

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Medicina: Cirurgia – Otorrinolaringologia

**MIRINGOTOMIA PELO MÉTODO DE MICROELETROCAUTÉRIO
POR RADIOFREQUÊNCIA ASSOCIADO À MITOMICINA C EM
MODELO ANIMAL**

Vanessa Chisté Guimarães Faccini

Orientador: Professor Doutor Luiz Lavinsky

Dissertação de Mestrado

Porto Alegre

2007

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Medicina: Cirurgia – Otorrinolaringologia

**MIRINGOTOMIA PELO MÉTODO DE MICROELETROCAUTÉRIO
POR RADIOFREQUÊNCIA ASSOCIADO À MITOMICINA C EM
MODELO ANIMAL**

Vanessa Chisté Guimarães Faccini

Orientador: Professor Doutor Luiz Lavinsky

Dissertação de Mestrado

Porto Alegre

2007

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)

F137m Faccini, Vanessa Chisté Guimarães

Miringotomia pelo método de microeletrocautério por radiofrequência associado à mitomicina C em modelo animal / Vanessa Chisté Guimarães Faccini; orient. Luiz Lavinsky. – Porto Alegre: 2007.
41 f. : il.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Curso de Pós-Graduação em Medicina: Cirurgia.

1. Miringotomia. 2. Radiofrequência. 3. Mitomicina C.
I. Lavinsky, Luiz. II. Título.

CDD 617.8

Bibliotecária Responsável
Iara Breda de Azeredo
CRB 10/1379

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Luiz Lavinsky, meu orientador, que através de seus ensinamentos, incentivou-me a iniciar a pesquisa científica. Serei sempre grata às diversas horas dedicadas à minha orientação e à revisão crítica e minuciosa deste estudo.

À Prof. Dra. Roseli Möllerke, médica veterinária, que me auxiliou com intensa dedicação à pesquisa científica na Unidade Experimental do HCPA. Em todos momentos que necessitei de sua ajuda, ela estava ao meu lado me orientado generosamente no manuseio dos animais.

Ao meu pai, Adamastor T. C. Guimarães, que sempre esteve ao meu lado, me orientando e, foi um dos maiores incentivadores e entusiastas desta pesquisa.

Ao meu esposo, Felipe Puricelli Faccini, que através de seu companheirismo e entusiasmo foi um brilhante parceiro no desenvolvimento deste trabalho.

RESUMO

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

Palavras-chave: Miringotomia. Radiofrequência. Mitomicina C.

ABSTRACT

Introduction. The present study describes the myringotomy by radiofrequency, isolated or associated to mitomycin C, an alternative surgical technique to the insertion of a ventilation tube through the tympanic membrane, and emphasizes the value of this easier surgical procedure requiring no general anesthesia and avoiding the complications that can occur with the ventilation tube. **Method.** Randomized and compared study in Wistar rats. The time elapsed for tympanic membrane recovery was compared between the myringotomy with microlancet and the myringotomy by radiofrequency (0.3mm and 0.7mm tip) isolated or associated to mitomycin C. **Results.** There was a statistically significant difference between the procedures. Analysis (Wilcoxon Test) of the myringotomy with 0.7mm tip radiofrequency associated to mitomycin C revealed $P < 0,001$. The longest time for membrane recovery was 44 days with a mean of 14 days. **Conclusion.** Myringotomy by radiofrequency lasts longer than myringotomy with microlancet. The association of the radiofrequency with 0.7mm tip to mitomycin C enhances the patency of the myringotomy.

KEY WORDS: Myringotomy. Radiofrequency. Mitomycin C.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Videofotografia de miringotomia por microlanceta em orelha direita (microscópio cirúrgico DF Vasconcelos)	29
Figura 2 - Videofotografia de miringotomia por microeletrocautério com ponteira 0,7 mm associado à mitomicina C em orelha esquerda (microscópio cirúrgico DF Vasconcelos)	30
Figura 3 - Boxplot da comparação entre os três grupos quanto ao tempo de fechamento da miringotomia (dias). oe = orelha esquerda. Resultados apresentados como mediana e intervalo interquartil P25-75	31

ABREVIATURAS

ML-OD = miringotomia por microlanceta em orelha direita

MT = membrana timpânica

OD = orelha direita

OE = orelha esquerda

OME = otite média com efusão

P25 = percentil 25

P75 = percentil 75

RFMIT-OE = miringotomia por microeletrocautério por radiofrequência associado à
mitomicina C em orelha esquerda

RF-OE = miringotomia por microeletrocautério por radiofrequência em orelha esquerda

TV = tubo de ventilação

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	9
2	OBJETIVO	12
3	REVISÃO DE LITERATURA	13
3.1	CONCEITOS RELEVANTES EM OTITE MÉDIA COM EFUSÃO	13
3.2	RECONSTITUIÇÃO DA MEMBRANA TIMPÂNICA APÓS MIRINGOTOMIA	19
3.3	TÉCNICAS CIRÚRGICAS ALTERNATIVAS PARA O TRATAMENTO DA OTITE MÉDIA COM EFUSÃO	21
3.4	MICROELETROCAUTÉRIO POR RADIOFREQUÊNCIA TIPO LAVINSKY / HCPA	23
3.5	ESTUDO EXPERIMENTAL EM RATOS	25
4	MATERIAL E MÉTODOS	27
4.1	ESTUDO EXPERIMENTAL	27
4.2	TÉCNICA DE MIRINGOTOMIA POR MICROLANCETA	28
4.3	TÉCNICA DE MIRINGOTOMIA POR MICROCAUTÉRIO TIPO LAVINSKY / HCPA	28
4.4	ANÁLISE ESTATÍSTICA	29
4.5	CÁLCULO DO TAMANHO DA AMOSTRA	29
5	RESULTADOS	30
6	DISCUSSÃO	33
7	CONCLUSÃO	39
	REFERÊNCIAS	40
	ARTIGO ORIGINAL EM LÍNGUA INGLESA	44

