

Aplicações da mitomicina-c em rinologia - Caso clínico e revisão da literatura

Clinical application of mitomycin-c in rhinology - Clinical case and literature revision

Alves S. • Ferraria L. • Caixa M. • Santos M. • Antunes L.

RESUMO

Objectivos: Rever a bibliografia no que concerne às aplicações da Mitomicina-C na área da Rinologia,

Métodos: Pesquisa no motor de busca PubMed. Apresenta-se, sumariamente um caso clínico do serviço de ORL-CCF do Hospital Garcia de Orta em que a Mitomicina-C foi utilizada como adjuvante na correcção cirúrgica de uma atresia choanal unilateral.

Resultados: A mitomicina-C é um agente antiproliferativo que inibe o crescimento e proliferação fibroblástica. O sucesso do seu uso na prevenção da formação de tecido de granulação e cicatricial em cirurgia oftálmica estimulou a sua utilização nos vários domínios da Otorrinolaringologia.

Conclusões: No âmbito da Rinologia, a Mitomicina-C parece ter provas dadas de benefício aquando da sua aplicação nas dacriocistorrinostomias endoscópicas e de promissora na prevenção de sinéquias após cirurgia endoscópica naso-sinusal com o intuito de alargar os ostia naturais. A nível da correcção cirúrgica das atresias choanais falta reunir evidência científica que suporte o seu uso de rotina.

Palavras-chave: Mitomicina-C, rinologia, atresia choanal, cirurgia endoscópica naso-sinusal

ABSTRACT

Objectives: Review medical literature with regard to the application of mitomycin-C in the area of Rhinology

Methods: Search in PubMed. We present, briefly, a clinical case occurred at ENT-HNS Service, Hospital Garcia de Orta in which the Mitomycin-C was used as an adjunct to surgical correction of unilateral choanal atresia.

Results: Mitomycin-C is an anti-proliferative agent which inhibits growth and fibroblast proliferation. The success of its use in the prevention of granulation tissue and scar formation in ophthalmic surgery stimulated its employ in the various fields of Otorhinolaryngology.

Conclusions: In the context of Rhinology, Mitomycin-C seems to have proven benefit when implemented in endoscopic dacryocystorhinostomy and to be promising in the prevention of adhesions after functional endoscopic sinus surgery with the aim of extending the natural ostia. At the level of surgical correction of choanal atresia there is lack of scientific evidence to support its routine use.

Keywords: Mitomycin-C, rhinology, choanal atresia, functional endoscopic sinus surgery

INTRODUÇÃO

Inicialmente isolada pelas suas propriedades antibacterianas, a partir de uma estirpe de *Actinomyces*, o *Streptomyces caespitosus*, a Mitomicina-C tem sido utilizada como agente quimioterapêutico pela sua capacidade de fazer cross-link do ácido desoxirribonucleico e inibir a mitose celular.

Como adjuvante anti-tumoral, é utilizada no tratamento de várias neoplasias incluindo, recidiva de carcinoma da mama ou do cólon, recidiva de sarcoma de tecidos moles ou osteogénico, mesotelioma maligno, carcinomas gástrico, pancreático, hepático, pulmonar, uterino ou cervical. Contudo, com intenção curativa, a mitomicina-C é apenas aplicada no tratamento de carcinoma pavimento celular anal e, intravesicalmente, no carcinoma superficial da bexiga¹.

Pela capacidade antiproliferativa que tem também demonstrado, inibindo o crescimento e proliferação fibroblástica, a Mitomicina-C tem visto o seu uso alargado a outras áreas médicas, tendo em vista o seu potencial de intervenção durante a fase de cicatrização. Após o êxito do uso da Mitomicina-C na prevenção da formação de tecido de granulação e cicatricial em cirurgia oftálmica (glaucoma,

Sílvia Alves

Interna do Internato Complementar de ORL do Hospital Garcia de Orta

Lília Ferraria

Interna do Internato Complementar de ORL do Hospital Garcia de Orta

Mónica Caixa

Interna do Internato Complementar de ORL do Hospital Garcia de Orta

Mário Santos

Assistente Hospitalar Graduado do Serviço de ORL do Hospital Garcia de Orta

Luís Antunes

Chefe de Serviço de ORL do Hospital Garcia de Orta
Director do Serviço de ORL do Hospital Garcia de Orta

Correspondência:

Sílvia Sofia Fidalgo Alves
Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital Garcia de Orta
Av. Torrado da Silva
285-267 Almada
T. 21 272 72 95
ssfidalgo@gmail.com

Trabalho proposto e aceite para comunicação livre no 61º Congresso Nacional da Sociedade Portuguesa de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial

Artigo recebido a 20 de Abril de 2015. Aceite para publicação a 05 de Fevereiro de 2016.

pterígio, estrabismo e obstrução do canal lacrimo-nasal)² assistiu-se a um entusiasmo na sua utilização nos vários domínios da Otorrinolaringologia (ORL). Em Rinologia, tem sido publicados estudos descrevendo a sua aplicação em casos de cirurgia naso-sinusal (CENS), alguns menos conclusivos na determinação da utilidade da Mitomicina-C neste âmbito.

