

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 08/06/2019.



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

Thereza Lemos de Oliveira Queiroga

**Mitomicina C tópica no tratamento conservador das
estenoses laringotraqueais:
revisão sistemática e metanálise proporcional**

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

Orientadora: Profa. Adjunta Dra. Daniele Cristina Cataneo
Coorientadora: Profa. Adjunta Dra. Regina Helena Garcia Martins

**Botucatu
2017**

Thereza Lemos de Oliveira Queiroga

**Mitomicina C tópica no tratamento conservador das
estenoses laringotraqueais:
Revisão sistemática e metanálise proporcional**

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

Orientadora: Profa. Adjunta Dra. Daniele Cristina Cataneo
Coorientadora: Profa. Adjunta Dra. Regina Helena Garcia Martins

Botucatu
2017

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Queiroga, Thereza Lemos de Oliveira.

Mitomicina C tópica no tratamento conservador das estenoses laringotraqueais: revisão sistemática e metanálise proporcional / Thereza Lemos de Oliveira Queiroga. - Botucatu, 2017

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu
Orientador: Daniele Cristina Cataneo
Coorientador: Regina Helena Garcia Martins
Capes: 40102025

1. Mitomicina C. 2. Traquéia - Estenose - Tratamento. 3. Laringe - Estenose - Tratamento. 4. Revisão. 5. Metanálise.

Palavras-chave: Mitomicina C; dilatação; estenose laringotraqueal; revisão sistemática; tratamento conservador.

À minha família, pela dedicação e amor.
Pessoas mais importantes da minha vida,
minha maior riqueza e a base de tudo.

AGRADECIMENTOS

A **Deus**.

À minha orientadora, professora Livre Docente **Daniele Cristina Cataneo**.

À minha coorientadora, professora Livre Docente **Regina Helena Garcia Martins**.

Ao professor Titular **Antonio José Maria Cataneo**.

À bibliotecária **Marluci Betini**.

Aos **professores** do departamento de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço.

Aos meus **amigos**.

À minha **família**.

Aos **residentes** contemporâneos a mim neste serviço.

Aos **funcionários da enfermagem e do ambulatório**.

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

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

*“Por vezes sentimos que aquilo que fazemos
não é senão uma gota de água no mar. Mas o
mar seria menor se lhe faltasse uma gota”.*

Madre Teresa de Calcuta

RESUMO

Queiroga TLO. Mitomicina C no tratamento conservador das estenoses laringotraqueais: revisão sistemática e metanálise proporcional [dissertação]. Botucatu, SP: Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista; 2017.

Introdução: a mitomicina C (MMC) é um antibiótico natural utilizado inicialmente como um agente anti neoplásico. Nas vias aéreas sua aplicação promove a inibição da proliferação de fibroblastos em áreas cicatriciais. **Objetivo:** avaliar a efetividade e segurança da MMC tópica no tratamento conservador das estenoses laringotraqueais. **Método:** revisão sistemática de estudos experimentais ou observacionais que tenham avaliado as intervenções conservadoras no tratamento das estenoses laringotraqueais com o uso da MMC tópica. Foram pesquisadas as bases de dados LILACS, Pubmed, Embase, Cochrane e Web of Science. Os desfechos avaliados foram: resolução completa ou parcial, caracterizada por tempo livre de sintomas maior ou igual um ano; número de procedimentos necessários com ou sem aplicações de MMC (um ou mais); e complicações decorrentes do procedimento. **Resultados:** foram selecionados 14 estudos, um prospectivo randomizado, um caso-controle e doze series de casos, envolvendo 365 pacientes. Em 10 estudos a intervenção sempre contou com a utilização de MMC e em quatro foram analisados dois grupos um com MMC, e outro sem. Com o uso da MMC a resolução avaliada em 11 estudos, foi de 69% (IC a 95% 61% a 77%, $I^2= 22,5\%$). Sem MMC a resolução avaliada em somente três estudos, foi de 43% (IC a 95% 17% a 70%, $I^2= 59,3\%$). Foi realizado um único procedimento em 55% dos pacientes (IC 95% 44 a 66%, $I^2= 52,3\%$), e em 45% dos pacientes foi realizado mais de um procedimento (IC 95% 34 a 56%, $I^2= 52,3\%$). As complicações foram relatadas em somente oito estudos e estas não foram específicas do procedimento, mas sim também relacionadas à doença, como a necessidade de traqueostomia e infecção fúngica. As complicações decorrentes da intervenção também não são específicas devido ao uso da MMC, mas da própria dilatação da via aérea, como enfisema subcutâneo, disfonia, laceração ou paralisia de prega vocal e obstrução aguda da luz. A metanálise revelou 7% de complicações (IC 95% 2 a 16%, $I^2= 77\%$). **Conclusões:** há evidência de moderada qualidade de que a MMC é efetiva no tratamento das estenoses laringotraqueais, mas apesar da probabilidade de resolução ser alta nos casos onde a MMC é aplicada, não podemos afirmar que é mais efetiva do que nos casos onde não foi utilizada a MMC devido a pobreza de estudos comparando as intervenções com e sem MMC.

