



**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 laryngotraqueal 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

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

### - QUADRO

<b>Quadro 1 -</b>	Características dos estudos incluídos.....	<b>31-33</b>
-------------------	--	--------------

---

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>CO<sub>2</sub></b>	dióxido de carbono (tipo de laser)
<b>CONEP</b>	Comitê Nacional de Ética em Pesquisa
<b>DCC</b>	Daniele Cristina Cataneo
<b>df</b>	<i>degree of freedom</i> - grau de liberdade
<b>I<sup>2</sup></b>	Índice de Heterogeneidade
<b>IC</b>	Intervalo de Confiança
<b>MEPAREM</b>	Mestrado Profissional associado à Residência Médica
<b>MMC</b>	mitomicina C
<b>Q</b>	Qui-quadrado
<b>RA</b>	resistência de vias aéreas
<b>RHGM</b>	Regina Helena Garcia Martins
<b>TLOQ</b>	Thereza Lemos de Oliveira Queiroga

---

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>11</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVO</b> .....	<b>19</b>
<b>3</b>	<b>MÉTODO</b> .....	<b>21</b>
<b>3.1</b>	<b>Análise ética</b> .....	<b>22</b>
<b>3.2</b>	<b>Critérios empregados para inclusão dos estudos para a revisão</b> .....	<b>22</b>
<b>3.3</b>	<b>Local do estudo</b> .....	<b>23</b>
<b>3.4</b>	<b>Métodos para identificação dos estudos</b> .....	<b>23</b>
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
<b>3.5</b>	<b>Extração e gerenciamento de dados</b> .....	<b>24</b>
<b>3.6</b>	<b>Avaliação do risco de viés nos estudos incluídos</b> .....	<b>24</b>
<b>3.7</b>	<b>Quantificação do efeito da intervenção</b> .....	<b>25</b>
<b>4</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>26</b>
<b>4.1</b>	<b>Descrição dos estudos</b> .....	<b>27</b>
4.1.1	Resultado das buscas sistematizadas da literatura .....	27
4.1.2	Estudos incluídos .....	28
<b>4.2</b>	<b>Características dos estudos</b> .....	<b>28</b>
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
<b>4.3</b>	<b>Efeito das intervenções</b> .....	<b>34</b>
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	<b>DISCUSSÃO</b> .....	40
6	<b>CONCLUSÕES</b> .....	44
6.1	<b>Implicações para a prática</b> .....	45
6.2	<b>Implicações para a pesquisa</b> .....	45
7	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	46
	<b>APÊNDICE A - ESTRATÉGIAS DE BUSCA</b> .....	51
	<b>APÊNDICE B - FORMULÁRIO DE EXTRAÇÃO DE DADOS</b> .....	54
	<b>ANEXO A - DOCUMENTO DO PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA</b> .....	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).

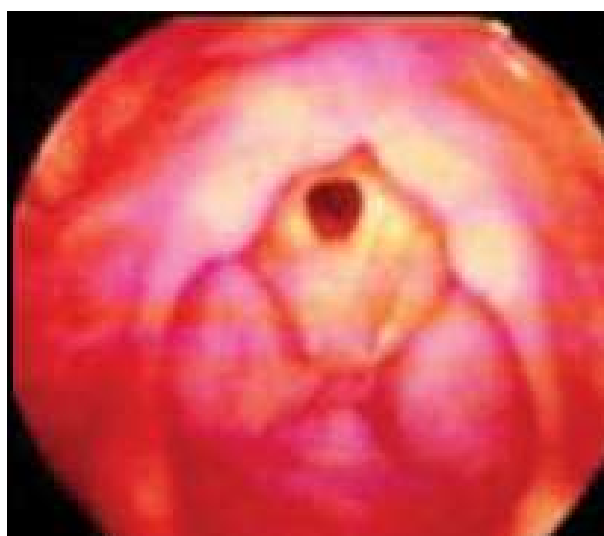
Além da lesão isquêmica há também outros fatores predisponentes como: respostas anormais individuais na cicatrização dos tecidos, produzindo uma maior quantidade de fibrose; infecções sistêmicas, pulmonares e traqueais, uso indevido de corticosteroides, hipovolemia, etc. (RAHBAR et al., 2001).

**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 CO<sub>2</sub> 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 CO<sub>2</sub> e dilatação; o outro grupo de 24 pacientes realizou tratamento com laser de CO<sub>2</sub>, 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.

## *2 OBJETIVO*

---

## **2 OBJETIVO**

Avaliar a efetividade e segurança da mitomicina C tópica no tratamento conservador das estenoses laringotraqueais.

### *3 MÉTODO*

---

### 3 MÉTODO

Foi realizada uma revisão sistemática de artigos cujo conteúdo contemplava o uso da MMC tópica no tratamento conservador da estenose laringotraqueal.

#### 3.1 Análise ética

O estudo obteve dispensa da aprovação pela comissão de ética, conforme deliberação nº 001/2015, ofício 99/2016 do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu, de acordo com orientações do CONEP (Comitê Nacional de Ética em Pesquisa), do Ministério da Saúde (Anexo A).

#### 3.2 Critérios empregados para inclusão dos estudos para a revisão

Tipos de estudo: Estudos experimentais ou observacionais (com pelo menos cinco pacientes por grupo) que tenham avaliado as intervenções conservadoras para tratamento de estenoses laringotraqueais, onde ao menos uma seja com o uso da MMC tópica.

Critérios de inclusão: pertinência do tema e diagnóstico de estenose laringotraqueal e uso de mitomicina. Não houve restrição quanto ao idioma, etnia e gênero.

Critérios de exclusão: relatos de caso com menos de cinco participantes na amostra e estudos que avaliaram somente crianças.

Tipos de participantes: pacientes portadores de estenose laringotraqueal.

Tipos de intervenção: Intervenções conservadoras (dilatação mecânica, com uso de bisturi elétrico, argônio, harmônico, laser, crioterapia, etc.) com uso ou não de substâncias tópicas (placebo, MMC ou corticoide), onde ao menos em um dos grupos seja utilizada a MMC.

Tipos de desfecho:

Primário: resolução completa ou parcial da estenose laringotraqueal, caracterizado por tempo livre de sintomas maior ou igual a um ano.

Secundários:

- Tempo de tratamento, caracterizado por número de procedimentos com ou sem aplicações (um ou mais).
- Complicações, caracterizada por necessidade de intervenção de urgência ou outros procedimentos, obstrução aguda da luz, infecção, óbito.

### 3.3 Local do estudo

Programa de Pós-graduação em Medicina da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP.

### 3.4 Métodos para identificação dos estudos

#### 3.4.1 Base de dados eletrônicas

- PubMed: 1966 a janeiro de 2017
- Embase: 1980 a janeiro de 2017
- LILACS (Bireme): 1982 a janeiro de 2017
- Cochrane: 1993 a janeiro de 2017
- Web of Science: 1990 a janeiro de 2017
- Clinical Trials: 2008 a maio de 2017

#### 3.4.2 Definição dos descritores

Não há descritor laringotraqueal e as estenoses exclusivamente laríngeas não pertencem ao mesmo grupo de tratamento, portanto elegemos os descritores abaixo definidos.

Foram utilizados os seguintes descritores indicados pelo DeCS na língua portuguesa (Estenose traqueal) e (Broncoscopia) e (Mitomicina ou Corticosteroides ou laser ou Crioterapia ou Argônio).

Na língua inglesa foram utilizados os seguintes descritores, (Tracheal Stenosis) and (Bronchoscopy) and (Mitomycin or Adrenal Cortex Hormones or Lasers or Cryotherapy or Argon).