CASO CLÍNICO

Doente do sexo feminino, 48 anos, com antecedentes de hipertensão arterial, medicada e controlada, seguida em consulta de cardiologia por cansaço fácil, referenciada à consulta externa de ORL por sensação de obstrução nasal persistente, particularmente à direita.

A endoscopia nasal era compatível com uma oclusão completa da fossa nasal direita a nível choanal. A tomografia computadorizada dos seios peri-nasais (TC-SPN) solicitada corroborava a avaliação clínica mostrando uma atresia choanal mista (com componente mucoso e ósseo) direita, associada a um desvio dextroconvexo do septo nasal, sem outras alterações de relevo.

No início de 2015 a doente foi submetida, sem intercorrências a septoplastia com remoção da porção posterior do vómer e permeabilização da choana direita com auxílio de osteótomos; foi aplicada mitomicina-C por via de cotonóide embebido em 1 ml de fármaco a 0,5 mg/ml por 5 min sobre a área a manter permeável. A cirurgia resolveu a sintomatologia da doente. Ao final de um mês de pós-operatório mantinha boa patência do orifício choanal, contudo, posteriormente, foi necessário calibrá-lo através da colocação de stents sucessivos (tubos endotraqueais nº 4->5->6)

MATERIAL E MÉTODOS

Foi efectuada uma pesquisa no motor de busca PubMed com a conjugação da palavra-chave “Mitomycin C” associada a “Choanal atresia”, “Functional endoscopic sinus surgery”, “Dacryocystorhinostomy”, “Frontal sinus recess stenosis”, entre outras. Pesquisa realizada em língua inglesa, sem datas limite.

Os títulos e/ou resumos que surgiram através desta metodologia foram analisados e, quando pareceram relevantes e actuais (posteriores a 2000), os artigos integrais correspondentes foram avaliados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A mitomicina-C é um antibiótico, com propriedades alquilantes. Além da actividade antineoplásica, tem sido utilizada com sucesso em diversas áreas médicas pela possibilidade de controlo que apresenta na formação de tecido cicatricial. A sua capacidade em suprimir a fibrose e vascularização tanto in vitro como in vivo decorre da interferência no ciclo de vida dos fibroblastos, inibindo a sua proliferação e estimulando a apoptose destas células.

Existem várias publicações descrevendo a aplicação bem sucedida da mitomicina-C na especialidade da ORL, nomeadamente, na área da laringologia (na correcção cirúrgica

de webs laringeas^{3,4}, estenoses glóticas e subglóticas^{5,6} ou estenoses traqueais⁷) e na área da otologia (como adjuvante na patência da miringotomia^{8,9}, na cirurgia do saco endolinfático na doença de Meniere¹⁰, na correcção da atresia fibrosa do canal auditivo externo¹⁰, na cirurgia plástica de quelóides do pavilhão auricular¹¹).

No âmbito da Rinologia, o uso da mitomicina-C tem surgido associado à prática de CENS, tão utilizada para solucionar patologia crónica naso-sinusal.

Existem várias razões para o insucesso da CENS, como uma anomalia do sistema de transporte muco-ciliar, doença persistente ou obstrução do complexo osteomeatal. A última razão assume maior importância e pode ser resultado da formação de sinéquias e da estenose dos ostia e recessos. Segundo Musy e Kountakis, o achado mais frequente em CENS de revisão foi a obstrução do complexo osteomeatal e, mais especificamente, uma antróstomia média estenosada em 39% dos casos². Ramadan encontrou em CENS de revisão 56% de aderências, 27% de estenose do ostium maxilar e 25% de estenose do recesso nasofrontal¹². Mesmo através da aplicação de técnicas diversas (ex. suturas para medialização do corneto médio) ou da interposição de dispositivos (ex. Floseal®, Spongostan®) admite-se a formação de sinéquias na ordem dos 11-35%¹².

Estudos em fibroblastos de cultura demonstraram um efeito antiproliferativo em concentrações de 0,04 mg/dL e um efeito citocida para concentrações superiores a 1 mg/ml¹³. Segundo Khaw et al., em fibroblastos cultivados, uma única aplicação tópica de 5 minutos tem um efeito significativo na proliferação celular que perdura até 36 dias¹². Acredita-se que seja esse atraso na fibrose que permite que a reepitelização ocorra antes da formação do tecido cicatricial, aumentando a taxa de sucesso da CENS.