1 INTRODUÇÃO

A otite média com efusão (OME) apresenta um impacto sócio-econômico relevante, já que é considerada a causa mais freqüente de perda auditiva na infância, podendo ocasionar alterações na fala e retardo no aprendizado escolar (1). Segundo dados da Academia Americana de Pediatria e Academia Americana de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço, aproximadamente 90% das crianças têm OME em algum momento antes de ingressar à escola, mais freqüentemente entre os seis meses e quatro anos de idade. No primeiro ano de vida, em torno de 50% das crianças irão apresentar OME, aumentando para 60% aos 2 anos de idade. A maioria dos quadros resolve-se espontaneamente em três meses, porém, 30% podem apresentar recorrências. Aproximadamente, 5 a 10% dos casos podem necessitar tratamento cirúrgico (2).

Castagno et al., encontraram um extraordinário pico sazonal de OME no inverno, apenas em crianças de grupo CD (baixo nível sócio-econômico). A prevalência encontrada no inverno no grupo AB (alto nível sócio-econômico) foi de 28.6% e na classe CD foi 81%, demonstrando que além da sazonalidade, o fator sócio-econômico exerce um papel fundamental na prevalência de OME (3).

Em 1954, Armstrong publicou um artigo denominado “*A new treatment for chronic secretory otitis media*”, popularizando a utilização do tubo de ventilação como tratamento da otite média secretora. O autor ilustrou, com sucesso, a utilização de um pequeno fragmento de um tubo de plástico com diâmetro de 1.5 mm, inserido na membrana timpânica (MT), proporcionando ventilação contínua entre a orelha média e o meio externo. Armstrong ressaltou ainda que este tubo poderia permanecer no local, pelo tempo que fosse necessário, porém, na maioria dos casos, a permanência durante 3 semanas seria suficiente para a reversão do quadro de OME (4).

Neste artigo, o autor relatou minuciosamente o caso de um paciente com história de otite média secretora em ouvido direito. Durante seis meses, o mesmo foi tratado clinicamente, sem melhora do quadro. O autor descreveu, então, tentativas frustradas de tratar a OME somente com miringotomia e, após, miringotomia com inserção de um tubo de vinil por somente 15 dias. Finalmente, o paciente ficou livre dos sintomas, quando o tubo foi mantido por 30 dias. Entretanto, Armstrong ressaltou, nesta mesma publicação, que se o tubo permanecer por um tempo bastante prolongado, a MT poderá apresentar perfuração persistente (4).

A partir do momento em que o paciente, portador de OME, torna-se um candidato ao tratamento cirúrgico, a primeira opção ainda é a miringotomia com colocação de tubo de ventilação (TV) (1). Atualmente, este procedimento cirúrgico é um dos mais realizados nos Estados Unidos e é a principal razão pela qual uma criança recebe anestesia geral, principalmente, por apresentar-se como um procedimento cirúrgico de fácil execução e benefícios significativos (5). Entretanto, a inserção de TV na membrana timpânica pode acarretar uma série de complicações indesejadas. Há vários estudos na literatura descrevendo as seqüelas geradas pelo TV. As principais são: otorréia, perfuração timpânica após a extrusão do TV, retração timpânica, timpanosclerose, retenção do TV por um período mais prolongado (6-10). Uma retração timpânica sob forma circunscrita pode ocorrer no local onde previamente foi inserido um tubo de ventilação, em casos de recorrência da OME. Nestes casos, esta retração deve-se ao trauma ocorrido na camada de colágeno, provocado pela colocação do tubo de ventilação, que associado ao restabelecimento da pressão negativa na orelha média, pode evoluir para a forma atelectásica da doença (11).

Além disso, de Beer et al., demonstraram que adultos jovens (18 anos de idade) com história prévia de OME e inserção de TV apresentam mais hipoacusia quando comparados com aqueles que não foram submetidos ao tratamento cirúrgico. A maioria dos pacientes, portadores de perda auditiva, apresentavam lesões de MT (timpanosclerose, atrofia de MT, perfuração, retração do ático e da porção tensa) conseqüentes à miringotomia com colocação de TV. Os autores ressaltam que, as lesões de MT, não são necessariamente um pré-requisito para o desenvolvimento da deficiência auditiva, mas são bastante prevalentes como um fator mediador entre a inserção do TV na infância e a hipoacusia no adulto jovem (12).

Recentemente, algumas pesquisas vêm sendo desenvolvidas com o objetivo de demonstrar que o TV pode ser um reservatório de biofilmes gerando, desta forma, quadros de otorréia crônica resistentes à antibioticoterapia convencional. Através da microscopia eletrônica é possível observar diretamente a presença destes agregados bacterianos, chamadas biofilmes (13; 14). Jang et al. descrevem 12 casos de pacientes com otorréia unilateral após colocação de TV, sem resposta à ciprofloxacina tópica. Os tubos de ventilação foram removidos e observou-se a presença de biofilmes através da microscopia eletrônica (15).

Nos últimos anos, vêm sendo estudadas, técnicas alternativas ao TV, com objetivo de restaurar a funcionalidade da orelha média. Saito et al., em 1978, iniciaram o estudo da miringotomia através do eletrocautério, comprovando que as queimaduras provocadas por este aparelho têm uma resistência maior à cicatrização (16).

Nosso estudo faz parte de uma linha de pesquisa desenvolvida pelo orientador desta tese, no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, cujo objetivo é avaliar as diferentes técnicas de miringotomia, alternativas à inserção do tubo de ventilação.