### 3.4.3 Definição das estratégias de busca

As estratégias de busca para as diversas bases encontram-se no Apêndice A.

As bibliografias de publicações relevantes encontradas pela pesquisa foram analisadas à procura de estudos não identificados pela estratégia de busca. Foram também contatados especialistas na área.

### 3.4.4 Seleção dos estudos

Dois dos pesquisadores (TLOQ; DCC) independentemente examinaram os títulos e resumos para remover artigos irrelevantes; recuperando textos completos relevantes; identificando localização e ambiente dos estudos; detalhes da intervenção; a data e a duração do estudo; examinando os textos completos para o cumprimento dos critérios de elegibilidade; se necessário contatando os autores para esclarecer quaisquer questões relacionadas com o estudo e tomada da decisão final sobre a inclusão do mesmo. O desacordo foi resolvido por consenso com a participação de todos os autores.

## 3.5 Extração e gerenciamento de dados

Os dados dos estudos selecionados foram extraídos por dois revisores (TLOQ e DCC) independentemente. Foi utilizado um formulário padrão para os artigos (Apêndice B) a fim de se obter as informações: tipo de tratamento, número total de participantes, número de pacientes para cada intervenção, tempo de seguimento, número de intervenções realizadas, desfechos avaliados, tipo de estudo, idade dos participantes, classificação inicial e final da estenose laringotraqueal.

### 3.6 Avaliação do risco de viés nos estudos incluídos

Foi planejado que se fossem encontrados estudos randomizados, dois autores da revisão (TLOQ e DCC) avaliariam cada ensaio independentemente. Eventuais desacordos seriam resolvidos por consenso, ou com consulta de uma terceira parte (RHGM). Se fossem encontrados somente estudos observacionais não seriam feitas as avaliações dos riscos de viés devido à inexistência de consenso para aplicação desta avaliação nestes estudos, mas seriam considerados passíveis de vieses e sujeitos ao efeito de confundidores.

### 3.7 Quantificação do efeito da intervenção

Foi realizada metanálise proporcional utilizando o programa StatsDirect, versão 3.0.121. Gráficos de floresta foram apresentados para resumir os dados dos desfechos dicotômicos apresentados como risco absoluto com o seu correspondente intervalo de confiança (IC) a 95%. Cada linha horizontal no gráfico representa um estudo incluído na metanálise. O efeito estimado é representado por um quadrado cinza, e o tamanho do quadrado representa o peso do estudo correspondente, representado graficamente na metanálise. A estimativa total combinada foi marcada com um diamante na parte inferior do gráfico. Foram apresentadas a proporcionalidade e os IC 95% dos estudos combinados. A presença de uma sobreposição dos intervalos de confiança das diferentes intervenções sugeriu efeito semelhante das intervenções sobre o resultado. A não sobreposição sugeriria efeitos distintos das intervenções estudadas.

Todos os estudos foram, também, analisados de forma descritiva.

Para quantificar as inconsistências dos estudos empregados na metanálise, foi utilizado o teste de heterogeneidade  $I^2 = [(Q - df)/Q] \times 100\%$ , sendo  $Q$  o qui-quadrado e,  $df$  (*degree of freedom*) o grau de liberdade. Consideramos presença de heterogeneidade substancial quando  $I^2 > 75\%$ . Devido à heterogeneidade entre os estudos, foi usado o modelo de efeito randômico da metanálise.

## *4 RESULTADOS*

---

## 4 RESULTADOS

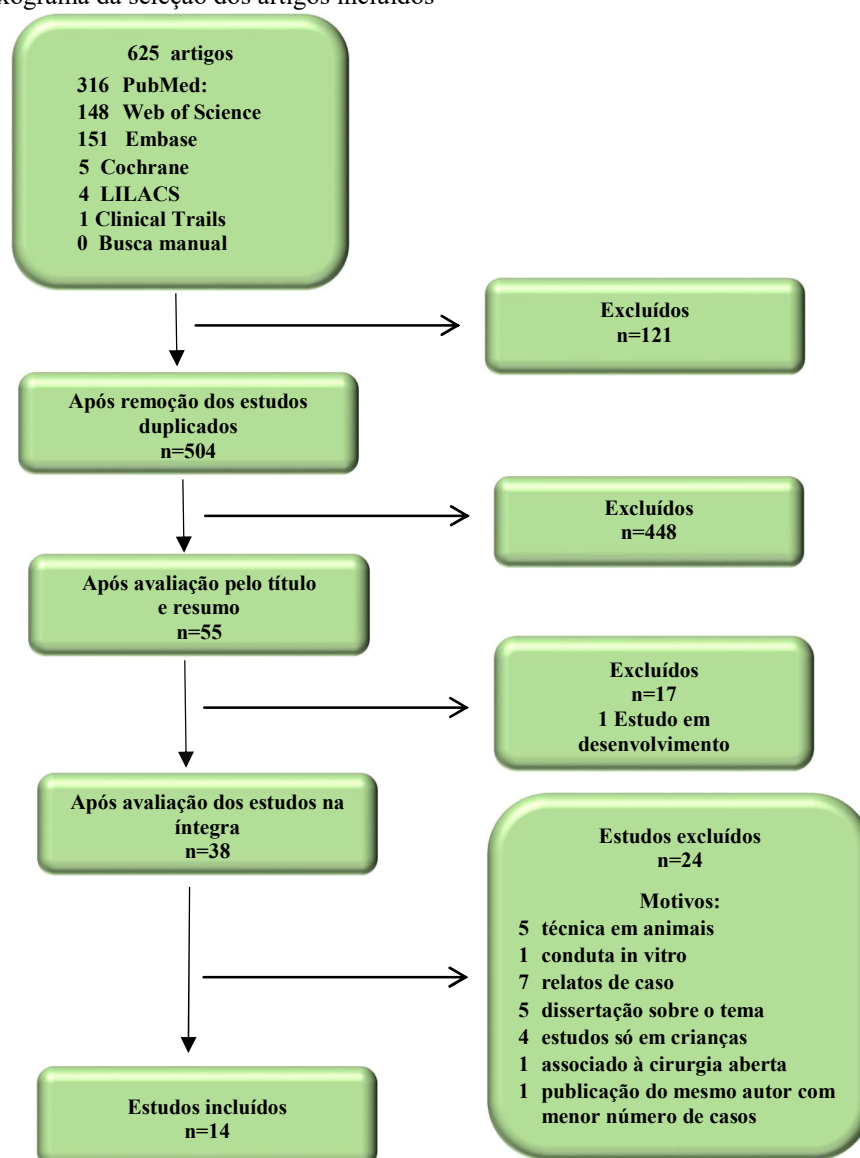
### 4.1 Descrição dos estudos

#### 4.1.1 Resultado das buscas sistematizadas da literatura

As buscas foram realizadas nas bases eletrônicas para detectar citações bibliográficas que contemplassem os objetivos do trabalho em pauta, realizada inicialmente em outubro de 2015 e novamente em janeiro e maio de 2017. O resultado desta busca identificou 624 artigos, colhidos nas bases PubMed, Embase, LILACS, Cochrane, Web of Science e um estudo em desenvolvimento no Clinical Trials.

O fluxograma do processo de seleção de todos os artigos está esquematizado na Figura 3.

**Figura 3** - Fluxograma da seleção dos artigos incluídos



#### 4.1.2 Estudos incluídos

Os 14 artigos estudados foram publicados no período de 2001 a 2015. Um estudo é prospectivo randomizado, um caso-controle e doze series de casos (Quadro 1).