Em vários relatos, a utilização de mitomicina-C levou ao desenvolvimento de menos aderências, sendo estas significativamente menos severas face ao lado-controlo^{2,14}, ainda assim, estes resultados não se correlacionaram com os sintomas de sinusite. Pelo contrário, vários autores sugerem que o grau de patência da antróstomia, tem correlação directa com os sintomas dos doentes².

Porque está demonstrada a dose-dependência da mitomicina-C na actividade sobre os fibroblastos, a eficácia clínica estará certamente associada à concentração usada, duração e número de aplicações. Transpondo as metodologias mais usuais utilizadas em cirurgia oftalmológica, a maioria dos estudos em ORL emprega topicamente em concentrações entre os 0,2 mg/ml e os 0,8 mg/ml, na maioria 0,5 mg/ml, em regra 1 ml, por cerca de 3-5 minutos de aplicação, através de cotonóides neuro-cirúrgicos. Apesar da cicatrização da ferida cirúrgica no pós-operatório de CENS poder ser longa, entre as primeiras 6-8 semanas até 3 meses decorre o período mais importante. Segundo alguns autores, até 70% dos fibroblastos podem sobreviver após 5 minutos de aplicação de mitomicina-C na concentração de 0,4 mg/ml, retomando crescimento em 2 ou 3 dias². Com base nesses factos, Konstantinidis e Tsakiropoulou advogam a aplicação

múltipla (intra- e pós-operatória) de mitomicina-C²,¹⁵. Com a mesma lógica, foi também testado o uso de mitomicina-C em concentração dupla/ou superior da mais convencional, com bons resultados¹². Porque o próprio método de aplicação da mitomicina-C pode condicionar a eficácia, no caso particular da abordagem endoscópica do ostium frontal foi demonstrado num estudo o efeito superior de um tampão de ouvido embebido em mitomicina-C e introduzido no recesso quando comparado com um vulgar cotonóide administrado apenas sobre o ostium¹⁵.

Já com mais anos de utilização no campo das dacriocistorinostomias (DCR) externas pela oftalmologia, a mitomicina aplicada às DCR endoscópicas tem, com evidência crescente, trazido um acréscimo na taxa de sucesso, na prevenção da estenose da osteotomia por tecido de granulação^{16,17}.

A correcção das atresias chonais é uma área que tem assistido a múltiplas técnicas e adjuvantes destas. Recentemente, para ultrapassar a principal complicação pós-operatória, a reestenose (que ronda os 9-36%)¹⁸, também tem sido avaliada a utilidade da mitomicina-C e, ainda que os resultados cirúrgicos tendencialmente melhorem, ainda são inconsistentes¹⁸⁻²².

Em termos monetários, a mitomicina-C é viável, com um custo por aplicação a rondar os 25 euros; todavia, na prática clínica, outros factores se impõem: a sua utilização na cirurgia CENS é feita fora das indicações terapêuticas ("off label") e, portanto, deve ser discutida previamente com os doentes; além disso, do referido anteriormente, subsistem dúvidas em torno da sua aplicação - melhor oportunidade (durante a cirurgia ou após, durante a cicatrização), quantidade que efectivamente penetra no tecido com a aplicação tópica por cotonóide, entre outras. No que concerne à segurança, apesar de existirem relatos de toxicidade local em oftalmologia (relacionados, com a aplicação de gotas oculares por vários dias consecutivos) e de complicações na via aérea em casos de cirurgia por estenose desta (por acumulação de detritos fibrinosos, aquando da utilização do fármaco em concentração alta, cerca de 10 mg/ml)¹⁵, não existem relatos de complicações associadas ao seu uso em CENS, nas metodologias ditas convencionais.

A investigação da utilização da mitomicina-C na área da Rinologia está ainda em fase embrionária, sendo a maioria dos estudos com nível de evidência B e C e grau de recomendação II e, porque neste contexto o manejo da mitomicina pode envolver tantas variáveis é ainda incerta a vantagem real da sua utilização.

CONCLUSÃO

A mitomicina-C é de fácil aquisição, economicamente suportável e de manuseio simples. A sua aplicação tópica tem demonstrado em vários estudos ser segura e sem efeitos secundários mas continuam a ser necessários mais ensaios clínicos randomizados e controlados, com maiores períodos de acompanhamento para o corroborar, nomeadamente no campo da Rinologia.

