos tubos de ventilação. Forma de Estudo: Clínico prospectivo. Objetivo: Comparar a eficácia entre timpanotomia, aspirado da efusão e inserção de tubo de ventilação (grupo TV) versus timpanotomia, aspirado da efusão e aplicação tópica de mitomicina C (grupo MMC). Comparar o tempo de manutenção da timpanotomia e a incidência de complicações nos dois grupos. Resultados: O grupo MMC apresentou eficácia significativamente menor (52% versus 80%) que o grupo TV ($p=0,34$). A presença de timpanometria tipo "B" e a ausência de comprometimento do óstio faríngeo tubário pelo tecido adenóide no pré-operatório representaram fatores de mau prognóstico. A aplicação tópica de MMC nas bordas da timpanotomia proporcionou um tempo de abertura da membrana timpânica por duas a três semanas. No grupo TV, a otorrêa foi observada em 13,3% dos pacientes. No grupo MMC, apesar da menor eficácia, nenhum paciente apresentou complicações nem sofreu prolongada proibição dos banhos de imersão. Conclusão: Apesar de concluirmos que o TV apresenta maior eficácia, novos estudos utilizando maior concentração, maior tempo de aplicação ou o uso seriado de MMC no tratamento da otite média com efusão devem ser realizados.

The insertion of the ventilation tube (VT), which is the surgical treatment for otitis media with effusion (OME), is not free from complications and also limits social life because of the need of abandoning immersion baths. Mitomycin C is an antineoplastic that delays fibrosis and avoids stenosis in scars by its topical use. It permitted a longer ventilation of the middle ear in guinea pigs by delaying tympanostomies closure similarly to the ventilation tubes. Study Design: Prospective clinical trial. Aim: Observe and compare the efficacy of tympanostomy, effusion suction and insertion of the ventilation tube (VT group) versus results of tympanostomy, effusion suction and topic application of mitomycin C (MMC group), and also the duration of tympanostomy and incidence of complications in both groups. Results: MMC group showed a significant lower efficacy (52% versus 80%) than that of VT group ($p=0,34$). The occurrence of type B curve in the tympanometry and tube pharyngeal ostium free from adenoid tissue in the preoperative period represent poor prognosis factors. The topic application of mitomycin on the tympanostomy permitted a patency period of two to three weeks. On the VT group, otorrhea was observed in 13,3 % of the patients. On the MMC group, despite its smaller efficacy, there were no complications or need of missing immersion baths. Conclusion: We concluded that VT showed better efficacy than mitomycin on this trial. However more study is needed specially focusing on higher mitomycin C concentrations, longer periods of application or its serial use, for the treatment of otitis media with effusion.

¹ Professor Assistente do Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Fonoaudiologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.

² Professor Titular do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.

³ Professor(a) Adjunto do Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Fonoaudiologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.

⁴ Médica Residente do Núcleo de Otorrino-BH.

Endereço para Correspondência: Celso Becker – Rua Otoni 909, sala 502 Santa Efigênia Belo Horizonte MG 30150-270

Tel (0xx31) 3273-4635 Fax (0xx31) 3281-4604 – E-mail: cbecker@medicina.ufmg.br

Trabalho desenvolvido e parcialmente financiado pelo Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital das Clínicas da UFMG e pelo Núcleo de Otorrino BH. The research activities were developed and partially supported by the Department of ENT from the UFMG Clinical Hospital and by Núcleo de Otorrino BH.

Artigo recebido em 16 de março de 2003. Artigo aceito em 01 de julho de 2003.

INTRODUÇÃO

A otite média com efusão (OME) caracteriza-se pela presença crônica de secreção na cavidade da orelha média, com uma membrana timpânica (MT) íntegra e sem sinais de inflamação aguda, que persiste por no mínimo oito semanas. É uma das afecções mais frequentes na infância, sendo a causa mais comum de perda auditiva e de indicação de procedimento cirúrgico em crianças¹, representando enorme impacto socioeconômico².

A OME tem etiopatogenia multifatorial tendo como principais fatores a disfunção tubária, as infecções e as alterações imunológicas. A disfunção da tuba auditiva, com conseqüente hipoventilação da orelha média, é o principal fator etiopatogênico. A hipoxia crônica promove metaplasia do epitélio da cavidade timpânica, com incremento das células calciformes e produção excessiva de muco.

O tratamento clínico com antibioticoterapia empírica está recomendado². O uso de antibióticos produz melhora a curto prazo, mas não influencia o curso da doença a longo prazo, enquanto o corticóide oral, os anti-histamínicos e os descongestionantes não apresentam evidências de eficácia³.