Um artigo é da Ásia (Chandgarh - Índia), dez são da América do Norte (Texas dois, Califórnia dois, Minesota um, Utah um, Boston um – Estados Unidos da América) ,dois da Europa (Gaia um – Portugal e um Londres um – Reino Unido) e um estudo foi multicêntrico (Tailândia, e Alemanha). Treze artigos encontram-se na língua inglesa e um na língua portuguesa.

### 4.2 Características dos estudos

#### 4.2.1 Gênero e idade

Os 14 estudos selecionados envolveram 365 pacientes, sendo 101 homens e 192 mulheres. Em alguns artigos, totalizando 72 pacientes, não é citado o gênero (SIMPSON; JAMES, 2006; SMITH; ELSTAD, 2009; GOUVERIS et al., 2013).

A idade dos pacientes se situou entre dois anos a 79 anos, com média de 46 anos. Smith e Elstad (2009) citam a média de idade entre subgrupos separadamente de 55 anos e 49 anos.

#### 4.2.2 Diagnóstico, localização e classificação da estenose

O diagnóstico de estenose laringotraqueal dos casos analisados foi realizado por anamnese, exame físico, métodos de imagens, exames endoscópicos, e em alguns casos, no intra-operatório. Diferiram as formas de classificação das estenoses em cada estudo e nem todos classificaram o grau da estenose no momento do diagnóstico antes das intervenções.

Dos 365 pacientes, 29 tiveram diagnóstico de estenoses glóticas, 131 subglóticas, 7 supraglóticas, 9 traqueais, e 82 em sítios combinados. Os 107 restantes se distribuem em trabalhos nos quais não foram citados o sítio de localização da estenose. Os estudos que não definiram exatamente o local da estenose foram seis (SCHWEINFURTH, 2006; ROEDIGER et al., 2008; MADAN et al., 2012; GOUVERIS et al., 2013; PARKER et al., 2013;

VIVEIROS et al., 2013). Os que definiram o grau de estenose foram seis (RAHBAR et al., 2001; SCHWEINFURTH, 2006; MADAN et al., 2012; GOUVERIS et al., 2013; VIVEIROS et al., 2013; VORASUBIN et al., 2014). Dos 365 pacientes somente 64 foram classificados nos estudos quanto ao grau de estenose. As estenoses grau I foram mencionadas em 10 pacientes, as de grau II em 22 pacientes, as de grau III em 16 pacientes e as de grau IV em 16 pacientes.

#### 4.2.3 Tipos de intervenções realizadas

As intervenções realizadas em cada estudo foram muito divergentes. Em quatro estudos (PERPELITSYN; SHAPSHAY, 2004; SIMPSON; JAMES, 2006; GOUVERIS et al., 2013; REICHERT et al., 2015) foram realizadas duas intervenções diferentes, com e sem MMC. Nos outros estudos a intervenção sempre foi com MMC. O Quadro 1 mostra o tipo de intervenção em cada estudo, a dose e tempo de aplicação de MMC, número de procedimentos empregados, tempo de seguimento e desfechos.

#### 4.2.4 Risco de viés

Só foi encontrado um estudo clínico randomizado, o qual utilizou MMC em todos os pacientes no primeiro procedimento, e randomizou-os no segundo procedimento para MMC ou placebo (SMITH; ELSTAD, 2009). O risco de viés para este estudo foi considerado baixo, pois a randomização foi feita por profissionais independentes do procedimento (equipe da farmácia), os participantes e profissionais não sabiam se estavam usando MMC ou placebo, e os avaliadores de desfecho também eram cegos ao procedimento, pois o código da randomização só foi quebrado três anos após o último paciente ser incluído. Os outros estudos foram série de casos ou caso- controle, portanto sujeitos ao efeito de confundidores.

#### 4.2.5 Estudos em desenvolvimento

Um estudo randomizado prospectivo, duplo cego, controlado por placebo foi identificado no *Clinical Trails* sob número NCT01523275 que está em fase de recrutamento, pela Universidade da Califórnia em São Francisco desde janeiro de 2012 e tem previsão para término em janeiro de 2019, sem dados preliminares. Este estudo inclui pessoas acima de 18

anos com estenose laringotraqueal passível de tratamento endoscópico e tem como objetivo determinar se a aplicação de MMC associada à incisão radial com laser de CO<sub>2</sub> e dilatação aumentaria o intervalo entre as intervenções cirúrgicas endoscópicas, tempo de melhora dos sintomas e medidas de fluxo inspiratório máximo nos paciente com estenose laringotraqueal em um seguimento de 24 meses (clinicaltrials.gov, c2017).

**Quadro 1 - Características dos estudos incluídos**

Autor (ano) local do estudo	Tipo de estudo (período estudado)	Total de pacientes (característica da estenose)	Concentração de MMC (tempo de aplicação)	Intervenção realizada	Tempo de seguimento	Desfecho primário tempo livre de sintomas $\geq 1$ ano	Desfechos secundários	
							Número de procedimentos necessários	Complicações
Rahbar et al. (2001) Boston, USA	Série de casos (janeiro 1998 - dezembro 1999)	15 (10 subglóticas, 3 glóticas, 2 traqueais)	0,4 mg/ml (4 minutos)	Incisão radial com laser CO <sub>2</sub> + Dilatação + MMC	6-29 meses <1 ano: 1 paciente 1-2 anos: 10 pacientes >2 anos: 4 pacientes	11/15	<b>1: 9</b> <b>&gt;1: 6</b> 1 procedimento: 9 pacientes 2 procedimentos: 5 pacientes 3 ou mais: 1 paciente	Traqueostomias (3) Piora qualidade voz (3)
Perepelitsyn e Shapshay (2004) Boston, EUA	Caso controle (1990 - 1997 sem MMC, 1997 - 2001 com MMC)	20 (3 glóticas, 17 subglóticas) 20 sem MMC, 16 com MMC (8 glóticas, 8 subglóticas)	0,4 mg/ml (4 minutos)	CO <sub>2</sub> laser somente ou laser com MMC ou laser com corticoide	25,2 meses 5 a 70 meses	Sem MMC: 5/20 Com MMC: 12/16	2,35 por paciente	Zero
Nouraei et al. (2006) Londres, Reino Unido	Série de casos (2003 - 2005)	31, mas 11 eram recentes, que não interessaram (20 estenoses tardias)	1 mg/ml (3 minutos)	Incisão radial com laser Co <sub>2</sub> + Dilatação + MMC nos 20 pacientes com estenose tardia	15,4 $\pm$ 1,8 meses	14/20 Intervenção livre: média 9 meses	<b>1: 9</b> <b>&gt;1: 11</b> 1 a 6 intervenções: média – 2 55% com mais de 1	Não relataram
Schweinfurth (2006) Mississipi, EUA	Série de casos (Não refere período)	20 (grau 1: 1, grau 2: 3, grau 3: 10, grau 4: 6)	1 mg/ml (5 minutos)	Incisão com laser de CO <sub>2</sub> + Dilatação + MMC	16 meses (5 a 27 meses)	15/20 permaneceu com traqueostomia( 2) ressecção traqueal (3), óbito(1)	<b>1: 15</b> <b>&gt;1: 5</b> (19 pacientes com MMC: total de 26 procedimentos, média de 1,3 por paciente, 15-1X, 4-2X, 1-3X)	Traqueostomia (2) Disfonia (4)
Simpson e James (2006) Texas, EUA	Série de casos (janeiro 1999 - dezembro 2004)	36 (subglótica: 24, glótica: 5, supraglótica: 3, misto: 4) 29 com MMC 7 sem MMC	2 grupos 0,4 mg/ml: 22 pacientes, 1 mg/ml: 7 pacientes (5 minutos)	CO <sub>2</sub> +Dilatação ou CO <sub>2</sub> + Dilatação + MMC	37,4 meses	Tempo médio livre de sintomas Sem MMC: 4,9 meses Com MMC: 23,2 meses	<b>Com MMC:</b> <b>1: 24</b> <b>&gt;1: 5</b> Com MMC: 1 procedimento: 24 pacientes 2 procedimentos: 4 pacientes $\geq 3$ : 1 paciente Sem MMC: 2 procedimentos: 2 pacientes $\geq 3$ : 5 pacientes	Não relataram
Ubell et al. (2006) Texas, EUA	Série de casos (agosto 2001 - agosto 2005)	50 (3 supraglóticos, 13 glóticos, 15 subglóticos, 5 traqueais, 14 múltiplos sítios)	0,4 mg/ml (não refere o tempo)	Laser CO <sub>2</sub> + Dilatação + MMC	Não mencionado	-	93 ao todo 1,86/paciente	Infecção fúngica (1)