Palavras-chave: estenose laringotraqueal; mitomicina C; revisão sistemática; dilatação; tratamento conservador.

ABSTRACT

Queiroga TLO. Mitomycin C in the conservative treatment of laryngotracheal stenosis: systematic review and proportion meta-analysis [thesis]. Botucatu, SP: Faculty of Medicine of Botucatu, Universidade Estadual Paulista; 2017.

Introduction: mitomycin C (MMC) is a natural antibiotic used initially as an anti-neoplastic agent. In the airways has been used in inhibiting the proliferation of fibroblasts.

Objective: to evaluate the effectiveness and safety of topical MMC in the conservative treatment of laryngotracheal stenosis. **Method:** systematic review of experimental or observational studies that have evaluated conservative interventions in the treatment of laryngotracheal stenosis with the use of topical MMC. The databases Lilacs, Pubmed, Embase, Cochrane and Web of Science were searched. The outcomes were: resolution, characterized by symptom-free time \geq one year; number of procedures with or without MMC applications (one or more); and complications resulting from the procedure. **Results:** we selected 14 studies, one prospective randomized, one case-control and twelve case series, involving 365 patients. In 10 studies the intervention was always done with the use of MMC, and in four were analyzed two groups one with MMC, and another without. With the use of MMC, the resolution evaluated in 11 studies was 69% (95% CI 61% to 77%, $I^2=22.5\%$). Without MMC, the resolution evaluated in only three studies was 43% (95% CI 17% to 70%, $I^2=59.3\%$). A single procedure was performed in 55% of the patients (IC 95% 44-66%, $I^2=52.3\%$), and in 45% of the patients more than one procedure was performed (IC 95% 34 to 56%, $I^2=52.3\%$). Complications were reported in only eight studies, and these were not specific to the procedure, but also related to the disease, such as the need for tracheostomy and fungal infection. The complications resulting from the intervention are also not specific due to the use of MMC, but of airway dilation itself, such as subcutaneous emphysema, dysphonia, laceration or vocal fold paralysis and acute airway obstruction. The meta-analysis revealed 7% of complications (95% CI 2 to 16%, $I^2=77\%$). **Conclusions:** there is moderate evidence that MMC is effective in the treatment of laryngotracheal stenosis, but despite the probability of resolution being high in cases where MMC is applied, we can't say that it is more effective than in cases where it was not applied due to the poverty of studies comparing interventions with and without MMC.

Keywords: laryngotracheal stenosis; mitomycin C; systematic review; dilatation; conservative treatment.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- FIGURAS

Figura 1 -	Estenose traqueal	13
Figura 2 -	Estenose subglótica.....	13
Figura 3 -	Fluxograma da seleção dos artigos incluídos.....	27
Figura 4 -	Análise do tempo livre de sintomas após o uso de MMC	34
Figura 5 -	Análise do tempo livre de sintomas sem o uso de MMC	35
Figura 6 -	Interpretação da metanálise para o desfecho resolução	35
Figura 7 -	Análise do efeito de um único procedimento	36
Figura 8 -	Análise do efeito de mais de um procedimento	37
Figura 9 -	Interpretação da metanálise para o número de procedimentos	37
Figura 10 -	Análise das complicações	38