O tratamento cirúrgico está indicado nas falhas do tratamento clínico, com persistência de efusão e perda auditiva por mais de três meses, ou nas evidências de complicações, como distúrbios labirínticos^{1,4}. As opções de tratamento cirúrgico são a timpanotomia com aspiração da efusão, timpanotomia a laser, miringotomia térmica e timpanotomia, aspiração da efusão e inserção de tubo de ventilação (TV).

A remoção da vegetação adenóide, hiperplásica ou não, está recomendada em associação com a inserção de TV por reduzir a morbidez nas crianças com OME e modificar a história natural da doença, ao passo que a associação da amigdalectomia não oferece nenhum benefício adicional na evolução^{2,5,6}.

A simples timpanotomia com aspiração da efusão tende a fechar em poucos dias, não permitindo a reversão das alterações metaplásicas, com reacúmulo da efusão⁷.

A timpanotomia com *laser* permite uma aeração da orelha média de duração intermediária^{7,8}, mantendo a abertura por aproximadamente três semanas e promovendo a melhora da OME em 78% dos pacientes⁹. O emprego do *laser* é eficaz, seguro e passível de ser realizado em consultório⁹, porém este apresenta alto custo de aquisição.

A miringotomia térmica é de fácil realização e permite a aeração por mais de oito semanas, porém apresenta elevada recidiva (40%) da efusão, sendo menos eficaz que a inserção de TV¹⁰.

A timpanotomia, aspiração da efusão e inserção do TV da orelha média é o padrão-ouro do tratamento cirúrgico da OME⁵. Sua inserção visa impedir o rápido fechamento por reparação cicatricial do tímpano e substituir, temporariamente, a função da tuba auditiva com aeração da

orelha média, permitindo a reversão das alterações metaplásicas da mucosa, apresentando grande eficácia na melhora auditiva e na prevenção de recorrências.

A inserção do TV, entretanto, não é isenta de complicações como oclusão, otorréia, extrusão precoce, perfuração residual, atrofia da MT, timpanosclerose, formação de tecido de granulação, implantação de colesteatoma e migração medial^{11,12}. Promove ainda limitações sociais impossibilitando as crianças de praticarem natação e necessitando de cuidados especiais durante os banhos, em especial os de imersão, para evitar molhar as orelhas.

A mitomicina C (MMC) é um antibiótico antineoplásico, derivado do *Streptomyces caespitosus*. Sua aplicação tópica apresenta efeito antiproliferativo sobre os fibroblastos, com eficácia comprovada no retardo da cicatrização e, conseqüentemente, da estenose cicatricial pós-operatória, permitindo maior período de permanência de uma fístula induzida¹³⁻¹⁵.

Seu uso tópico, em vários locais anatômicos, vem sendo utilizado tanto em animais experimentais quanto em seres humanos, em concentrações que variam de 0,02 mg/mL a 2,0 mg/mL de acordo com o local de aplicação e o objeto do estudo^{8,13,14-28}. As técnicas cirúrgicas associadas à aplicação tópica de MMC, em animais, foram: esclerotomia com laser no tratamento de glaucoma¹⁶; antrostomia maxilar¹⁰; dilatação de estenose subglóticas induzidas^{21,23} e reconstrução laringotraqueal²². Em orelhas, o uso da mitomicina C associada ao *laser* na timpanotomia, em cobaias, demonstrou eficácia significativa em prolongar o tempo de abertura da timpanotomia, quando comparada ao uso exclusivo do *laser*^{8,14,24,26,28}.

Em seres humanos, o uso tópico de MMC para o tratamento de diversas enfermidades encontra-se bem estabelecido, tendo sido empregado em: reconstrução traqueal¹⁹; trabeculectomia no tratamento de glaucomas¹⁷; dacriocistorinostomia externa²⁵ ou endoscópica endonasal primária e revisional²⁰; descompressão e derivação (*shunt*) do saco endolinfático na Doença de Ménière¹³ e exérese por *laser* de estenoses glóticas e subglóticas¹⁵.

O uso clínico da aplicação tópica de MMC em MT humanas ainda não foi avaliado. Publicação recente avaliou os efeitos antiproliferativos e de indução de apoptose sobre a cultura de fibroblastos de MT humana, revelando uma relação dose e tempo-dependentes, com diferença significativa entre as concentrações de 0,4 mg/mL e 0,1 mg/mL e entre dez e cinco minutos de aplicação²⁹. Sua associação à timpanotomia com aspiração da efusão poderia ocasionar um atraso na cicatrização da MT, com maior tempo de aeração da orelha média, favorecendo a normalização da função tubária e do epitélio, a exemplo do que ocorre quando são inseridos os TV. A eficácia deste procedimento evitaria os grandes períodos de limitação social da permanência dos TV, bem como os riscos das complicações ou seqüelas decorrentes de sua inserção.