continua

continuação

Autor (ano) local do estudo	Tipo de estudo (período estudado)	Total de pacientes (característica da estenose)	Concentração de MMC (tempo de aplicação)	Intervenção realizada	Tempo de seguimento	Desfecho primário tempo livre de sintomas $\geq 1$ ano	Desfechos secundários	
							Número de procedimentos necessários	Complicações
Roediger et al. (2008) Califórnia, EUA	Série de casos (outubro 2004 - janeiro 2008)	15 subglóticos	0,5 mg/ml (3 minutos)	Incisão com laser CO <sub>2</sub> + Dilatação rígida + MMC	18 meses (3 a 39 meses)	10/15	<b>1: 6</b> <b>&gt;1: 9</b> 1 procedimento: 6 pacientes 2 procedimentos: 6 pacientes 3 procedimentos: 2 pacientes 4 procedimentos: 1 paciente	Obstrução aguda da luz (1)
Smith e Elstad (2009) Utah, EUA	Randomizado, duplo cego, comparando 1 com 2 aplicações. (Não refere período)	26 subglóticos	0,5 mg/ml (5 minutos)	1ª- Incisão radial com laser CO <sub>2</sub> +dilatação+MMC 2ª- idem + MMC ou Placebo	5 anos	21/26 Reestenoses: para 2 X MMC 1 ano: 1 paciente 3 anos: 5 pacientes 5 anos: 8 pacientes para 1 X MMC 1 ano: 4 pacientes, 3 anos: 7 pacientes, 5 anos: 7 pacientes	<b>1: 12</b> <b>&gt;1: 14</b> 1 procedimento: 12 pacientes 2 procedimentos: 14 pacientes	Zero
Madan et al. (2012) Chandigarh, Índia	Série de casos (julho 2009 - agosto 2011)	7 (todos grau III)	0,4 mg/ml (2 minutos em cada quadrante)	Dilatação + MMC	27 dias	1/7 Reestenose em todos os paciente, em 1 (estenose grau I) foi assintomático	<b>1: 4</b> <b>&gt;1: 3</b> 1 procedimento: 4 pacientes 2 procedimentos: 3 pacientes	Não relataram
Gouveris et al. (2013) Mainz, Alemanha e Bangkok, Tailândia	Série de casos (Não refere período)	12 todos subglóticos (7 grau II e 5 grau I) 10 com MMC 2 sem MMC	5 mg (10 minutos)	Laser de CO <sub>2</sub> + MMC ou somente Laser de CO <sub>2</sub>	30,92 meses (7 a 72 meses com MMC e 18 a 115 sem MMC)	8/10 com MMC 2/2 sem MMC	<b>Com MMC</b> <b>1: 3</b> <b>&gt;1: 7</b> 1 procedimento: 3 pacientes 2 procedimento: 2 pacientes 3 procedimentos: 5 pacientes <b>Sem MMC</b> <b>&gt;1: 2</b> 5 procedimentos: 1 paciente 7 procedimentos: 1 paciente	Não relataram
Parker et al. (2013) Minesota, EUA	Série de casos (março 2000 - dezembro 2010)	80	1 mg/ml (4 minutos)	Incisão fria + dilatação com balão + aplicação de MMC + injeção de esteroides Cirurgia Aberta: 8	2,9 anos	-	>2: 29 pacientes; ≤2: 51 pacientes 220 procedimentos Intervalo de tempo entre procedimentos: 405 dias Estenoses mais caudais → procedimentos mais frequentes	Dispneia (2) Enfisema subcutâneo (1) Laceração de prega vocal (1) Paralisia de prega vocal temporária (1)

continua

continuação

Autor (ano) local do estudo	Tipo de estudo (período estudado)	Total de pacientes (característica da estenose)	Concentração de MMC (tempo de aplicação)	Intervenção realizada	Tempo de seguimento	Desfecho primário tempo livre de sintomas $\geq 1$ ano	Desfechos secundários	
							Número de procedimentos necessários	Complicações
Viveiros et al. (2013) Gaia, Portugal	Série de casos (2006 - 2012)	11 (9 complexas, 2 simples)	0,4 mg/ml (3 minutos)	Dilatação com broncoscópio rígido + MMC	27,5 meses	6/11	<b>1: 5</b> <b>&gt;1: 6</b> 1 procedimento: 5 pacientes 2 procedimentos: 2 pacientes >2 procedimentos: 4 pacientes	Não relataram
Vorasubin et al. (2014) Califórnia, EUA	Série de casos (2008 - 2011)	11 (6 subglótica, 2 traqueais, 3 mistas)	0,4 mg/ml (4 minutos)	Laser de CO <sub>2</sub> + Dilatação com balão + MMC	28 meses	9/11	<b>1: 6</b> <b>&gt;1: 5</b> 1 procedimento: 6 pacientes 2 procedimentos: 4 pacientes 3 ou mais procedimentos: 1 paciente	Não relataram
Reichert et al. (2015) Texas, EUA	Série de casos (janeiro 2005 - maio 2013)	considerados só subglóticas: 37 15 sem MMC 22 com MMC	0,4 mg/ml (4 minutos)	Laser de CO <sub>2</sub> ou Laser de CO <sub>2</sub> + MMC	10 meses	15/22 com MMC 6/15 sem MMC	Com MMC: 2,3/paciente Sem MMC: 2,0/paciente Tempo médio entre procedimentos: 375 dias com MMC 186 dias sem MMC	Zero

CO<sub>2</sub>= dióxido de carbono (tipo de laser); MMC= mitomicina C.