Esta linha de pesquisa iniciou com um estudo que avaliava o emprego da miringotomia por microeletrocautério no tratamento da otite média secretora, desenvolvido em crianças de 2 a 10 anos de idade. Wenzel et al., encontraram um tempo médio de oclusão da miringotomia de 2,83 meses (desvio-padrão = 1,39 meses). O tempo mínimo registrado foi de 1,02 meses e o máximo foi de 8,88 meses (17).

Castagno et al. deram continuidade a esta linha de pesquisa, realizando um estudo experimental, em ratos, que comparava a técnica de miringotomia por microlanceta e por laser de argônio. Entretanto, ambas as técnicas apresentaram evolução semelhante e houve cicatrização completa até 10 dias, em todas miringotomias. Desta forma, este método demonstrou ser de baixa utilidade para os objetivos propostos (18).

Todos esses trabalhos científicos motivaram o presente estudo, cujo objetivo primordial, é avaliar a patência da miringotomia realizada pelo aparelho de microeletrocautério por radiofrequência, isolado e associado à mitomicina C. A associação desta substância quimioterápica tem como objetivo otimizar o tempo de cicatrização da miringotomia. Portanto, este estudo tem como finalidade encontrar um método de aeração da caixa timpânica que proporcione tempo médio de patência capaz de restaurar a funcionalidade da orelha média e que ao mesmo tempo, apresente simplicidade na execução.

2 OBJETIVO

Avaliar o tempo de cicatrização pela técnica de miringotomia por microeletrocautério por radiofrequência associada ou não à mitomicina C e compará-la à técnica por microlanceta.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 CONCEITOS RELEVANTES EM OTITE MÉDIA COM EFUSÃO

Otite média é um termo genérico que se refere a um processo inflamatório na orelha média independente da etiologia. Otite média com efusão (OME) é um processo inflamatório da mucosa da orelha média com presença de líquido neste espaço; sem sinais e sintomas de infecção aguda e com membrana timpânica íntegra. Esta efusão pode ser serosa ou secretora, com baixa ou alta concentração protéica, respectivamente. A efusão serosa é formada por um transudato devido ao aumento da permeabilidade capilar, enquanto a mucóide (ou secretora) é constituída por um exsudato produzido por glândulas secretoras (19).

Kawano et al. acreditam que mucinas estão presentes tanto na efusão de aspecto seroso quanto na mucóide, entretanto, estas mucinas, possivelmente, apresentam natureza distinta e concentrações diferentes (20).

Apesar de apresentar uma definição bastante simplista, há uma série de controvérsias quanto à terminologia desta doença. Alguns autores preferem denominá-la otite média secretora, outros, otite média serosa e ainda, otite média catarral e otite média mucóide. Esta variabilidade encontrada na nomenclatura deve-se às diferentes apresentações que a efusão sofre no curso natural da doença. Pelo simples fato da efusão poder apresentar-se como um transudato (seroso), a terminologia otite média secretora (muito utilizado na área médica) não é a mais adequada, sendo então, mais aceitável, OME (19). Desta forma, a utilização da terminologia OME, englobaria tanto a forma serosa quanto à secretora.

Em relação à etiologia da OME, trata-se de uma doença multifatorial. Os principais fatores de risco envolvidos no desenvolvimento desta doença são: infecções de vias aéreas superiores, obstruções funcionais ou anatômicas da tuba auditiva e infecções bacterianas ou virais da mucosa da orelha média (21; 22).

Straetmans et al realizaram um estudo sobre as funções da tuba auditiva (ventilação e proteção) e não demonstraram diferença ao comparar os testes de função tubária de pacientes que apresentavam OME recorrente, com os casos não recorrentes (23).

Bluestone et al. descreveram um estudo envolvendo pacientes adultos com refluxo gastroesofágico e OME ou disfunção da tuba auditiva. Nesta pesquisa, houve uma associação e foi constatado que o tratamento anti-refluxo seria efetivo no alívio dos sintomas otológicos.

Entretanto, este estudo não foi randomizado e, por isso, não apresentou validade científica. Até o momento, não há nenhuma comprovação que o refluxo gastroesofágico estivesse envolvido na fisiopatogenia da OME, mesmo havendo uma relação favorável nos trabalhos publicados (22).

O papel das alergias nas otites continua sendo foco de estudo, alguns trabalhos têm evidenciado que a alergia pode participar da patogênese da OME (22).

Lovejoy et al. concluíram que a baixa umidade relativa do ar (10 a 12%) poderia ser um fator de risco para a OME em testes com animais e sugeriram estudos neste sentido em humanos para investigar melhor esta relação. Estes autores acreditam que a baixa umidade poderia induzir a uma redução da ventilação através da tuba auditiva e a uma disfunção ciliar com um aumento de células secretoras (24).

Em relação a fisiopatogênese da OME, é importante descrever que a orelha média é revestida por um epitélio cubóide ciliar com células submucosas e caliciformes produtoras de muco. O transporte mucociliar unidirecional, com sentido orelha média-rinofaringe, confere à tuba auditiva uma função de drenagem. A tuba auditiva desempenha três funções fisiológicas principais: proteção contra secreções e pressão sonora advindas da nasofaringe; drenagem das secreções produzidas na orelha média em direção à nasofaringe; e ventilação da orelha média, equilibrando as pressões entre o meio externo e a caixa timpânica. Qualquer situação capaz de produzir disfunção tubária tem o potencial de conduzir a um quadro de efusão (22).