O objetivo geral foi comparar a eficácia de dois tipos de procedimentos cirúrgicos no tratamento da OME: timpanotomia, aspirado da efusão e inserção do tubo de ventilação *versus* timpanotomia, aspirado da efusão e aplicação tópica de mitomicina C.

Os objetivos específicos foram: correlacionar as manifestações clínicas e os dados do exame otorrinolaringológico pré-operatório com o resultado final dos procedimentos cirúrgicos; determinar o tempo de manutenção da perviedade da timpanotomia, após aplicação tópica de mitomicina C e determinar a frequência de complicações e seqüelas após ambos procedimentos cirúrgicos.

CASUÍSTICA E MÉTODO

Cinquenta e cinco crianças, de 6 meses a 12 anos de idade, com diagnóstico clínico e audiométrico de OME, atendidos no Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital das Clínicas da UFMG ou no Núcleo de Otorrino BH, foram selecionados por tabela de números aleatórios e, após consentimento pós-informado, incluídos em um dos seguintes grupos: grupo TV – submetidos a timpanotomia, aspirado da efusão e inserção do TV e grupo MMC – submetidos a timpanotomia, aspirado da efusão e aplicação tópica de MMC. A distribuição final dos 55 pacientes foi de 30 pacientes no grupo TV e 25 no grupo MMC.

Foi realizada a coleta de dados através de questionário clínico, com os seguintes dados: identificação, manifestações clínicas - sintomas e tempo do diagnóstico, técnica cirúrgica empregada e os dados do acompanhamento prospectivo.

Os pacientes foram submetidos à anti-sepsia do canal auditivo externo com povidona-iodo degermante, timpanotomia bilateral, sob microscopia, no quadrante ântero-inferior da MT, seguida de aspiração da efusão. Foram ainda submetidos à inserção de TV de curta duração, modelo "Shepard" (grupo TV) ou ao alargamento da timpanotomia por divulsão das bordas até a largura de aproximadamente dois milímetros, com microgancho do tipo ponta em baioneta e inserção de pequeno fragmento de algodão embebido com solução de MMC na concentração de 0,5 mg/mL na incisão, durante cinco minutos (grupo MMC). Foi utilizada a mitomicina C (Mitocin®) produzida pela Bristol-Myers Squibb Brasil, em frascos com 5 mg de pó para diluição.

Foram realizados simultaneamente todos e quaisquer procedimentos indispensáveis à melhoria da perviedade nasal, nasofaríngea e tubária, por avaliação fibronasalarin-goscópica prévia, como adenoidectomia, adenoamigdalectomia, cauterização de cornetos nasais, turbinoplastias, turbinectomias ou associações de alguns destes procedimentos cirúrgicos.

Num seguimento prospectivo, através de otoscopia ou otomicroscopia, os pacientes do grupo TV foram avaliados na primeira semana após a inserção e depois acompanhados, mensalmente, até sua extrusão espontânea e fechamento

da MT. No grupo MMC, foram avaliados semanalmente, até o fechamento completo da timpanotomia.

Os pacientes de ambos os grupos foram acompanhados bimestralmente por, no mínimo, seis meses após o fechamento da MT, através de otoscopia, otoscopia pneumática, imitanciometria e, quando possível, audiometria tonal limiar para avaliar a normalização ou não da orelha média, em um seguimento prospectivo. Sempre que necessário, devido a complicações ou para esclarecimentos de dúvidas, os pacientes foram reexaminados.

Na análise entre as medidas de interesse e a população estudada utilizaram-se os seguintes testes estatísticos: teste Qui-Quadrado de Pearson – variável categórica; teste exato de Fisher – variável categórica, com pelo menos uma frequência esperada menor que cinco e teste "T" de Student – comparação das médias de duas variáveis quantitativas ou contínuas. Na análise multivariada utilizou-se o modelo de regressão logística, iniciando-se com as quatro variáveis que apresentaram associação significativa com o resultado final alterado na orelha média: grupo MMC; presença de otalgia pré-operatória; ausência de comprometimento pré-operatório do óstio faríngeo da tuba auditiva e curva timpanométrica tipo "B".

O projeto e o termo de Consentimento Pleno (pós-informado; pós-esclarecido; consentido; livre e acordado) foram analisados e aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG, através do parecer ETIC 234/02.

RESULTADOS

A idade média à época dos procedimentos cirúrgicos, foi de $47,8 \pm 23,2$ meses, com idade mínima de 14 meses e máxima de 103 meses. A idade média do início dos episódios de otites de $21,6 \pm 15,2$ meses.

A presença de sintomas foi relatada por 76,4% dos pacientes, sendo os mais frequentes a hipoacusia (74,5%) – desatenção, volume da televisão alto e dificuldade de compreensão, as otalgias leves episódicas (52,7%) e os distúrbios de linguagem (18,2%). Nenhum paciente ou familiar relatou a presença de sintomas de distúrbios do equilíbrio.