Protecção de pessoas e animais

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Confidencialidade dos dados

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

Conflito de interesses

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Referências bibliográficas:

1. Agrawal N, Morrison GA. Laryngeal Cancer after topical mitomycin A application. *The Journal of Laryngology and Otology*. 2006. 120; 1075-76
2. Konstantinidis I, Tsakiropoulou E, Vital I, Triaridis S et al. Intra- and postoperative application of Mitomycin C in the middle meatus reduces adhesions and antrostomy stenosis after FESS. *Rhinology*. 2008. Jun;46(2):107-11
3. Unal M. The successful management of congenital laryngeal web with endoscopic lysis and topical mitomycin-C. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2004. Fev;68(2):231-5
4. Roh JL. Application of mitomycin C after endoscopic lysis of congenital laryngeal web combined with epiglottic hypoplasia in the middle-aged man. *Acta Otolaryngologica*. 2006. 126(4):438-41
5. Roh JL, Yoo YH. Prevention of anterior glottis stenosis after bilateral vocal fold stripping with mitomycin C. *Archives of Otolaryngology and Head and Neck Surgery*. 2005. Aug;131(8):690-5
6. Roh JL, Yoon YH. Prevention of anterior glottis stenosis after transoral microresection of glottic lesions involving the anterior commissure with mitomycin C. *Laryngoscope*. 2005. Jun;115(6):1055-9
7. Smith ME, Elstad M. Mitomycin C and the endoscopic treatment of laryngotracheal stenosis: are two applications better than one?. *Laryngoscope*. 2009. Fev;119(2):272-83
8. Hesham A, Hussien A, Hussein A. Topical mitomycin C application before myringotomy and ventilation tube insertion: does it affect the final outcome? *Ear Nose and Throat Journal*. 2012. Aug;91(8):E1-4
9. Yocel OT. Topical use of mitomycin C in laser myringotomy: an experimental study in rats. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2000. Aug 31;54(2-3):93-6
10. Batellino S, Hueva-Boltezar I, Zargi M. Intraoperative use of mitomycin C in fibrous atresia of the external auditory canal. *Ear Nose and Throat Journal*. 2005. Dec;84(12):776-9
11. Gupta M, Narang t. Role of mitomycin C in reducing keloid recurrence: patient series and literature review. *Journal of Laryngology and Otology*. 2011. Mar;125(3):297-300
12. Singh T, Lade H, Natesh V. Role of Mitomycin-C in prevention of post operative adhesions after endoscopic sinus surgery – a prospective study. *Indian Journal of Otolaryngology and Head and Neck Surgery*. 2011. Jul;63(3):249-54
13. Cincik H, Gungor A, Cakmak A, Omerogou A et al. The effects of mitomycin C and 5-fluorouracil/triactinolone on fibrosis/scar tissue formation secondary to subglottic trauma (experimental study). *American Journal of Otolaryngology*. 2005. Jan-Feb;26(1):45-50
14. Gupta M, Motwani G. Role of mitomycin C in reducing adhesion formation following endoscopic sinus surgery. *The Journal of Laryngology and Otology*. 2006. Nov;120(11):921-3
15. Kostantinidis I, Chatziavramidis A, Constantinidis J. A novel technique for mitomycin-c application in frontal sinus surgery. *Rhinology*. 2014. Sep;52(3):276-80
16. Mudhol RR, Zingade ND, Mudhol RS, Harugop AS et al. Prospective

randomized Comparison of Mitomycin C application in endoscopic and external dacryocystorhinostomy. *Indian Journal of Otolaryngology and Head and Neck Surgery*. 2013. Aug;65(Suppl2):255-9

17.Ghosh S, Roychoudhury A, Roychaudhuri BK. *Indian Journal of Otolaryngology and Head and Neck Surgery*. 2006. Oct;58(4):368-9

18.Bozkurt MK, Keles B, Azimov A, Ozturk et al. The use of adjunctive topical mitomycin in endoscopic congenital choanal atresia repair.

19.Carter JM, Lawlor C, Guarisco JL. The efficacy of mitomycin and stenting in choanal atresia repair: a 20 year experience. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2014. Fev;78(2):307-11

20.Aksoy F, Demirhan H, Yildirim YS, Ozturan O. Bilateral choanal atresia in an adult – management with mitomycin C and without stent: a case report. *Cases Joournal*. 2009;2:9307

21.Rombaix P, de Touef C, Hamoir M, Eloy P et al. Transnasal repair of unilateral choanal atresia. *Rhinology*. 2003. Mar;41(1):31-6

22.Ramsden JD, Campisi P, Forte V. Choanal atresia and choanal stenosis. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 2009. A;42(2):339-52