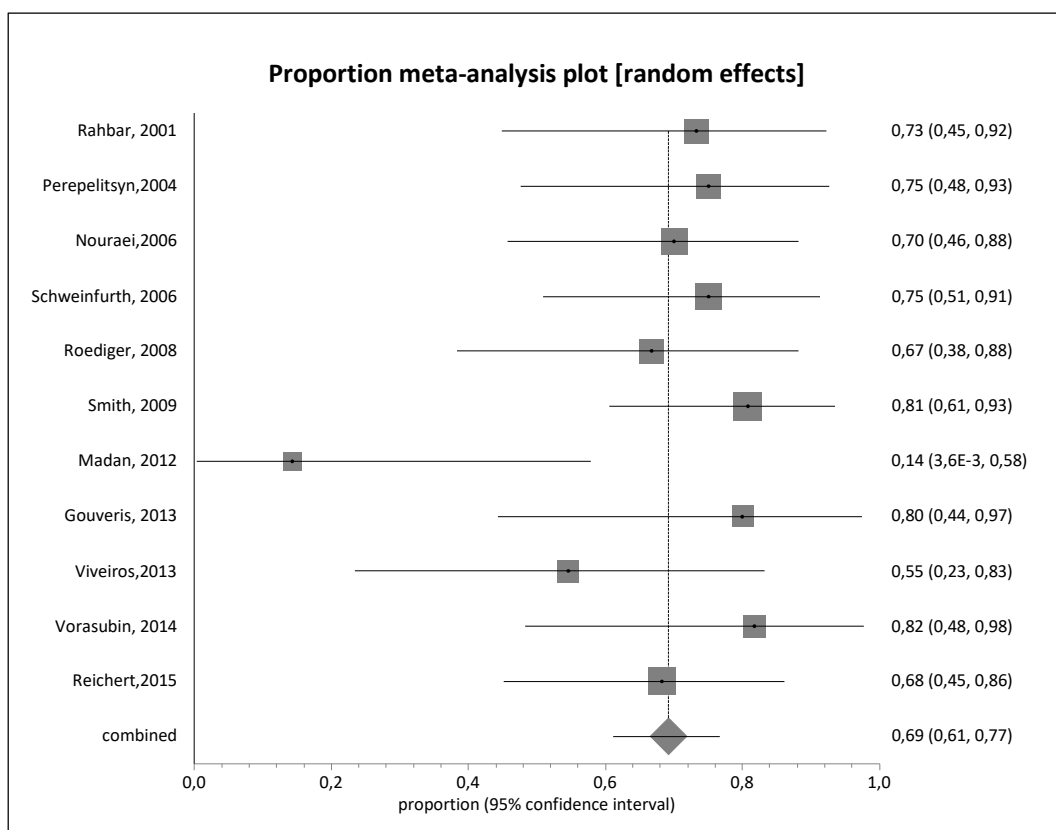
### 4.3 Efeito das intervenções

#### 4.3.1 Desfecho primário

##### 4.3.1.1 Resolução completa ou parcial

Dos 14 estudos selecionados, onze analisaram o tempo livre de sintomas após o uso da MMC. Com o uso da MMC o tempo livre de sintomas por um ano ou mais foi de 69% com IC a 95%, variando de 61% a 77%,  $I^2 = 22,5\%$  (Figura 4).

**Figura 4** - Análise do tempo livre de sintomas após o uso de MMC



### 4.3.2 Desfechos secundários

#### 4.3.2.1 Número de procedimentos necessários

Em 10 estudos foi possível separar os pacientes em dois grupos, os que realizaram um único procedimento e os que realizaram mais de um procedimento. Foi realizado um único procedimento em 55% deles, com IC 95% variando de 44 a 66%,  $I^2= 52,3\%$  (Figura 7) e em 45% dos pacientes foi realizado mais de um procedimento, com IC 95%, variando de 34 a 56%,  $I^2= 52,3\%$  (Figura 8).

**Figura 7** - Análise do efeito de um único procedimento

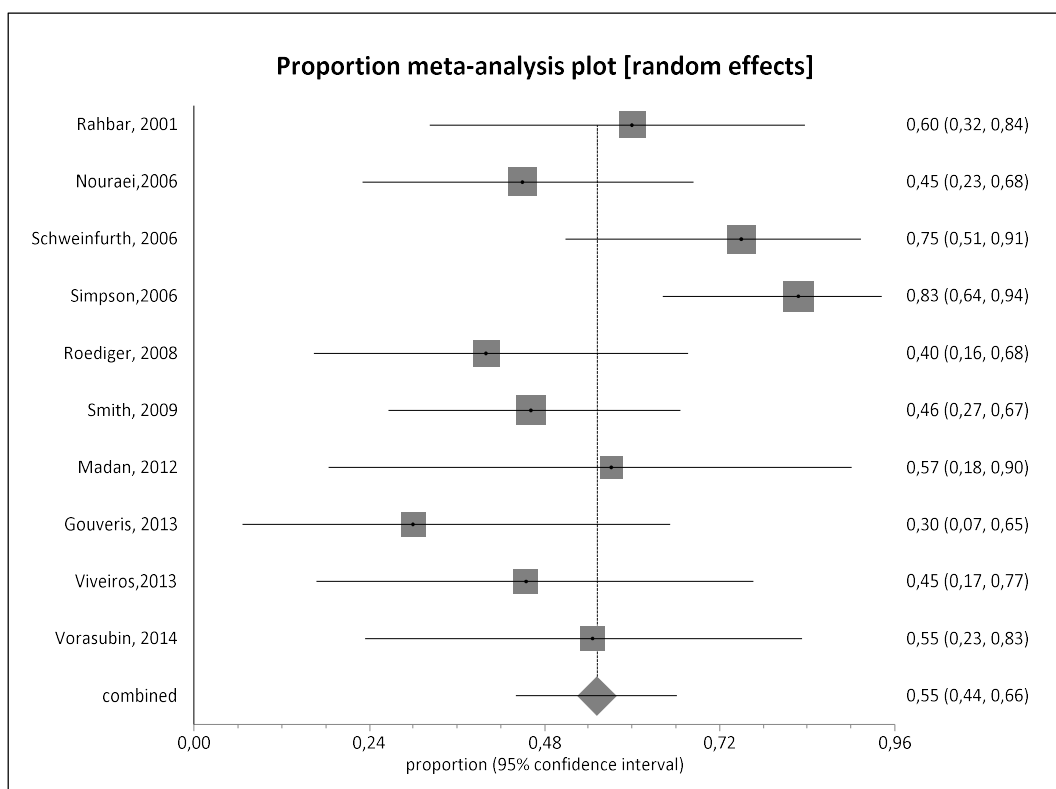
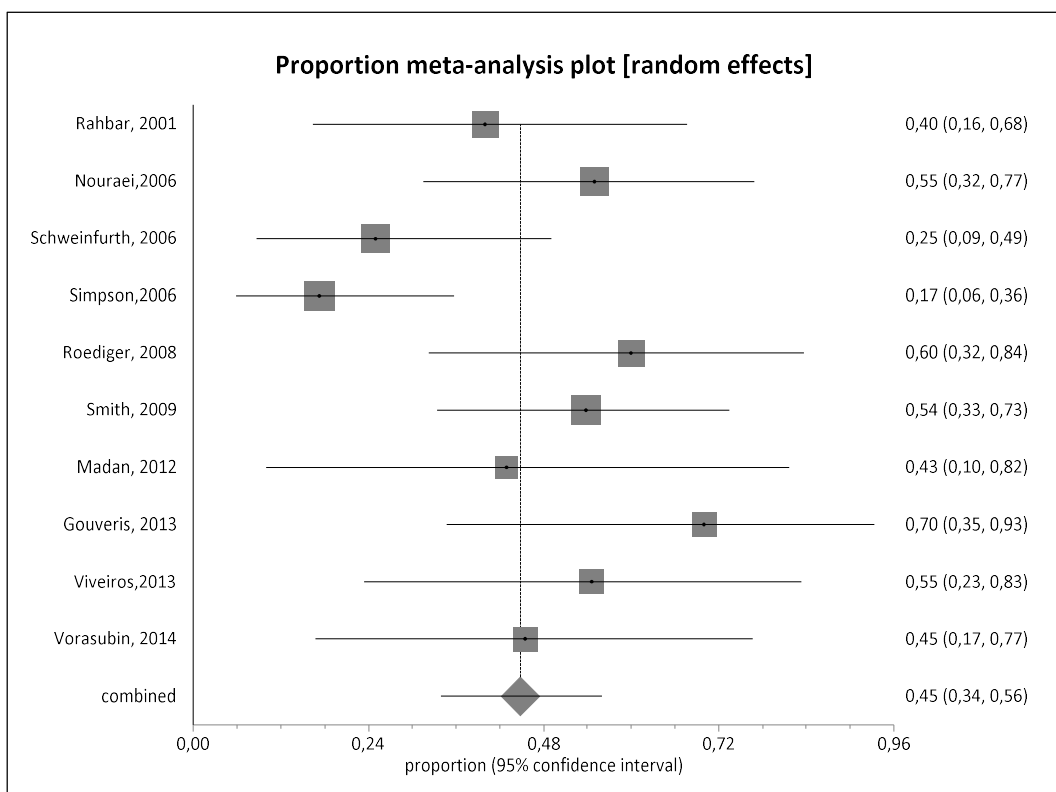
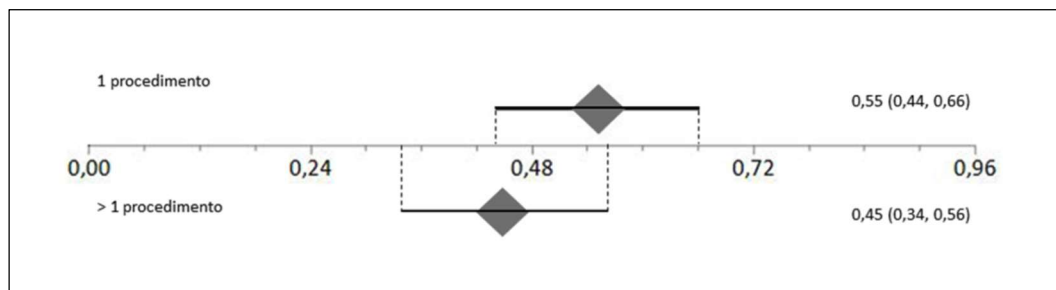