Os achados mais frequentes ao exame pré-operatório foram: MT opaca, com aumento da vascularização radial à otoscopia; redução dos movimentos da MT à otoscopia pneumática; curva imitanciométrica tipo B; disacusia de transmissão; ausência de secreção nasal e comprometimento bilateral do óstio faríngeo tubário. O percentual médio de oclusão das cóanas pelo tecido adenóide foi de $79,1\% \pm 12,6$. Dentre os dados do exame otorrinolaringológico pré-operatório a otoscopia, otoscopia pneumática, presença de secreção nasal, grau de crescimento amigdaliano e características dos cornetos nasais não apresentaram associação com o resultado final da orelha média, após os tratamentos cirúrgicos.

A adenoidectomia isolada ou associada a outros procedimentos foi realizada em todos pacientes de nosso estudo.

O fechamento da MT ocorreu entre 1 a 3 semanas em todos os pacientes do grupo MMC. No grupo TV, o menor tempo decorrido para a extrusão do TV e o fechamento da MT foi de quatro meses.

Das variáveis analisadas no questionário – dados do exame otorrinolaringológico, dados dos exames audiométricos – e a técnica cirúrgica utilizada apenas a imitancimetria, o comprometimento do óstio nasofaríngeo tubário pela vegetação adenóide e o grupo da técnica cirúrgica apresentaram correlação com o resultado final na orelha média, respectivamente, $p=0,041$, $p=0,035$ e $p=0,028$.

A resolução da OME dos pacientes dos grupos TV ou MMC foi de, respectivamente, 80% e 52%. A variável grupo apresentou associação com o resultado final na orelha média, com maior eficácia do grupo TV (Tabela 1). Apesar do resultado final observado na orelha média apresentar associação com o grupo, na análise individual de cada grupo não se observou associação entre o resultado final e o tempo de abertura da MT no grupo MMC, nem no grupo TV (respectivamente, $p=0,404$ e $p=0,166$).

A presença de curva timpanométrica tipo B associou-se a um fator de mau prognóstico para o resultado final da orelha média (Tabela 2).

A ausência de comprometimento da tuba auditiva pelo tecido adenoidiano associou-se a um mau prognóstico para o resultado final observado na orelha média (Tabela 3).

A incidência de otorréia (13,3%) foi estatisticamente maior no grupo submetido a inserção de TV, em relação ao grupo MMC que não apresentou nenhum episódio (Tabela 4). A timpanosclerose foi observada apenas nos pacientes do grupo TV (16,7%), sendo inexistente nos do grupo MMC. Nenhum paciente apresentou oclusão do TV, perfuração residual da MT, instalação de colesteatoma ou migração medial do TV.

A análise multivariada, envolvendo as variáveis que apresentaram associação estatística ($p<0,05$) com o resultado final de normalização ou não observado na orelha média, revela que a possibilidade da orelha média estar normal é: 4,26 vezes maior nos pacientes do grupo TV em relação aos pacientes do grupo MMC; 8,3 vezes maior nos pacientes com curva timpanométrica tipo C1 ou C2 em relação aos pacientes com curva tipo B de Jerger, no pré-operatório; 16,7 vezes maior nos pacientes com comprometimento que naqueles sem comprometimento tubário pré-operatório (Tabela 5).

DISCUSSÃO

A diferença entre as médias da idade de início das otites ($21,6 \pm 15,2$ meses) e da idade à época do ato operatório ($47,8 \pm 23,2$ meses) foi de 26,2 meses, revelando

um atraso médio de mais de dois anos na realização dos procedimentos cirúrgicos. Não se observou, entretanto, associação entre o atraso no ato cirúrgico e o resultado final na orelha média, nos pacientes estudados ($p=0,374$).

A possibilidade da OME apresentar-se como assintomática ou pouco sintomática, podendo passar despercebida, com diagnóstico tardio em um quarto das crianças, reitera a importância do pediatra na triagem e detecção dessa doença. A presença ou ausência de sintomas, entretanto, não influenciou o resultado final na orelha média ($p=0,311$).

Tabela 1. Comparação entre o resultado final na orelha média, seis meses após o fechamento da membrana timpânica, no grupo de timpanotomia com inserção de tubo de ventilação (TV) e naquele com aplicação de mitomicina C (MMC).

	Normal		Alterado		Total	
	n	%	n	%	n	%
Grupo MMC	13	(52,0)	12	(48,0)	25	(100,0)
Grupo TV	24	(80,0)	6	(20,0)	30	(100,0)
Total	37	(67,3)	18	(32,7)	55	(100,0)

$p=0,028$; OR= 0,271; IC= (0,082 - 0,890).