A manutenção da obstrução tubária provoca uma pressão negativa intratimpânica que, inicialmente, leva a uma vasodilatação, com conseqüente extravasamento de plasma à cavidade da orelha média. Dessa forma, configura-se um quadro de otite média serosa. A perpetuação da pressão negativa, associada à ausência de ventilação da orelha média, induz alterações histopatológicas (metaplasia epitelial), causando aumento do número de células caliciformes e glândulas submucosas. Essa modificação resulta na produção de secreções com maior conteúdo protéico, estabelecendo-se, então, a otite média mucóide ou secretora (25).

Por outro lado, Sadé et al. descreveram uma hipótese da fisiopatogênese da OME, contrária à teoria do “hydrops ex vacuo”. Estes autores acreditam que a fisiopatogenia da OME estaria relacionada com uma obstrução secundária da tuba auditiva devido à presença de muco, que seria produzido de forma excessiva em decorrência de um processo inflamatório da mucosa da orelha média. O muco ficaria, então, estagnado na caixa timpânica e na tuba auditiva causando uma pressão negativa que levaria a um déficit das trocas gasosas no interior da orelha média. Ainda, os autores questionam se a hipertrofia adenoidiana é realmente responsável por um quadro de OME, secundário à obstrução da tuba auditiva (26).

Kawano et al. relataram que a OME é, frequentemente, precedida por otite média aguda e sugerem que este episódio infeccioso da orelha média seja um pré-requisito para o desenvolvimento da efusão. Esses autores realizaram um estudo sobre os fatores que poderiam ocasionar metaplasia e hiperplasia da mucosa da orelha média e, ainda, sobre a hiperprodução de mucina e concluíram que o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) exerce um papel fundamental na patogênese da OME. Muitos investigadores demonstraram que metabólitos e endotoxinas bacterianas são encontradas na efusão da orelha média e são potentes estímulos para produção de TNF- α . Esse estudo sugere que o TNF- α e a obstrução da tuba auditiva levam a uma importante reação inflamatória, ocasionando metaplasia e hiperplasia das células da mucosa, acompanhada de uma quantidade abundante de mucina presente na efusão da orelha média (20).

Nell et al. demonstraram que a inoculação de endotoxinas bacterianas, assim como a obstrução da tuba auditiva, induz a um processo inflamatório da mucosa da orelha média associado ao aumento de células secretoras e a diminuição de células ciliadas. Estes fatores poderiam predispor a recorrência e a cronificação da OME (27).

Sadé et al. relataram que a pressão baixa ou negativa na orelha média (comparada à pressão atmosférica) é considerada um importante fator relacionado à patogênese da otite média crônica. A cavidade timpânica é separada da circulação pelo epitélio; os gases passam passivamente do sangue venoso para a orelha média, e vice-versa, de acordo com as diferenças de pressão parcial dos gases em questão. Em condições fisiológicas normais, a pressão parcial dos gases tende a equalizar a pressão entre a cavidade e os vasos venosos da orelha média. O nitrogênio (N₂) apresenta uma pressão parcial na cavidade da orelha média maior do que na circulação venosa. Em decorrência da sua baixa solubilidade nos tecidos e no sangue, se comparado a outros gases, o N₂ mantém-se por um período relativamente longo na orelha média, proporcionando a esta cavidade a mesma pressão encontrada na atmosfera. Durante um processo inflamatório da mucosa da orelha média, há um aumento no número dos vasos sanguíneos, proporcionando uma maior perfusão de N₂ em direção aos vasos, criando-se, então, uma pressão negativa intra-timpânica (26).

Honjo et al. realizaram um estudo sobre a funcionalidade das trocas gasosas da mucosa da orelha média de crianças com OME e encontraram uma redução nesta função de 50%. Porém, mais interessante foi que a presença ou a ausência desta função estava correlacionada de forma significativa com a presença ou ausência de um espaço pneumático da mastóide (examinada através de tomografia computadorizada). Estes resultados podem indicar que a adequada aeração da orelha média e mastóide é necessária para que as trocas

gasosas sejam eficazes e que mastóides mais pneumatizadas são mais vantajosas na preservação desta aeração da orelha média quando há efusão. Essa pode ser uma das razões pelos quais mastóides maiores apresentam uma menor suscetibilidade e uma maior chance de cura espontânea da OME. Estes autores enfatizam que as trocas gasosas transmucosas desempenham um papel tão importante quanto à tuba auditiva, na ventilação e regulação da pressão no interior da orelha média (28; 29).

Aoki et al. ressaltam que o crescimento das células da mastóide e as trocas gasosas transmucosas da orelha média são afetadas pelas mudanças histopatológicas da camada subepitelial da mucosa durante um processo inflamatório crônico (30).

Em um estudo, foi realizada uma comparação entre o comprimento da tuba auditiva de crianças com a de adultos. Foi demonstrado que a principal razão do aumento no comprimento da tuba auditiva seria o crescimento da porção óssea e que este seria paralelo ao crescimento e ao desenvolvimento facial. Foi documentado que o comprimento da porção cartilaginosa para a óssea era de 8:1 em crianças, porém, 4:1 em adultos. Além disso, demonstrou-se que o ângulo da porção cartilaginosa e óssea muda com o crescimento tornando-se mais vertical. Todos esses fatores comprovam o motivo de uma incidência maior de otites em crianças do que em adultos (22).

Febre, otalgia e outros sintomas de infecção aguda não fazem parte do quadro clínico da OME (1). Hipoacusia, desconforto e plenitude auricular são os sintomas mais freqüentemente referidos pelos pacientes adultos e, geralmente, não são relatados pelas crianças (3).