- QUADRO

Quadro 1 -	Características dos estudos incluídos.....	31-33
-------------------	--	--------------

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CO₂	dióxido de carbono (tipo de laser)
CONEP	Comitê Nacional de Ética em Pesquisa
DCC	Daniele Cristina Cataneo
df	<i>degree of freedom</i> - grau de liberdade
I²	Índice de Heterogeneidade
IC	Intervalo de Confiança
MEPAREM	Mestrado Profissional associado à Residência Médica
MMC	mitomicina C
Q	Qui-quadrado
RA	resistência de vias aéreas
RHGM	Regina Helena Garcia Martins
TLOQ	Thereza Lemos de Oliveira Queiroga

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	OBJETIVO	19
3	MÉTODO	21
3.1	Análise ética	22
3.2	Critérios empregados para inclusão dos estudos para a revisão	22
3.3	Local do estudo	23
3.4	Métodos para identificação dos estudos	23
3.4.1	Base de dados eletrônicas	23
3.4.2	Definição dos descritores.....	23
3.4.3	Definição das estratégias de busca	24
3.4.4	Seleção dos estudos	24
3.5	Extração e gerenciamento de dados	24
3.6	Avaliação do risco de viés nos estudos incluídos	24
3.7	Quantificação do efeito da intervenção	25
4	RESULTADOS	26
4.1	Descrição dos estudos	27
4.1.1	Resultado das buscas sistematizadas da literatura	27
4.1.2	Estudos incluídos	28
4.2	Características dos estudos	28
4.2.1	Gênero e idade	28
4.2.2	Diagnóstico, localização e classificação da estenose	28
4.2.3	Tipos de intervenções realizadas	29
4.2.4	Risco de viés	29
4.2.5	Estudos em desenvolvimento	29
4.3	Efeito das intervenções	34
4.3.1	Desfecho primário	34
4.3.1.1	Resolução completa ou parcial	34
4.3.2	Desfechos secundários.....	36
4.3.2.1	Número de procedimentos necessários.....	36
4.3.2.2	Complicações.....	38
4.3.3	Outros desfechos avaliados.....	39

4.3.3.1	Custos	39
4.3.3.2	Resistência de vias aéreas	39
5	DISCUSSÃO	40
6	CONCLUSÕES	44
6.1	Implicações para a prática	45
6.2	Implicações para a pesquisa	45
7	REFERÊNCIAS	46
	APÊNDICE A - ESTRATÉGIAS DE BUSCA	51
	APÊNDICE B - FORMULÁRIO DE EXTRAÇÃO DE DADOS	54
	ANEXO A - DOCUMENTO DO PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA	56

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A estenose laringotraqueal consiste numa redução congênita ou adquirida, parcial ou completa, do calibre das vias aéreas, podendo afetar a traqueia e laringe, na sua região supraglótica, glótica ou subglótica, sendo esta última a mais frequentemente envolvida (BRANDT et al., 1983; RAHBAR et al., 2001).

Foi descrita inicialmente em 1880 por MacEwen em pacientes submetidos à intubação endotraqueal e posteriormente, em 1886, Colles a demonstraria também em pacientes com difteria, submetidos à traqueotomia (*caput BRANDT et al., 1983*).

As estenoses traqueais podem ter várias etiopatogenias: intubação endotraqueal (naso ou orotraqueal ou traqueostomia), tumores (benignos ou malignos), traumatismo aberto ou fechado, iatrogênicas (procedimentos endoscópicos ou explosões intra-traqueais), infecciosas inespecíficas (bacterianas) ou específicas (tuberculose, paracoccidiodomicose, histoplasmose, leishmaniose, etc.), queimadura por inalação de ar ou fumaça quente ou cáustica, aspiração ou ingestão de ácidos ou álcalis, alteração metabólica (amiloidose), radioterapia, doença por vasculite ou autoimune (granulomatose de Wegner ou policondrite), de origem indeterminada (traqueopatia osteocondroplastica ou idiopática), ou origem congênita (SILVA et al., 2012).