Tabela 2. Correlação entre o resultado final na orelha média, seis meses após o fechamento da membrana timpânica e a curva timpanométrica pré-operatória, em pacientes com otite média com efusão (n=54).

	Normal		Alterado		Total	
	n	%	n	%	n	%
Curva tipo B	28	(60,9)	18	(39,1)	46	(100,0)
Curva tipo C1 ou C2	7	(87,5)	1	(12,5)	8	(100,0)
Total	35	(64,8)	19	(35,2)	54	(100,0)

$p=0,041$; OR= 0,778; IC= (0,653 - 0,926).

Tabela 3. Correlação entre o resultado final na orelha média, seis meses após o fechamento timpânico e o comprometimento pré-operatório do óstio faríngeo da tuba auditiva, em pacientes com otite média com efusão (n=55).

	Normal		Alterado		Total	
	n	%	n	%	n	%
Sem comprometimento	1	(20,0)	4	(80,0)	5	(100,0)
Com comprometimento	36	(72,0)	14	(28,0)	50	(100,0)
Total	37	(67,3)	18	(32,7)	55	(100,0)

$p=0,035$; OR= 0,097; IC= (0,010 - 0,947).

Tabela 4. Comparação da incidência de otorrêa observadas no grupo tratado com inserção de tubo de ventilação (n=30) com aquele submetido à aplicação tópica de mitomicina C (n=25).

	Presente		Ausente		Total	
	n	%	n	%	n	%
Grupo MMC	0	(0,0)	25	(100,0)	25	(100,0)
Grupo TV	5	(16,7)	25	(83,3)	30	(100,0)
Total	5	(9,1)	50	(90,9)	55	(100,0)

p= 0,041

Tabela 5. Análise de regressão logística entre as variáveis significativas: grupo; comprometimento pré-operatório do óstio faríngeo da tuba auditiva e curva timpanométrica obtida à imitanciometria

	Valor de p	Odds ratio	Intervalo de confiança Limite inferior - superior
Constante	0,017		
Grupo	0,034	0,24	0,06 - 0,90
Curva timpanométrica	0,087	0,12	0,01 - 1,36
Comprometimento tubário	0,056	0,06	0,00 - 1,08

A presença de otalgia sugeriu uma tendência de fator preditor de mau prognóstico no resultado final na orelha média. p= 0,043; OR= 3,413; IC= (1,008 - 11,551), que, entretanto, perdeu sua significância estatística após o ajustamento na análise multivariada, para remoção dos fatores de confusão.

O tamanho das tonsilas palatinas e sua potencial remoção não apresentou associação com o resultado final dos procedimentos cirúrgicos sobre a orelha média, corroborando estudos prévios^{1,2,5,6} que demonstraram que apenas a adenoidectomia reduz a morbidez e modifica a história natural de crianças com OME e que a associação da amigdalectomia não oferece nenhum benefício adicional.

A presença de curvas timpanométricas C1 e C2 associou-se a um fator de bom prognóstico para o resultado final na orelha média (p= 0,041), ao contrário da curva tipo B que representou um fator de mau prognóstico (Tabela 2).

O comprometimento pré-operatório do óstio faríngeo da tuba auditiva ipsilateral pelo tecido adenóide apresentou uma associação com o resultado final na orelha média (Tabela 3). As crianças com comprometimento do óstio tubário tiveram maior chance de normalizar a orelha média, em seis meses de seguimento, quando comparadas às crianças sem prévio comprometimento tubário (p= 0,035). A literatura apresenta uma relação bem estabelecida, em vários estudos^{1,3,4,6}, entre a adenoidectomia com conseqüente remoção do fator de comprometimento tubário e a melhora evolutiva da OME. A presença pré-operatória de

comprometimento do óstio tubário pelo tecido adenóide é sabidamente um fator de mau prognóstico para instalação e manutenção da OME, estando indicada sua remoção. A importância de nosso estudo é que numa inversão do ponto de vista, sem mudança conceitual, os pacientes com OME cujas fibronasolaringoscopies pré-operatórias não revelaram comprometimento tubário apresentaram um fator de mau prognóstico, independentemente dos procedimentos cirúrgicos realizados, incluído nestes a adenoidectomia. Nestes casos, o fator adenóide não era o responsável pela persistência da efusão. Estudos correlacionando pacientes com OME, sem comprometimento tubário pelo tecido adenóide, devem ser realizados para: avaliar a evolução da doença; analisar outros possíveis fatores que interferem na função tubária e a influência destes últimos no prognóstico evolutivo da doença. Em nosso estudo, não foi possível avaliar a associação entre adenoidectomia e o resultado final da OME visto que todos os pacientes foram submetidos à cirurgia.