O objetivo do tratamento da OME é corrigir a hipoacusia e evitar danos à orelha média. A conduta expectante é a recomendação atual e baseia-se na tendência da OME ser uma doença auto-limitada. Esta afirmação tem sido muito bem documentada em estudos de coorte e randomizados. Em torno de 75% a 90% dos casos de OME (residual após um episódio de otite média aguda) há resolução espontânea em até 3 meses. Na grande maioria dos casos, esta cura deve-se ao processo de amadurecimento da tuba auditiva e à melhora das condições que favorecem a inflamação e o edema da mucosa. A conduta expectante durante 3 meses está indicada somente para crianças que não estão em risco de desenvolver dificuldades lingüísticas, sensoriais ou cognitivas (1).

Rosenfeld et al. ressaltam que, quanto ao tratamento clínico da OME, antihistamínicos e descongestionantes são ineficazes e, portanto, não são recomendados. Antimicrobianos e corticóides não apresentam benefícios a longo prazo. Entretanto, em alguns casos a antibioticoterapia associada ou não à corticoterapia, pode ser considerada

como uma opção, pois apresenta benefícios a curto prazo. Uma meta-análise demonstrou não haver diferença com o uso do corticóide quando comparado com placebo, porém apresentou um benefício a curto prazo com a associação de corticóide e antibiótico *versus* somente antibiótico (1).

Em uma meta-análise, foram randomizadas crianças com OME bilateral (por 3 meses ou mais) para tratamentos diferentes (amoxicilina-clavulanato *versus* placebo). A resolução ocorreu em 16% dos placebos e 47% daqueles que receberam antibioticoterapia. Estes benefícios foram considerados moderados, pois foram necessários tratar 3 pacientes para que apenas um obtivesse resultado satisfatório (10).

Não está recomendada terapia anti-alérgica, devido às insuficientes evidências científicas de associação causal entre alergia e OME (1; 10).

As decisões e os manejos frente a uma criança com OME dependem do tempo da efusão, do comprometimento uni ou bilateral, adicionado à presença de sintomas severos associados. Crianças que apresentam a coexistência de outras doenças que, associadas a OME, tem um risco mais elevado de déficit no desenvolvimento da linguagem e do aprendizado, devem ser manejadas independente do tempo de evolução da efusão. Como por exemplo, podemos citar crianças portadoras de síndrome de Down, alterações craniofaciais, autismo, cegueira e palato fendido. Por outro lado, pacientes sem estes fatores de risco devem ser submetidos a testes auditivos após três meses de evolução da OME. A conduta baseia-se também em função da audição, portanto, frente a limiares auditivos piores que 40 dB está recomendada a terapia cirúrgica, entre 21 e 39 dB o manejo deve ser individualizado de acordo com a duração da efusão e com as dificuldades de aprendizado. Por fim, níveis auditivos abaixo de 20 dB não apresentam, naquele momento, indicação cirúrgica e testes auditivos devem ser repetidos em 3 meses. Quando uma criança torna-se um candidato à intervenção cirúrgica, o procedimento de escolha é a miringotomia com inserção do TV, pois estudos randomizados evidenciaram um decréscimo na prevalência da efusão e melhora nos níveis auditivos de 6 a 12 dB (1; 2).

A realização de miringotomia com colocação de TV permite a recuperação dos limiares auditivos pré-efusão e, além disso, restabelece a ventilação da orelha média, abolindo a pressão negativa intra-timpânica. Desta forma, há um processo de normalização da mucosa com um aumento das células ciliadas e redução na capacidade de secreção (26; 31).

Adenoidectomia não é aconselhada como terapia cirúrgica inicial para OME, a não ser que haja indicações bastante evidentes, como: obstrução nasal crônica decorrente de hipertrofia adenoidiana, adenoidite ou sinusite crônica. Aproximadamente, 20 a 50% das

crianças que recebem TV, apresentam novo episódio de OME após a extrusão do TV. Nesses casos, a adenoidectomia associada à miringotomia com TV é aconselhada (1; 2).

Alguns estudos randomizados alertam que crianças portadoras de OME, com desenvolvimento lingüístico e auditivo normal, não apresentam benefícios a longo prazo se forem submetidas a uma imediata miringotomia com colocação de TV, quando comparadas às crianças com OME que ficam em observação por um período maior (32; 33).

Em um estudo realizado em Pittsburgh, 429 crianças com efusão persistente em orelha média foram randomizadas em 2 grupos. Um grupo era prontamente submetido à colocação de TV e, em outro grupo, esperava-se 9 meses para a inserção do mesmo, se ainda houvesse efusão. Foram realizados testes de desenvolvimento cognitivo, lingüístico e psicossocial. As crianças foram acompanhadas até os 6 anos de idade. Neste estudo, não houve diferença estatisticamente significativa entre os 2 grupos e a inserção imediata de TV não proporcionou um melhor aprendizado e desenvolvimento lingüístico para a criança. Na ausência de hipoacusia significativa ou de alterações estruturais importantes da orelha média, o TV pode ser postergado para 9 ou até 12 meses (32).

Conforme Armstrong já havia relatado em 1954, o tempo necessário para a resolução da efusão da orelha média seria de 3 a 4 semanas. Naquela época, este autor já se preocupava em enfatizar que a ventilação da orelha média deveria ser mantida por um período mais próximo do fisiológico (4).

Aoki et al. demonstraram que não há necessidade de manter-se a orelha média ventilada por períodos tão prolongados como, por exemplo, 6 a 9 meses. Estes autores afirmaram que após 2 meses de tratamento com TV, a efusão e o processo inflamatório da mucosa da orelha média haviam desaparecido, assim como, o espaço pneumático havia se expandido (30).

Conforme supracitado na introdução, a miringotomia com inserção de TV proporciona uma série de complicações. Este estudo tem, então, como finalidade, demonstrar uma técnica cirúrgica alternativa ao TV, através do microeletrocautério por radiofrequência associado ou não à mitomicina C, que proporcione facilidade na execução e que mantenha a miringotomia por um tempo viável não tão prolongado como o TV.