A mucosa traqueal, em contato com o balonete da cânula, é particularmente vulnerável a lesões isquêmicas. Os balonetes das sondas de intubação mais antigas comportam baixo volume de ar, são de baixa complacência e de alta pressão. Esses balonetes foram, gradativamente, substituídos por balonetes mais complacentes e mais extensos. Por serem maiores, distribuem a pressão em área mais extensa, diminuindo a possibilidade de lesão da mucosa traqueal (MARTINS et al., 2004).

Martins et al. (2004) descrevem que pacientes que necessitam de períodos prolongados de intubação endotraqueal, como em casos de insuficiência respiratória crônica e em pacientes neurológicos, a falta de controle da pressão no interior do balonete pode resultar em isquemia permanente da mucosa, dilatação traqueal e cicatrização com estenose. O desenvolvimento dessas lesões é diretamente proporcional ao tempo de intubação. Segundo Whited et al. (1979 apud MARTINS et al., 2004) os riscos de desenvolvimento de estenose são mínimos com menos de seis dias de intubação (menos de 2% dos casos), tornando-se representativos acima de dez dias (12% a 15% dos casos).

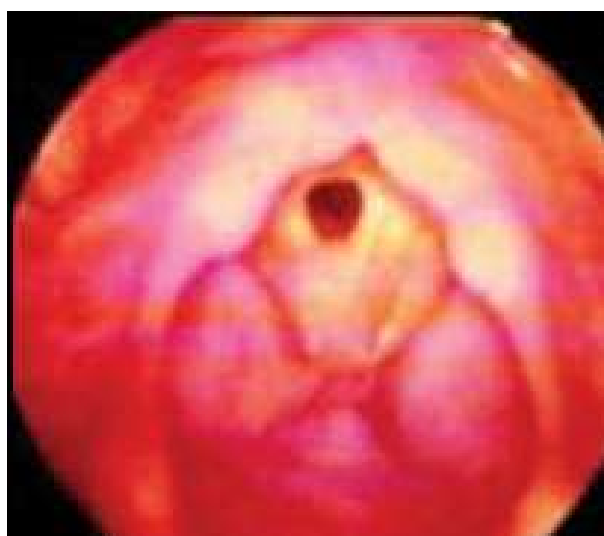
Além da lesão isquêmica há também outros fatores predisponentes como: respostas anormais individuais na cicatrização dos tecidos, produzindo uma maior quantidade de fibrose; infecções sistêmicas, pulmonares e traqueais, uso indevido de corticosteroides, hipovolemia, etc. (RAHBAR et al., 2001).

Figura 1 - Estenose traqueal



Fonte: MARTINS et al., 2004, p. 674.

Figura 2 - Estenose subglótica



Fonte: MARTINS et al., 2004, p. 674.

A pressão de perfusão capilar da mucosa traqueal (20 a 40 mmHg) é o aspecto crucial para o entendimento fisiopatológico da lesão da mucosa. Toda vez que o tubo traqueal ocasionar pressão na mucosa superior à sua pressão de perfusão capilar (tubo mal posicionado ou balonete do tubo traqueal muito insuflado), necrose isquêmica e ulceração da mucosa poderão ocorrer (VORASUBIN et al., 2014).

O tubo traqueal oral ou nasal repousa e exerce pressão sobre a região posterior da laringe, local onde se localizam os três maiores sítios de lesão na mucosa:

- a) cartilagem aritenóidea (acometida na superfície medial, processo vocal e articulação cricoaritenóidea);
 - b) glote posterior (acometida na região interaritenóidea);
 - c) cartilagem cricóidea (acometida na superfície anterior da lâmina posterior)
- (VORASUBIN et al., 2014).

Várias são as classificações propostas para a estenose laringotraqueal, sendo a mais conhecida a descrita por Myer et al. (1994) de acordo com o grau de obstrução: grau I até 50%; grau II de 51 a 70%; grau III acima de 70 com qualquer lúmen detectável; grau IV sem lúmen detectável.