Figura 8 - Análise do efeito de mais de um procedimento



Como houve sobreposição dos intervalos de confiança, podemos dizer que o número de pacientes que necessitam somente de um procedimento, é semelhante àqueles que necessitam de mais de um procedimento (Figura 9).

Figura 9 - Interpretação da metanálise para o número de procedimentos

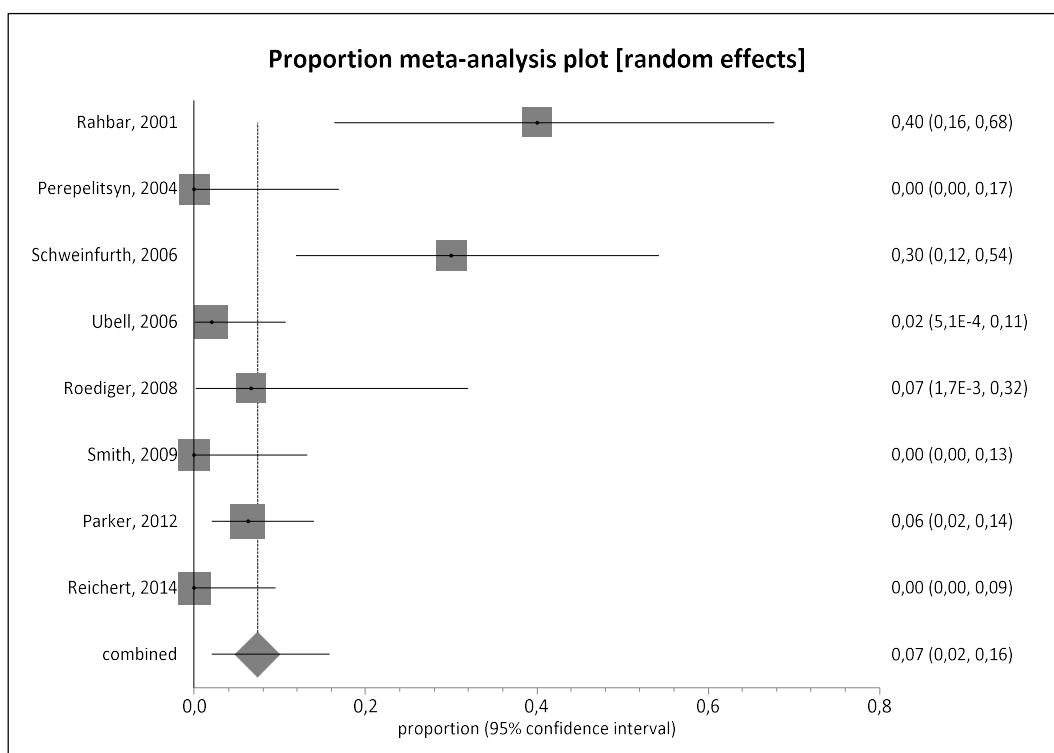


### 4.3.2.2 Complicações

As complicações encontradas foram consideradas provenientes de todo o procedimento endoscópico, e não somente devido à aplicação de MMC, portanto será apresentado somente um gráfico de floresta das complicações.

Dos estudos analisados, cinco referem às complicações encontradas, três referem não ter tido complicações, e seis não relatam esse desfecho. Assim, a metanálise proporcional foi realizada com oito estudos (263 participantes). Dentre as complicações constam: evolução para traqueostomia, disfonia, enfisema subcutâneo, infecção fúngica no sitio estenótico, obstrução aguda da luz, laceração da prega vocal e paralisia vocal temporária. A metanálise revelou 7% de complicações com IC a 95% variando de 2 a 16%,  $I^2 = 77%$  (Figura 10).

**Figura 10** - Análise das complicações



### 4.3.3 Outros desfechos avaliados

#### 4.3.3.1 Custos

Um estudo avaliou custos (UBELL et al., 2006). O tratamento endoscópico com uso de MMC custou US \$ 455 por paciente e a cirurgia aberta custou US \$ 7,840 (17 vezes mais caro). O tratamento endoscópico é custo-efetivo se somente um a cada 17 pacientes não necessitar de cirurgia aberta.

#### 4.3.3.2 Resistência de vias aéreas

Um estudo mediu a resistência de vias aéreas (RA) antes e após o procedimento (GOUVERIS et al., 2013). A RA média reduziu praticamente para a metade, antes do procedimento era 1.004 kPa/(L/s), e após oito semanas seu valor estava em 0.526 kPa/(L/s).

## *5 DISCUSSÃO*

---

## 5 DISCUSSÃO

Os objetivos primários do tratamento da estenose laringotraqueal consistem no desenvolvimento de uma via aérea adequada com preservação ou melhoria da qualidade vocal. Após a realização desta revisão sistemática observamos que diferentes técnicas cirúrgicas e endoscópicas têm sido utilizadas no tratamento desta patologia.

O tratamento cirúrgico das estenoses laringotraqueais pela ressecção do segmento estenótico seguido de anastomose término-terminal tem se mostrado bastante efetivo (MADAN et al., 2012), mas nem todos os pacientes aceitam este tratamento ou têm condições de realizá-lo, portanto se torna bastante importante que exista um tratamento conservador efetivo para o anel estenótico. A base deste tratamento é a dilatação da área estenosada, mas a cicatrização da área cruenta leva novamente a estenose. Assim, as drogas que impedem a proliferação de fibroblastos podem retardar essa reestenose.

A MMC foi utilizada pela primeira vez nas vias aéreas na década de 1970, e desde então surgiram trabalhos que atestam sua eficácia (CORREA et al., 1999; SPECTOR et al., 1999), e outros que atestam sua ineficácia (MADAN et al., 2012). Desta forma, verificamos a importância desta revisão.