3.2 RECONSTITUIÇÃO DA MEMBRANA TIMPÂNICA APÓS MIRINGOTOMIA

A membrana timpânica (MT) é formada por uma parte tensa e uma parte flácida (membrana de Scrapnell). As dimensões da MT são: 10 mm de altura, 9 mm de largura, espessura variável de 0,05 a 0,09mm, superfície total de 85mm², sendo 65mm² de área útil ou vibrátil. A parte tensa da MT é constituída de 3 camadas e apresenta natureza fibroelástica. A camada externa é de origem ectodérmica epitelial; a interna de origem endodérmica, formada pela mucosa da caixa timpânica; e a camada média constituída por um sistema de fibras colágenas que conferem à MT suas características vibratórias.

A lâmina própria da parte tensa é bastante fina, porém, surpreendentemente, forte. A parte flácida é mais espessa e elástica. Stenfeldt et al. realizaram um estudo imunohistológico da MT de ratos. Estes autores demonstraram que há diferentes propriedades entre esses dois tecidos, indicando que essas estruturas têm funções distintas na fisiologia da orelha média. Em membranas timpânicas sem processos inflamatórios, o colágeno tipo II foi o constituinte principal da lâmina própria da porção tensa e não estava presente na porção flácida da MT. O colágeno tipo I foi mais encontrado na porção flácida e ao redor do cabo do martelo. O colágeno tipo III foi identificado na região do *annulus* e do cabo do martelo. Após uma mirringotomia, não se encontrava colágeno tipo II na borda da perfuração. Em contraste, os colágenos tipo I e tipo III foram encontrados na área cicatricial ao redor da perfuração. Na fase de cicatrização da MT, há uma intensa migração e proliferação de fibroblastos, produzindo matriz extracelular rica em colágenos tipo I e III, fibronectina e proteoglicanos. Após 3 meses da mirringotomia, a MT já cicatrizada, apresentava no local da incisão, os 3 tipos de colágenos. Há, portanto, após uma mirringotomia, uma modificação na estrutura dos colágenos da MT durante a fase de cicatrização (34).

Wang et al. realizaram um estudo cujo modelo animal era composto por 50 ratos e sugeriram que a camada epitelial é a mais importante no processo de cicatrização das perfurações da MT. Seus resultados mostraram que durante a fase inicial, logo após a injúria, há uma intensa atividade mitótica localizada no *anulus* e cabo do martelo. Na região ao redor da perfuração, há uma retração da camada epitelial, não demonstrando evidências de atividade mitótica local. Este fenômeno sugere que não há uma proliferação celular *in situ*, mas sim uma intensa hiperplasia e migração celular das regiões do *anulus* e do martelo. Segundo esses autores, não há correlação entre o tempo de fechamento da perfuração e o diâmetro da mesma, pois o tempo de cicatrização depende da migração das células epiteliais da região

do cabo do martelo e do *annulus*. Com isso, os autores afirmam que o período de cicatrização é similar em MT de mesmo diâmetro, independente do tamanho da miringotomia (35).

A miringotomia incisional sem uso de TV cicatriza em poucos dias, sendo ineficaz no tratamento da OME, pois não permite a restauração das alterações da mucosa da orelha média e da funcionalidade da mesma (36-38).

3.3 TÉCNICAS CIRÚRGICAS ALTERNATIVAS PARA O TRATAMENTO DA OTITE MÉDIA COM EFUSÃO

A miringotomia com colocação de TV é a terapia cirúrgica de escolha para o tratamento da OME. Entretanto, em decorrência de suas complicações, vários pesquisadores vêm propondo técnicas cirúrgicas alternativas ao TV.

Em 1978, Saito et al., realizaram um estudo sobre miringotomia através de cautério e demonstraram que o tamanho da perfuração estava diretamente relacionado com o tempo de oclusão. Em pacientes que foram submetidos a perfurações timpânicas com tamanho de um quadrante, as miringotomias permaneceram patentes durante 6 meses. Perfurações com diâmetro menor que um quadrante, cicatrizaram em 3 meses (16).

Em 1982, Goode realizou a primeira miringotomia por laser de CO₂ em humanos e a descreveu como uma técnica prolongadora da ventilação da orelha média, quando comparada à miringotomia incisional. Desde então, várias pesquisas vêm sendo desenvolvidas com o objetivo de avaliar técnicas cirúrgicas alternativas à miringotomia incisional com inserção do TV (36; 39).

Alguns estudos vêm propondo a utilização do laser CO₂, como forma alternativa de tratamento, principalmente, pelo fato de que esta técnica cirúrgica tem evidenciado menos complicações que o uso de TV. Sedlmaier et al. encontraram um tempo médio de cicatrização da MT (após a realização de miringotomia com laser CO₂) de 16.35 dias (mínimo de 8 dias e máximo de 34 dias). A recorrência de OME ocorreu em 26.3% dos pacientes que apresentavam secreção de aspecto mucóide no intra-operatório, e 13.5% dos pacientes com efusão de aspecto seroso (40).

Em um estudo experimental, Valtonen realizou miringotomia com laser de CO₂ em chinchilas e comparou com miringotomia por lanceta. A média de patência encontrada nos animais submetidos à incisão por lanceta foi de 10 dias e de 21.8 dias nos que foram submetidos ao laser. Houve diferença estatisticamente significativa. Ainda neste estudo, os autores comparam duas formas diferentes de miringotomia por laser: arredondada e semicircunferencial. A primeira não demonstrou um tempo de patência maior do que a miringotomia por lanceta. Já a incisão semicircunferencial apresentou uma média de cicatrização de 25.8 dias (41).