McCaffrey (1992) propõe outra classificação baseada na localização anatômica e na extensão da estenose. Este autor classifica como estágio 1 aquelas estenoses com tamanho vertical menor que 1 cm, confinadas a subglote ou a traqueia; estágio 2 aquelas com extensão maior que 2 cm, localizadas apenas na subglote; estágio 3 estenoses da subglote que alcançam a traqueia, livrando a glote; e estágio 4 aquelas estenoses que acometem a glote com fixação ou paralisia de uma ou ambas as pregas vocais.

O crescente número de pacientes com estenose laringotraqueal pós-intubação tem sido desafio para médicos intensivistas, pneumologistas, cirurgiões torácicos e otorrinolaringologistas e o objetivo do tratamento é assegurar um diâmetro das vias aéreas adequado para permitir a ventilação e alívio dos sintomas. Dessa forma, várias técnicas têm sido utilizadas para o manejo das estenoses, as quais incluem dilatação endoscópica, vaporização a laser, implante de *stent* traqueal, ressecção traqueal com anastomose termino-terminal, ressecção da estenose e inclusão de enxertos (cartilagem costal, auricular, íliaca, etc.), remodelação dos anéis traqueais e, mais recentemente, utilização de células tronco (PARKER et al., 2013).

Roediger et al. (2008) publicaram um artigo que utilizou 15 pacientes todos sendo submetidos a broncoscopia rígida e dilatação de 13,5 mm com um total de 28 procedimentos sem relatos de complicações, concluindo que o manejo endoscópico pode ser seguro e aceitável com baixo índice de complicação.

As opções de tratamento endoscópico residem no fato de que a técnica possibilita efeito imediato com alívio dos sintomas. Dentre os procedimentos endoscópicos tem-se: dilatação mecânica, eletrocauterização, fotorressecção por laser, *argon plasma coagulation* e colocação de endoprótese no local da lesão. Além dessas técnicas, tem-se ainda braquiterapia, terapia fotodinâmica e crioterapia. Entretanto, o tratamento definitivo e eficaz das estenoses ainda é um grande desafio para os cirurgiões, uma vez que nenhuma modalidade se mostrou efetiva para o tratamento de todos os tipos de lesões obstrutivas das vias aéreas (PARKER et al., 2013, THOMPSON et al, 2000, RAHBAR et al, 2001, TERRA et al, 2007).

Vários estudos têm comparado os resultados de técnica aberta *versus* endoscópica como tratamento inicial de escolha. As técnicas endoscópicas oferecem muitas vantagens sobre os procedimentos cirúrgicos abertos: diminuição da morbidade operatória, estadias hospitalares mais curtas, menos dias de cuidados intensivos pós-operatórios, diminuição da necessidade de sedação pós-operatória prolongada, diminuição de complicações associada à sedação prolongada, procedimentos ambulatoriais, técnica minimamente invasiva e diminuição da dor. Infelizmente, a taxa de recorrência de estenose permanece elevada, variando de 40 a 70% dentro de alguns meses de tratamento endoscópico (VIVEIROS et al., 2013).

Os indicadores de mau prognóstico para tratamento das estenoses por via endoscópica incluem: estenose circunferencial com mais de um centímetro de extensão vertical, laringomalácia ou perda de cartilagem, estenose posterior com fixação de aritenóides, infecção bacteriana associada. Nesses casos, as técnicas abertas ganham destaque propiciando melhores resultados. A introdução do laser de CO₂ nas técnicas endoscópicas tem proporcionado melhores resultados, pois permite cirurgias mais extensas com boa hemostasia e pouca lesão tecidual, propiciando menor reação cicatricial. Ainda assim, a taxa de sucesso varia entre 44% e 66%, dependendo da metodologia aplicada e do tipo de estenose (BOLLIGER et al., 2006).

Madan et al. (2012) realizaram um estudo prospectivo com sete pacientes que utilizaram broncoscopia rígida com dilatação e aplicação tópica com mitomicina C (MMC).

Neste todos os pacientes apresentaram reestenose sendo necessário posteriormente tratamento com ressecção e anastomose.

Na tentativa de minimizar o elevado índice de insucesso das estenoses, muitos cirurgiões utilizam moldes de silicone a fim de manter o lúmen da via aérea. Essa técnica tem-se mostrado superior às técnicas cirúrgicas que não adotam essa medida, entretanto após a remoção do *splint* observa-se algum grau de reestenose (TERRA et al., 2007).