Madan et al., em 2012 publicaram um estudo prospectivo realizado no norte da Índia que tinha uma amostra de sete pacientes, com estenose laringotraqueal a maioria grau III pela classificação de Cotton. Foram realizados em todos os pacientes broncoscopia com dilatação seguida de aplicação de MMC na dose de 0,4mg/ml por dois minutos em cada quadrante da estenose. Após seguimento de aproximadamente um mês todos os pacientes apresentaram reestenose necessitando de intervenções cirúrgicas. É importante ressaltar que o estudo apresentou efeitos de vieses na seleção dos pacientes, pois a amostra foi pequena, sua maior parte apresentou grau de estenose grave e o tempo de seguimento desses pacientes foi curto, submetendo os mesmo a somente uma intervenção com a aplicação da MMC tópica.

Existe o aumento do número das estenoses laringotraqueais. A prevalência apesar de estar em crescimento, felizmente ainda é baixa. Isso ocorre provavelmente devido ao sucesso do tratamento em unidades de terapia intensiva, que hoje conseguem salvar pacientes que no passado não teriam chance de sobreviver. Entende-se que por esse motivo não dispomos ainda de estudos randomizados que comparem o uso da MMC com placebo ou outras drogas, assim temos que nos basear nos estudos observacionais para a tomada de decisões, e inclusive

---

realizar revisões sistemáticas com eles, até que estudos randomizados sejam realizados (O'NEIL et al., 2014).

Na fisiopatologia do desenvolvimento da estenose laringotraqueal ocorre migração de células inflamatórias. Duas etapas são de fundamental importância; a primeira é a de deposição de matriz extracelular, onde os fibroblastos recém replicados secretam colágeno e proteoglicanos que compõem a matriz do tecido conectivo. Nessa etapa é que a MMC tem sido utilizada pela sua ação inibitória dos fibroblastos. A outra etapa seria a maturação das fibras colágenas, seguida de contração das feridas. (RAHBAR et al.,2001).

Os resultados desta revisão indicam que a MMC é efetiva no tratamento das estenoses laringotraqueais, com probabilidade de resolução caracterizada pelo tempo livre de sintomas maior ou igual a um ano ao redor de 70%, com pequeno intervalo de confiança. Este resultado é promissor e otimista para o uso adjuvante da MMC tópica no tratamento conservador da estenose laringotraqueal de vários graus e tempo de evolução, visto que o trabalhos avaliaram pacientes com diversos tipos e características de estenose.

A maioria dos estudos desta revisão comprovam que há mais benefícios do que riscos para o uso de MMC em seus pacientes, resultando em menor quantidade de intervenções necessárias e maior tempo livre de sintomas naqueles que usaram a MMC.

Não podemos afirmar que sua efetividade é maior do que o tratamento sem MMC, pois a quantidade de estudos que avaliou os pacientes que não receberam MMC foi muito baixa, com um número reduzido de participantes, levando assim a uma grande dilatação do intervalo de confiança. Assim, a evidência fica prejudicada, e dependente de estudos futuros.

Quanto ao número de procedimentos necessários, não encontramos diferença entre aqueles que fizeram um único procedimento com aqueles que realizaram mais de um. Nesta revisão foi encontrado somente um estudo randomizado, prospectivo, duplo cego, placebo controlado (SMITH; ELSTAD, 2009) que participaram 56 pacientes com estenose laringotraqueal que no primeiro procedimento todos realizaram incisão radial com laser de CO<sub>2</sub>, dilatação e aplicação tópica de MMC (0,5mg/ml). No segundo procedimento, após um mês, foram randomizados um grupo que usou MMC e o outro placebo. O estudo mostrou que a aplicação da MMC também no segundo procedimento teve maior resolução do que naqueles que receberam somente no primeiro durante os três primeiros anos de seguimento. Após o quarto ano a frequência de reestenose se igualou entre os dois grupos.

As complicações foram relatadas em somente oito estudos, e estas não são específicas do procedimento, mas sim também relacionadas à doença, como 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, disfonia, laceração ou paralisia de prega vocal e obstrução aguda da luz, as quais ocorreram com uma incidência baixa. Essa incidência foi calculada pelo número de pacientes, e fica mais baixa se for relativa ao número de procedimentos, pois muitos dos pacientes fizeram mais de um procedimento.

A maioria dos estudos incluídos foi considerada sujeita ao efeito de confundidores por não uniformizarem os pacientes e não poder ser aplicado o efeito randômico, diminuindo assim a qualidade da evidência. O único estudo randomizado considerado com baixo risco de viés comparou uma com duas aplicações de MMC, e não MMC com placebo, portanto não serviu para aumentar a qualidade da evidência.

No momento da busca foi encontrado um estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego, placebo controlado que ainda está em fase de recrutamento, que utiliza a MMC tópica como terapia adjuvante no controle da estenose. Esse estudo apresenta uma metodologia relevante e resultados mais confiáveis da aplicação da MMC podem ser encontrados até janeiro de 2019 ([clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov)).

Estamos confiantes de que a questão clínica bem focada facilitou a construção de uma estratégia de busca abrangente, o suficiente para capturar a maior parte da literatura relevante publicada, minimizando a probabilidade de estudos relevantes perdidos. Acreditamos que os critérios bem definidos para a inclusão dos estudos, e a extração padronizada e imparcial dos dados validaram internamente a revisão, apesar da maioria dos estudos terem sido observacionais.

A inclusão de estudos observacionais em revisões sistemáticas já foi feita pela Cochrane (THOMPSON et al., 2000). Algumas particularidades dos estudos observacionais podem reduzir o risco de viés, como o grupo controle ser selecionado a partir da mesma população de casos, leva a um viés de seleção baixo. O viés de desempenho costuma ser alto, devido à falta de mascaramento dos participantes e profissionais, mas o viés de detecção pode ser baixo, uma vez que os resultados são retirados de prontuários médicos, de modo que os avaliadores de desfecho são independentes.

Todos os estudos primários que utilizaram a MMC no tratamento conservador das

estenoses laringotraqueais foram incluídos nesta revisão e seus resultados apresentados e discutidos anteriormente.

Esta meta-análise apesar da fraca evidência para a tomada de decisão no uso da MMC tópica em estenoses laringotraqueais, é uma alternativa para orientar o profissional e também um alerta para mostrar que os estudos prospectivos comparando a MMC com placebo ou outras drogas são imperativos para esclarecer se vale a pena o seu uso.

## *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.

## *APÊNDICES*

---

---

**APÊNDICE A - ESTRATÉGIAS DE BUSCA****PubMed - 316 resultados**

(Tracheal Stenosis or Stenoses, Tracheal or Stenosis, Tracheal or Tracheal Stenoses) and (Bronchoscopy or Bronchoscopies or Bronchoscopic Surgical Procedures or Bronchoscopic Surgical Procedure or Surgical Procedure, Bronchoscopic or Surgical Procedures, Bronchoscopic or Bronchoscopic Surgery or Bronchoscopic Surgeries or Surgeries, Bronchoscopic or Surgery, Bronchoscopic) and (Placebos or Sham Treatment or Mitomycin or Mitomycin C or Mitomycin-C or Mitocin-C or Mitocin C or MitocinC or NSC-26980 or NSC 26980 or NSC26980 or Ametycine or Mutamycin or Adrenal Cortex Hormones or Hormones, Adrenal Cortex or Corticosteroids or Corticoids or Lasers or Laser or Q-Switched Lasers or Laser, Q-Switched or Lasers, Q-Switched or Q Switched Lasers or Q-Switched Laser or Pulsed Lasers or Laser, Pulsed or Lasers, Pulsed or Pulsed Laser or Continuous Wave Lasers or Continuous Wave Laser or Laser, Continuous Wave or Lasers, Continuous Wave or Masers or Maser or Argon or Cryotherapy or Cryotherapies or Therapy, Cold or Cold Therapies or Therapies, Cold or Cold Therapy).