Cook et al. encontraram resultados bastante satisfatórios ao realizarem miringotomia com laser (OtoLAM) associado à adenoidectomia. Em 83% dos casos houve resolução

completa da doença da orelha média; e 92% dos pacientes apresentaram audição normal no terceiro mês de pós-operatório (42).

Castagno et al. apresentaram resultados semelhantes ao comparar a miringotomia mediada por laser de argônio com o microestilete (18).

Na literatura mundial, há uma escassez de estudos que avaliam a miringotomia realizada por radiofrequência. Entretanto, estas poucas publicações estimulam o estudo da radiofrequência como uma técnica prolongadora da patência da miringotomia, pois é uma tecnologia com custo inferior ao laser, além de apresentar uma técnica segura e ser de fácil utilização (43-45).

Os estudos internacionais, que visam manter a patência da miringotomia por um tempo médio, têm associado às técnicas de radiofrequência e laser, uma substância quimioterápica: a mitomicina C. Esta substância foi isolada em 1953 a partir do fungo *Streptomyces caespitosus* e, desde 1983, vem sendo usada com segurança em humanos (46). Esta droga é um antibiótico aminoglicosídeo com potencial antineoplásico. A mitomicina C, utilizada topicamente, age como um supressor da resposta inflamatória cicatricial, inibindo a mitose, a síntese protéica e de DNA. Desta forma, previne a proliferação de fibroblastos e o surgimento de fibrose. Na oftalmologia, esta droga é amplamente utilizada no tratamento do glaucoma, pterígio e dacriorinostomia (47). Recentes estudos têm investigado o uso da mitomicina C no tratamento da neoplasia intra-epitelial de conjuntiva e córnea, da fibrose sub-epitelial após cirurgia refrativa de córnea e na papilomatose recorrente de conjuntiva (37). Quanto à cirurgia do glaucoma, esta droga é efetiva na prevenção do fechamento da trabeculotomia realizada na esclera para drenar o humor aquoso (48).

Jang et al., investigaram o efeito da mitomicina C na cultura de fibroblastos da membrana timpânica de humanos. Os autores utilizaram diferentes concentrações (0.1, 0.2 e 0.4 mg/ml) desta substância por períodos de 5 e 10 minutos. O efeito anti-proliferativo fibroblástico foi maior na concentração de 0.4 mg/ml por um período de 10 minutos, apresentando em torno de 42% de viabilidade dos fibroblastos. Nesta mesma concentração, porém, com uma exposição de 5 minutos, 64% dos fibroblastos mantiveram-se viáveis. Houve uma diferença estatisticamente significativa entre as concentrações de 0.4 e 0.1 mg/ml de mitomicina C, e entre os tempos de exposição de 5 e 10 minutos (49).

Jassir et al. demonstraram que o uso tópico da mitomicina C, em modelo experimental, prolonga a patência da miringotomia, havendo um efeito dose-resposta entre as concentrações

de 0.05 e 0.4 mg/ml, ou seja, quanto maior a concentração, maior a duração da miringotomia. Entretanto, doses mais elevadas, como 2.0 mg/ml, estão associadas com um maior risco de toxicidade da mucosa da orelha média e otorrêia (50).

Em um estudo experimental, Estrem e Batra demonstraram que uma única aplicação intra-operatória de mitomicina C por 10 minutos é o suficiente para manter a aeração da orelha média por 1 a 3 meses. Porém, prolongando a exposição a esta substância por 20 minutos ou repetindo a aplicação, não há aumento da significância estatística em manter a miringotomia por um tempo maior (38). Estrem et al, em um estudo em modelo animal, realizaram a aplicação da mitomicina C previamente à miringotomia por laser e encontraram um tempo médio de cicatrização de 9.5 semanas. Ainda, demonstraram que o uso do laser associado à mitomicina C é estatisticamente mais significativo na manutenção da patência da miringotomia que somente o laser (51).

3.4 MICROELETROCAUTÉRIO POR RADIOFREQUÊNCIA TIPO LAVINSKY / HCPA

Os microeletrocautérios são utilizados para cirurgias em diversas especialidades médicas. Em 1994, com base na concepção do Prof. Luiz Lavinsky, o serviço de engenharia biomédica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) desenvolveu um equipamento eletrocirúrgico capaz de realizar microcauterizações com elevado grau de precisão e controle, em baixas potências de saída. Este equipamento foi inicialmente desenvolvido para estudo de uma nova modalidade de cirurgia otológica, a utriculostomia. Esta microcirurgia endolabiríntica foi, então, testada em ovelhas, obtendo resultados estimuladores (52).

O microcautério otológico possibilitava somente a execução de procedimentos de corte e/ou cauterização. Posteriormente, este aparelho foi aperfeiçoado, com a inclusão de um mecanismo de aspiração e descolamento, ampliando as possibilidades cirúrgicas (53).

Em 1998, Lavinsky et al. publicaram um estudo em seres humanos, utilizando o microcautério otológico com o dispositivo de descolamento e aspiração descrito acima. Os pacientes incluídos neste trabalho apresentavam indicação de estapedectomias e timpanoplastias. Os resultados constataram que o aparelho é efetivo na cauterização, hemostasia, corte, aspiração e descolamento (54).

O microcautério utiliza ponteiros confeccionadas a partir de finos tubos de aço inox, revestidos com um material isolante (Capanyl[®]). O diâmetro da extremidade das ponteiros pode variar de 0,2 a 1,0 mm e seu formato depende do tipo de emprego (corte, aspiração ou descolamento). As ponteiros conectam-se a uma caneta eletrocirúrgica que consiste de um corpo oco de formato anatômico, usinado em Technyl[®]. Através de um cabo flexível, a caneta liga-se ao equipamento cirúrgico.