Nenhuma modalidade isoladamente se mostrou efetiva para o tratamento de todos os tipos de lesões obstrutivas das vias aéreas. Na seleção do melhor método de tratamento para um paciente portador de estenose benigna de via aérea, em uma determinada fase da evolução da doença laringotraqueal, devem ser considerados fatores, como: idade, condição clínica geral do paciente, etiologia, gravidade, extensão e consistência da estenose e tratamentos prévios recebidos pelo paciente. Uma cuidadosa análise desses fatores determina a melhor abordagem possível para tratar cada paciente. Em muitos casos os tratamentos endoscópicos e as técnicas cirúrgicas abertas são utilizados concomitantemente.

Aplicação das várias medicações tem sido utilizada como tratamento adjuvante para minimizar taxas de recorrência e prolongar o período livre de sintomas pós-cirúrgico. As opções estudadas em modelos animais e humanos incluem injeções de esteroides, mitomicina tópica C, heparina tópica, 5-fluorouracil, e halofuginona (GARRETT et al., 2001).

Desses citados a mitomicina C ganha destaque por ser um agente antibiótico e antineoplásico que inibe a proliferação dos fibroblastos, modulando os processos de cicatrização. Foi encontrada na bactéria *Streptomyces caespitosus* isolada primeiramente em 1956. Ela existe em diversas formas. A forma C tem mecanismo similar a radiação de inibir a síntese de DNA por ligação cruzada, principalmente durante a fase G1 tardia e as fases S, mas não é ciclo celular específico. Em concentrações elevadas, a síntese de RNA e proteínas são também interrompidas (SIMPSON et al., 2006, SMITH; ELSTAD, 2009).

O efeito benéfico da mitomicina na cicatrização de feridas foi inicialmente descrito em 1963 em cirurgia de pterígio, cuja recorrência caiu de 70% antes do uso do medicamento, para 0,5% -16% após a (MMC). A partir daí as indicações da mitomicina foram se ampliando, especialmente no campo da oftalmologia, como na cirurgia do glaucoma (trabeculectomia), cirurgia de refração da córnea, carcinoma de células escamosas da conjuntiva (INGRAMS et al., 2000).

A via aérea tem sido um excelente modelo para estudar experimentalmente a resposta à cicatrização das mucosas respiratórias. Estudos publicados têm uma longa história de investigação em laringologia, sobre o efeito de MMC em modelos de lesão laringotraqueal em cães, coelhos, porcos e ratos (GARRETT et al., 2001).

O uso da MMC no tratamento da dilatação de estenose laringotraqueal foi relatada pela primeira vez em um ensaio clínicos em humanos, com laringoscopia direta em 1972, e com broncoscopia em 1974. Desde então, tem sido aplicado a muitas lesões da laringe e da traqueia. A taxa de sucesso na manutenção da desobstrução do lúmen varia entre 40% a 70%, com uma média de 50%. Frente aos resultados satisfatórios, a busca de métodos para melhorar o sucesso se ampliou (SMITH; ELSTAD, 2009).

Simpson e James (2006) descreveram um estudo com 29 pacientes, destes, dos quais, somente sete realizaram tratamento com laser de CO₂ e dilatação; o outro grupo de 24 pacientes realizou tratamento com laser de CO₂, dilatação e aplicação de MMC, sendo percebido neste último menor número de procedimentos e maior tempo de intervalo entre os procedimentos.

A aplicação repetida de MMC tem mostrado melhores resultados do que sua aplicação única. As doses utilizadas na estenose traqueal variam entre as concentrações de 0,4 mg/ml e 2 mg/ml, aplicadas durante 1-5 minutos. A maioria dos autores preconiza a concentração de 0,4 mg/ml, sendo seus efeitos apenas locais, com impacto mínimo nos tecidos adjacentes ou sistêmico (VIVEIROS et al., 2013).