O tempo de permanência da abertura na MT corresponde ao tempo de aeração da orelha média, propiciando a reversão das alterações metaplásicas do epitélio da cavidade timpânica. Nos 25 pacientes do grupo MMC, o fechamento ocorreu duas (40,0%) ou três semanas (100%) após a timpanotomia. À semelhança do ocorrido em cobaias, onde a associação da aplicação tópica de MMC à timpanotomia induzida por *laser* prolongou significativamente o tempo de abertura de MT^{8,14,24,26}, em nosso estudo, a aplicação tópica de MMC prolongou o tempo de abertura da timpanotomia por um período de até 21 dias. O fechamento das MT no grupo MMC, entretanto, ocorreu muito mais rápido que no grupo TV o que provavelmente influenciou negativamente o resultado final deste grupo em relação àquele grupo (p= 0,028, Tabela 1).

O mecanismo de ação da MMC decorre da inibição da divisão celular, da síntese protéica e do DNA, inibindo a replicação de células epiteliais e, especialmente, dos fibroblastos^{15,24,29}. O tempo de fechamento da porção tensa da MT depende da reparação cicatricial das três camadas: externa ou epitelial, média ou conjuntiva e interna ou mucosa. Como apenas a camada média da MT apresenta fibroblastos, a ação de retardo da proliferação destes pela aplicação tópica da MMC, e conseqüente manutenção da perviedade da timpanotomia, parece ser menos eficaz quando comparado a outros locais anatômicos, onde a formação de colágeno cicatricial é importante, e pode ser extremamente reduzida por esta forma de aplicação.

Nos 30 pacientes do grupo TV, o fechamento ocorreu em 0,0%, 36,7%, 66,7%, 90,0% e 100,0% das MT direitas em até três, seis, nove, 12 e 15 meses, respectivamente, da timpanotomia. O menor tempo decorrido para a extrusão do TV e o fechamento da MT foi de quatro meses, em apenas dois pacientes. O tempo médio de extrusão do TV "Shepard" foi de 8,3 meses, semelhante ao observado por Weigel et al.³⁰, para o mesmo modelo de TV.

A resolução da OME, decorridos seis meses do fechamento da MT, nos pacientes submetidos a timpanotomia com inserção de TV ou aplicação de MMC foi de 80% e 52%, respectivamente, demonstrando uma eficácia significativamente maior no grupo TV quando comparado ao grupo MMC ($p=0,028$, Tabela 1). Desse modo, após um seguimento de seis meses, a chance da orelha média normalizar com a inserção do TV foi significativamente maior que com a aplicação tópica de MMC.

Em nosso estudo, a eficácia em 13 pacientes (52%) do grupo MMC encontra-se próxima dos 60% obtido com a miringotomia térmica¹⁰ e inferior à obtida por Silverstein et al.⁹, que com semelhante tempo de abertura da MT (três semanas) induzida por *laser* observou eficácia de 78%.

Não se observou diferença significativa entre o tempo de fechamento da MT em até duas semanas ou em três semanas no resultado final do grupo MMC ($p= 0,404$) podendo este achado ser explicado pela mínima diferença entre estes dois períodos de fechamento.

Estudos prévios relataram que a concentração^{8,26}, o tempo de exposição⁸ ou a reaplicação seriada⁸ de MMC não influenciaram significativamente o período de manutenção da abertura da timpanotomia, em cobaias. Artigo recentemente publicado²⁹, após a conclusão de nosso estudo, entretanto, corroborou nossa opinião da necessidade de novas pesquisas, uma vez que maiores concentrações, maior tempo e maior frequência de aplicação tópica da MMC, em humanos, poderão prolongar o retardo da cicatrização da MT, propiciando melhor eficácia na resolução da OME.

Os pacientes do grupo TV, foram agrupados pelo tempo decorrido entre sua inserção, extrusão espontânea e fechamento da MT em três subgrupos: de 0 a 6 meses, de 7 meses a 9 meses e acima de 9 meses, com base no tempo médio de permanência de oito meses do TV^{11,30} e na média de 8,3 meses obtida em nosso estudo, expressando assim o tempo de eliminação precoce, o habitual e o tardio dos TV. Não houve associação entre o resultado final na orelha média e o tempo de fechamento da MT no grupo TV ($p= 0,166$).