**Embase - 151 resultados**

((Tracheal Stenosis) or (Stenoses, Tracheal) or (Stenosis, Tracheal) or (Tracheal Stenoses)) and (Bronchoscopy or Bronchoscopies or (Bronchoscopic Surgical Procedures) or (Bronchoscopic Surgical Procedure) or (Surgical Procedure, Bronchoscopic) or (Surgical Procedures, Bronchoscopic) or (Bronchoscopic Surgery) or (Bronchoscopic Surgeries) or (Surgeries, Bronchoscopic) or (Surgery, Bronchoscopic)) and ((Placebos or (Sham Treatment) or Mitomycin or (Mitomycin C) or (Mitomycin-C) or (Mitocin-C) or (Mitocin C) or (MitocinC) or (NSC-26980) or (NSC 26980) or NSC26980 or Ametycine or Mutamycin or (Adrenal Cortex Hormones) or (Hormones, Adrenal Cortex) or Corticosteroids or Corticoids or Lasers or Laser or (Q-Switched Lasers) or (Laser, Q-Switched) or (Lasers, Q-Switched) or (Q Switched Lasers) or (Q-Switched Laser) or (Pulsed Lasers) or (Laser, Pulsed) or (Lasers, Pulsed) or (Pulsed Laser) or (Continuous Wave Lasers) or (Continuous Wave Laser) or (Laser, Continuous Wave) or (Lasers, Continuous Wave) or Masers or Maser or Argon or Cryotherapy or Cryotherapies or (Therapy, Cold) or (Cold Therapies) or (Therapies, Cold or Cold Therapy)).

**LILACS - 4 resultados**

(Estenose traqueal or Tracheal Stenosis) and (Broncoscopia or Procedimentos Cirúrgicos Bronoscópicos or Bronchoscopy) and (placebo or Placebos or Mitomicina or Mitomicinas or Mitomicina C or Mitomycin or Corticosteroides or Corticoide or Corticoides or Corticoesteroides or Hormônios do Córtex Suprarrenal or Adrenal Cortex Hormones or Raios Laser or Laser or Masers or Terapia a Laser or Bisturi a Laser or Escalpelo a Laser or Cirurgia a Laser or Vaporização a Laser or Lasers or Argônio or Argon or Crioterapia or Terapia a Frio or Terapia por Frio or Cryotherapy).

**Cochrane - 5 resultados**

(Tracheal Stenosis or Stenoses, Tracheal or Stenosis, Tracheal or Tracheal Stenoses) and (Bronchoscopy or Bronchoscopies or Bronchoscopic Surgical Procedures or Bronchoscopic Surgical Procedure or Surgical Procedure, Bronchoscopic or Surgical Procedures, Bronchoscopic or Bronchoscopic Surgery or Bronchoscopic Surgeries or Surgeries, Bronchoscopic or Surgery, Bronchoscopic) and (Placebos or Sham Treatment or Mitomycin or Mitomycin C or Mitomycin-C or Mitocin-C or Mitocin C or MitocinC or NSC-26980 or NSC 26980 or NSC26980 or Ametycine or Mutamycin or Adrenal Cortex Hormones or Hormones, Adrenal Cortex or Corticosteroids or Corticoids or Lasers or Laser or Q-Switched Lasers or Laser, Q-Switched or Lasers, Q-Switched or Q Switched Lasers or Q-Switched Laser or Pulsed Lasers or Laser, Pulsed or Lasers, Pulsed or Pulsed Laser or Continuous Wave Lasers or Continuous Wave Laser or Laser, Continuous Wave or Lasers, Continuous Wave or Masers or Maser or Argon or Cryotherapy or Cryotherapies or Therapy, Cold or Cold Therapies or Therapies, Cold or Cold Therapy).

**Web of Science - 148 resultados**

(Tracheal Stenosis or Stenoses, Tracheal or Stenosis, Tracheal or Tracheal Stenoses) and (Bronchoscopy or Bronchoscopies or Bronchoscopic Surgical Procedures or Bronchoscopic Surgical Procedure or Surgical Procedure, Bronchoscopic or Surgical Procedures, Bronchoscopic or Bronchoscopic Surgery or Bronchoscopic Surgeries or Surgeries, Bronchoscopic or Surgery, Bronchoscopic) and (Placebos or Sham Treatment or Mitomycin or Mitomycin C or Mitomycin-C or Mitocin-C or Mitocin C or MitocinC or NSC-26980 or

---

NSC 26980 or NSC26980 or Ametycine or Mutamycin or Adrenal Cortex Hormones or Hormones, Adrenal Cortex or Corticosteroids or Corticoids or Lasers or Laser or Q-Switched Lasers or Laser, Q-Switched or Lasers, Q-Switched or Q Switched Lasers or Q-Switched Laser or Pulsed Lasers or Laser, Pulsed or Lasers, Pulsed or Pulsed Laser or Continuous Wave Lasers or Continuous Wave Laser or Laser, Continuous Wave or Lasers, Continuous Wave or Masers or Maser or Argon or Cryotherapy or Cryotherapies or Therapy, Cold or Cold Therapies or Therapies, Cold or Cold Therapy).

**Clinical Trials - 01 resultado**

(Tracheal Stenosis or Stenoses, Tracheal or Stenosis, Tracheal or Tracheal Stenoses) and (Placebos or Sham Treatment or Mitomycin or Mitomycin C or Mitomycin-C or Mitocin-C or Mitocin C or MitocinC).

---

**APÊNDICE B - FORMULÁRIO DE EXTRAÇÃO DE DADOS**

1. De tratamento:
2. Tempo de seguimento:
3. Número de intervenções realizadas:
4. Desfechos avaliados:
5. Título do artigo:
6. Autores:
7. Ano de publicação:
8. Ano de publicação:
9. Tipo de estudo:
10. Número total de pacientes:
11. Idade dos pacientes:
12. Gênero dos pacientes:
13. Número de participantes para cada intervenção:
14. Número de intervenções realizadas:
15. Classificação inicial e final da estenose laringotraqueal:
16. Tipo complicações:

*ANEXO*

---

## ANEXO A - DOCUMENTO DO PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA



Universidade Estadual Paulista  
Faculdade de Medicina de Botucatu



Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu – S.P.  
CEP: 18.618-970  
Fone: (14) 3880-1608 / 3880-1609  
e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br  
kleber@fmb.unesp.br  
e-mail coordenadoria: smolina@fmb.unesp.br



Registrado no Ministério da Saúde  
em 30 de abril de 1997

Botucatu, 30 de setembro de 2016

OF. 99/2016-CEP

Ilustríssima Senhora  
Profa. Dra. Daniele Cristina Catâneo  
Departamento de Cirurgia e Ortopedia da  
Faculdade de Medicina de Botucatu

Prezada Profa. Daniele,

Com referência a solicitação de Vossa Senhoria referente ao Estudo "Mitomicina C Tópica no tratamento conservador das estenoses laringotraqueais: Revisão Sistemática e metanálise proporcional" a ser conduzida por Thereza Lemos de Oliveira Queiroga, orientada por Vossa Senhoria, coorientada pela Profa. Dra. Regina Helena Garcia Martins informo tratar-se de "Revisão Sistemática da Literatura", sem necessidade de obtenção de parecer ético.

Atenciosamente,

  
Profª Drª Silvana Andrea Molina Lima  
Coordenadora do CEP.