Vários relatos de casos e pequenos estudos descrevem o uso de MMC para o tratamento de estenoses laringotraqueais recorrentes. Estes estudos oferecem resultados promissores, como uma revisão retrospectiva de Simpson e James (2006), demonstrando uma diferença significativa no intervalo livre de sintomas após tratamento endoscópico das estenoses com MMC (4,9 meses sem MMC, 23,2 meses com MMC). Smith e Elstad (2009) demonstraram maior benefício com a repetição do tratamento MMC. Uma análise de custo de Ubell et al. (2009) sugere um benefício financeiro para uso MMC. Os resultados gerais de uso MMC ainda são conflitantes.

Assim, esta revisão sistemática foi elaborada no intuito de se avaliar a efetividade da mitomicina C no tratamento conservador das estenoses laringotraqueais, pois apesar da ressecção cirúrgica com anastomose termino terminal ser efetiva, nem sempre é possível a sua realização, sendo necessária uma segunda opção conservadora da traqueia. Isso porque

considera-se que o resultado de uma revisão sistemática possibilita ao profissional médico a tomada da melhor decisão (ATALLAH; CASTRO, 1997) e com base nesse raciocínio, a intenção desta proposta de estudo prevê que, ao final, sejam apresentados subsídios suficientemente fortes para a tomada de decisão quanto ao uso da mitomicina C nas estenoses laringotraqueais.

6 CONCLUSÕES

6 CONCLUSÕES

Há evidências de que a MMC é efetiva no tratamento das estenoses laringotraqueais.

Apesar da probabilidade de resolução com MMC ser de 69% em um ano, não foi possível afirmar sua superioridade quando comparada a intervenção sem MMC devido à escassez de estudos comparando as intervenções com e sem MMC.

As complicações encontradas indicam serem decorrentes da dilatação traqueal, e não do uso da MMC.

6.1 Implicações para a prática

A MMC tópica é uma intervenção que pode ser usada no tratamento das estenoses laringotraqueais, com razoável efetividade para tempo livre de sintomas de um ano ou mais, e a segurança na realização do procedimento parece estar vinculada a intervenção completa desde a dilatação das vias aéreas, não acrescentando nenhum outro risco que possa ser avaliado na fase aguda.

6.2 Implicações para a pesquisa

Há uma necessidade maior de estudos prospectivos controlados de alta qualidade, comparando o uso tópico da MMC com os outros tipos de tratamento conservador para a estenose laringotraqueal, para que possamos ter um tratamento alternativo para os pacientes sem condições cirúrgicas.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

- Atallah NA, Castro AA. Revisões sistemáticas da literatura e metanálise: a melhor forma de evidência para tomada de decisão em saúde e a maneira mais rápida de atualização terapêutica. *Diagnóstico & Tratamento*. 1997;2(2):12-5.
- Bolliger, CT, Sutedja TG, Strausz J, Freitag L. Therapeutic bronchoscopy with immediate effect: laser, electrocautery, argon plasma coagulation and stents. *Eur Respir J*. 2006;27(6):1258-71.
- Brandt L, Pokar H, Schütte H. [100 years of intubation anesthesia. William Macewen, a pioneer of endotracheal intubation]. *Anaesthetist*. 1983;32(5):200-4.
- ClinicalTrials.gov. [Internet]. Study of mitomycin-C application in laryngotracheal stenosis. NCT01523275. c2017. [Last updated 2016 May 12; cited 2017 May 17. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01523275?term=Mitomycin+C+laryngotracheal+stenosis&rank=1#contacts>
- Correa AJ, Reinisch L, Sanders DL, Huang S, Deriso W, Duncavage JA, Garrett CG. Inhibition of subglottic stenosis with mitomycin-C in the canine model. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1999;108(11 Pt 1):1053-60.
- Garrett CG, Soto J, Riddick J, Billante CR, Reinisch L. Effect of mitomycin-c on vocal fold healing in canine model. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2001;110(1):25-30.
- Gouveris H, Karaiskaki N, Koutsimpelas D, Chongolwatana C, Mann W. Treatment for adult idiopathic and Wegener- associated subglottic stenosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013;270(3):989-93.
- Ingrams DR, Ashton P, Dhingra J, Shah R, Shapshay SM. Slow-release 5-fluorouracil and triamcinolone reduces subglottic stenosis in a rabbit model. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2000;109(4):422-4.
- Madan K, Agarwal R, Aggarwal AN, Gupta D. Utility of rigid bronchoscopic dilatation and mitomycin C application in the management of post intubation tracheal stenosis: case series and systematic review of literature. *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2012;19(4):304-10.
- Martins RHG, Dias NH, Braz JRC, Castilho EC. Complicações das vias aéreas relacionadas à intubação endotraqueal. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2004;70(5):671-7.
- McCaffrey TV. Classification of laryngotracheal stenosis. *Laryngoscope*. 1992;102(12 Pt 1):1335-40.
- Myer CM 3rd, O'Connor DM, Cotton RT. Proposed grading system for subglottic stenosis based on endotracheal tube sizes. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1994;103(4 Pt 1):319-23.
- Nouraei SA, Singh A, Patel A, Ferguson C, Howard DJ, Sandhu GS. Early endoscopic treatment of acute inflammatory airway lesions improves the outcome of post intubation airway stenosis. *Laryngoscope*. 2006;116(8):1417-21.