Dentre as complicações agudas decorrentes dos procedimentos cirúrgicos sobre a orelha média, apenas a otorrêa foi observada em 13,3% dos pacientes do grupo TV sendo que no grupo MMC nenhum paciente apresentou qualquer episódio ($p= 0,041$, Tabela 5) A maior incidência de otorrêa no grupo TV pode ser explicada pela discrepância entre o tempo de manutenção da abertura quando comparado ao grupo MMC, propiciando maior risco de contaminação da orelha média. Todos os episódios de otorrêa foram tardios, entre dois meses e oito meses da inserção do TV e relacionados com a entrada de água no canal auditivo externo ou a IVAS. A incidência de otorrêa ficou abaixo da descrita na literatura que varia entre 21% e 50%, com trabalho relatando 26,3%¹² em nosso meio.

Não foi observada nenhuma oclusão nos 30 pacientes do grupo TV contrariando os achados de oclusão em 11% dos pacientes³⁰, com o mesmo modelo de TV.

Não foi observada nenhuma perfuração residual da MT nos pacientes de ambos os grupos em concordância com trabalho de Weigel et al.³⁰. A presença de calcificação da camada média da MT foi observada em 16,7% das MT apenas no grupo TV, sugerindo ser decorrente do trauma local pela presença do dreno. Nenhum paciente apresentou instalação de colesteatoma, nem migração medial do TV.

A escolha prévia do TV modelo "Shepard" baseou-se nos relatos da literatura que identificaram este modelo como eficaz na resolução da OME, apresentando baixa incidência de complicações, com extrusão espontânea na grande maioria dos pacientes, estando seu uso indicado na população pediátrica habitual^{11,30}, como a de nosso estudo.

A menor eficácia do grupo MMC não descarta seu uso futuro uma vez que apresenta vantagens, como: menor incidência de complicações ou seqüelas; menor período de restrição a banhos de imersão, de grande importância social em países tropicais; possibilidade de elevada eficácia em pacientes que requerem timpanotomias de curta duração, como nos barotraumatismos e nos candidatos a terapia hiperbárica com disfunção tubária.

A análise multivariada iniciou-se com as quatro variáveis que apresentaram associação significativa ($p<0,05$) com o resultado final alterado na orelha média: o grupo MMC; a presença de otalgia pré-operatória; a ausência de comprometimento pré-operatório do óstio faríngeo da tuba auditiva e a curva timpanométrica tipo "B" pré-operatória. A análise utilizou o modelo de regressão logística quando a presença de otalgia pré-operatória perdeu sua significância. As demais variáveis – o grupo; o comprometimento pré-operatório do óstio faríngeo da tuba auditiva e a curva timpanométrica – foram importantes na explicação do resultado final, permitindo avaliar que após seis meses do fechamento da timpanotomia: 1) a possibilidade da orelha média estar normal é 4,26 vezes maior nos pacientes do grupo TV em relação aos pacientes do grupo MMC; 2) a possibilidade da orelha média estar normal é 8,3 vezes maior nos pacientes com curva timpanométrica tipo C1 ou C2 em relação aos pacientes com curva tipo B de Jerger no pré-operatório; 3) a possibilidade da orelha média estar normal é 16,7 vezes maior nos pacientes com comprometimento que naqueles sem comprometimento tubário pré-operatório (Tabela 5).

CONCLUSÃO

O tratamento da otite média com efusão com timpanotomia, aspiração da efusão e aplicação tópica de mitomicina C apresentou eficácia significativamente menor do que o observado no grupo tubo de ventilação.

A curva timpanométrica tipo "B" e a ausência de comprometimento do óstio faríngeo da tuba auditiva pelo tecido adenóide no pré-operatório representaram fatores de mau prognóstico em relação ao resultado final observado na orelha média, após seis meses de seguimento.

A aplicação tópica de mitomicina C proporcionou a manutenção da abertura da membrana timpânica por um período que variou de duas a três semanas.