- O'Neil M, Berkman N, Hartling L, Chang S, Anderson J, Motu'apuaka M, Guise JM, McDonagh MS. Observational evidence and strength of evidence domains: case examples. *Syst Rev*. 2014;3:35.
- Parker NP, Bandyopadhyay D, Misono S, Goding GS Jr. Endoscopic cold incision, balloon dilation, mitomycin C application, and steroid injection for adult laryngotracheal stenosis. *Laryngoscope*. 2013;123(1):220-5.
- Perepelitsyn I, Shapshay SM. Endoscopic treatment of laryngeal and tracheal stenosis-has mitomycin C improve the outcome? *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;131(1):16-20.
- Rahbar R, Shapshay SM, Healy GB. Mitomycin: effects on laryngeal and tracheal stenosis, benefits and complications. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2001;110(1):1-6.
- Reichert LK, Zhao AS, Galati LT, Shapshay SM. The efficacy of mitomycin c in the treatment of laryngotracheal stenosis: results and experinces with a difficult disease entity. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2015;77(6):351-8.
- Roediger FC, Orloff LA, Courey MS. Adult subglottic stenosis: management with laser incisions and mitomycin-C. *Laryngoscope*. 2008;118(9):1542-6.
- Schweinfurth JM. Endoscopic treatment of severe tracheal stenosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2006;115(1):30-4.
- Silva M, Rodrigues H, Tavares S, André C, Rosa MH, Vieira JR, Antunes L. Estenose laríngeo-traqueal adquirida - um desafio em ORL. *Revista Portuguesa de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial*. 2012;50(1):13-9.
- Simpson CB, James JC. The efficacy of mitomycin-C in the treatment of laryngotracheal stenosis. *Laryngoscope*. 2006;116(10):1923-5.
- Smith ME, Elstad M. Mitomycin C and the endoscopic treatment of laryngotracheal stenosis: are two applications better than one? *Laryngoscope*. 2009;119(2):272-83.
- 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 Pt 1):1125-9.
- Terra RM, Minamoto H, Tedde ML, Almeida JL, Jatene FB. [Self-expanding stent made of polyester mesh with silicon coating (Polyflex) in the treatment of inoperable tracheal stenosis]. *J Bras Pneumol*. 2007;33(3):241-7.
- Thompson DC, Rivara FP, Thompson R. Helmets for preventing head and facial injuries in bicyclists. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD001855.
- Ubell ML, Ettema SL, Toohill RJ, Simpson CB, Merati AL. Mitomycin-c application in airway stenosis surgery: analysis of safety and costs. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;134(3):403-6.

Viveiros F, Gomes J, Oliveira A, Neves S, Almeida J, Moura e Sá J. Aplicação tópica de mitomicina-C como adjuvante no tratamento broncoscópico da estenose traqueal pós-entubação. *Rev Port Pneumol*. 2013;19(6):276-80.

Vorasubin N, Vira D, Jamal N, Chhetri DK. Airway management and endoscopic treatment of subglottic and tracheal stenosis: the laryngeal mask airway technique. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2014;123(4):293-8.