A recidiva de efusão, seis meses após o fechamento da membrana timpânica, ocorreu em 20% e 48%, respectivamente, nos grupos tubo de ventilação e mitomicina C. Nenhum do grupo mitomicina C apresentou complicações, enquanto que no grupo tubo de ventilação, a otorréia e a timpanosclerose foram observadas em 13,3% e 16,7%, respectivamente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Handler SD. Current indications for tympanostomy tubes. *Am J Otolaryngol* 1994; 15:103-108.
2. Bluestone CD, Klein JO. Clinical practice guidelines on otitis media with effusion in young children: strengs and weakness. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 112:507-11.
3. Mills R. The management of childhood otitis media with effusion. *J R Soc Med* 1996; 89:132-134.
4. Gates GA. Adenoidectomy for otitis media with effusion. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 1994; 103:54-58.
5. Gates GA, Avery CA, Cooper JC, Prihoda TJ. Chronic secretory otitis media: effect of surgical management. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1992; 101:866-69.
6. Maw AR, Bawden R. The long term outcome of secretory otitis media in children and the effects of surgical treatment: a ten year study. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 1994; 48(4):317-24.
7. Goode RL. CO2 laser myringotomy. *Laryngoscope* 1982; 92:420-23.
8. Estrem AS, Batra TJ. Preventing myringotomy clorurte with topical mitomycin C in rats. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 120(6):794-98.
9. Silverstein H, Kuhn J, Choo D, Krespi YP, Rosenberg SI, Rowan PT. Laser-assisted tympanostomy. *Laryngoscope* 1996; 106(9):1067-74.
10. Kent SE. Thermal myringotomy versus grommets in the management of secretory otitis media. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1989; 17:31-5.
11. Isaacson G, Rosenfeld RM. Care of the child with tympanostomy tubes. *Pediatr Clin North Am* 1996; 43(6):1183-193.
12. Souza NJA, Mangabeira Albernaz PL, Fukuda Y. Otiite média secretora: análise de 232 casos operados. *Acta AWHO* 2000; 19(3):116-24.
13. Yazawa Y, Suzuki M, Kitano H, Kitajima, K. Intraoperative mitomycin C in endolymphatic sac surgery for Meniere's disease: a pilot study. *J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1999; 61(4):188-94.
14. Estrem SA, Baker TJ. Preapplication of mitomycin C for enhanced patency of myringotomy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 122(3):346-48.
15. Rahbar R, Valdez TA, Shapshay SM. Preliminary results of intraoperative mitomycin-C in the treatment and prevention of glottic and subglottic stenosis. *J Voice* 2000; 14(2):282-86.
16. Iliev ME, Van Der Zypen E, Frankhauser F, England C. Transconjunctival application of mitomycin C in combination with laser sclerostomy ab interno: a long-term morphological study of the postoperative healing process. *Exp Eye Res* 1997; 64(6):1013-26.
17. Ayyala RS, Pieroth L, Vinals AF, Goldstein MH, Schuman JS, Netland PA, Dreyer EB, Cooper ML, Mattox C, Frangie JP, Wu HK, Zurakowski D. Comparison of mitomycin C trabeculectomy, glaucoma drainage device implantation, and laser neodymium: YAG cyclophotocoagulation in the management of intractable glaucoma after penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* 1998; 105(8):1550-56.
18. Ingrams DR, Volk MS, Biesman BS, Pankratov MM, Shapshay SM. Sinus surgery: does Mitomycin C reduce stenosis? *Laryngoscope* 1998; 108:883-86.
19. Ward RF, April MM. Mitomycin-C in the treatment of tracheal cicatrix after tracheal reconstruction. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1998; 44(3):221-26.
20. Zilelioglu G, Ugurbas SH, Anadolu Y, Akiner M, Akturk T. Adjunctive use of mitomycin C on endoscopic lacrimal surgery. *Br J Ophthalmol* 1998; 82(1):63-66.
21. Spector JE, Werkhaven JA, Spector NC, Huang S, Page RN, Baranowski B, Luther M, McGehee B, Reinisch, L. Preservation of function and histologic appearance in the injured glottis with topical mitomycin-C. *Laryngoscope* 1999; 109(7):1125-129.
22. Coppit G, Perkins J, Munaretto J, Nielsen R, McKinney L, Ulnick K. The effects of mitomycin-C and stenting on airway wound healing after laryngotracheal reconstruction in a pig model. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2000; 53(2):125-35.
23. Eliashar R, Eliachar I, Esclamado R, Gramlich T, Strome M. Can topical mitomycin prevent laryngotracheal stenosis? *Laryngoscope* 1999; 109 (10):1594-600.
24. Estrem SA, Vanleeuxen RN. Use of mitomycin C for maintaining myringotomy patency. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 122(1):8-10.
25. Liao SL, Kao SC, Tseng JH, Chen MS, Hou PK. Results of intraoperative mitomycin C application in dacryocystorhinostomy. *Br J Ophthalmol* 2000; 84(8):903-6.
26. Yucel OT. Topical use of mitomycin C in laser myringotomy: an experimental study in rats. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2000; 54(2/3):93-6.
27. O'Reilly RC, Goldman SA, Widner SA, Cass SP. Creating a stable tympanic membrane perforation using mitomycin C. *Otolaryngol. Head Neck Surg* 2001; 124(1):40-45.
28. Jassir D, Buchman CA, Gomez-Marin O. Safety and efficacy of topical mitomycin in myringotomy patency. *Otolaryngol. Head Neck Surg* 2001; 124(4):368-73.
29. Jang, HJ, Song CS, Pak, SC. Effect of exposure to mitomycin C on cultured tympanic membrane fibroblasts. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2003; 67:173-76.
30. Weigel MT, Parker, MY, Goldsmith MM, Postma DS, Pillsbury, HC. A prospective randomized study of four commonly used tympanostomy tubes. *Laryngoscope* 1989; 99:252-56.