O microcautério é um aparelho monopolar por radiofrequência, com controle de potência e temporização. O circuito temporizador automático, comandado por pedal, garante um ajuste preciso do tempo de fornecimento da potência de radiofrequência (RF) ao tecido. A potência máxima é de 35 Watts RMS, podendo ser ajustável. A corrente de RF apresenta algumas vantagens e, por isso, foi adotada neste equipamento. A RF não causa nenhum estímulo muscular ou nervoso e apresenta uma excelente distribuição superficial sobre o corpo do paciente, permitindo um grau elevado de localização e controle de atuação. Os efeitos obtidos com o microcautério dependem da densidade de corrente da extremidade que está em contato com o paciente. Como toda a corrente concentra-se em uma minúscula área (a ponta do bisturi), quanto maior for esta corrente, mais intenso será o resultado. O efeito de corte é obtido quando a corrente elétrica concentrada explodir as células do tecido, vaporizando os líquidos no seu interior. Já, o efeito coagulante é resultante de um aquecimento local do tecido, com maior ou menor grau de ressecamento. Desta forma, é possível realizar procedimentos de corte, cauterização e descolamento em regiões de difícil acesso, com apenas um instrumento (53).

A miringotomia por microcautério apresenta diversas vantagens em relação à técnica por laser. O custo de utilização de aparelho oscila em 5 a 10% do valor pago ao laser. Além disso, a ponteira apresenta um maior grau de precisão, pois todo calor concentra-se na sua extremidade e, a mesma, permite fazer angulações, de acordo com as necessidades. Quanto ao laser, pode haver uma certa restrição na sua atuação, em decorrência da angulação do raio incidente. O microeletrocautério apresenta vantagens em relação aos métodos que utilizam drogas vasoconstritoras para controlar o sangramento; pois estas medicações podem ser absorvidas pela janela redonda e representar um risco para o ouvido interno (53).

3.5 ESTUDO EXPERIMENTAL EM RATOS

As pesquisas científicas que avaliam novos tratamentos ou novas técnicas cirúrgicas apresentam alguns limites éticos, portanto, desde o início do século, vários estudos têm utilizado modelos experimentais com animais. Nesta tese, o animal escolhido foi o rato da linhagem Wistar, pois apresenta uma anatomia da orelha média muito semelhante à humana. A ampla disponibilidade desses ratos, baixo custo e fácil manuseio em laboratório os tornam uma boa alternativa em microcirurgia otológica experimental.

A partir de 1906, houve um esforço para padronizar a variante albina homozigótica dos ratos no Wistar Institute (Filadélfia). Foi, então, desenvolvido o rato de laboratório a partir do rato marrom selvagem, conhecido como *Rattus norvegicus*. A linhagem Wistar contribuiu para o desenvolvimento de outras linhagens. O rato atinge a idade adulta com 72 dias de vida e peso aproximado de 250-400g, sendo os machos maiores que as fêmeas.

Alguns cuidados devem ser tomados em relação ao manuseio do rato. A temperatura ambiental deve situar-se entre 20-24 °C, com umidade relativa de 50-70%. Ciclos de 12 h de luz/escuro, com intensidade luminosa a 1m do chão de 300 lux e dentro da gaiola de 60 lux. O nível de intensidade sonora deve situar-se entre 40-50dB. Deve haver uma área de chão de 250 cm² e altura de 18 cm. Os ratos podem comer diariamente 10% do seu peso; em laboratório deve-se dar preferência por uma ração padronizada. Se os ratos forem submetidos a estresse intenso ou condições ambientais inadequadas, podem vir a falecer. A anestesia dos ratos é preferencialmente realizada por via intramuscular, por ser mais prática. Em geral, utiliza-se a associação de cetamina (40-90 mg/kg) e xilazina (5-13mg/kg). A cetamina é um anestésico dissociativo, pois durante a indução anestésica o paciente humano sente-se dissociado de seu ambiente. A analgesia e amnésia são bastante evidentes, porém o relaxamento muscular é discreto. Xilazina é uma droga agonista alfa-adrenérgica muito usada em animais, de ação central, com efeito sedativo, analgésico e hipnótico; tem ação bradicardizante e hipotensora (18).

A orelha média dos ratos apresenta todas as estruturas dos humanos. Os ossículos têm cerca de ¼ das dimensões do homem e quase totalmente escondidos no epítimpano. A mastóide é substituída por uma única célula. O nervo facial encontra-se mais superficial e anterior (18; 55).

Castagno et al. compararam a anatomia da MT do rato Wistar com a humana e documentaram que a porção flácida da MT do rato equivale 29% da tensa, enquanto no homem equivale a 3-6% da tensa. A apófise curta do martelo aponta para a parede posterior no rato e no homem aponta para a parede anterior. O diâmetro antero-posterior da MT do rato é de 2.2 a 2.4 mm, já no homem é de 9 a 10.2mm. O cabo do martelo encontra-se levemente curvado em direção a parede anterior no rato; no humano inclina-se em direção a parede posterior (18).

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 ESTUDO EXPERIMENTAL

Quarenta e dois ratos da linhagem Wistar, machos, pesando em média 250-300 g, foram fornecidos pelo biotério do Creal (Porto Alegre/ RS) e mantidos em condições segundo as Normas para Manuseio de Animais em Laboratório, alimentados com ração e água *ad libitum*. O estudo experimental foi desenvolvido na Unidade Experimental do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Previamente à realização da anestesia, os ratos foram submetidos à tricotomia, com objetivo de colocar a placa do microcautério.

O protocolo anestésico estabelecido foi associação de cetamina (40-90 mg / kg) e xilazina (5-13 mg / kg) por via intramuscular. O estudo foi dividido em grupos 1, 2 e 3. Em todos os grupos a orelha direita (OD) foi o grupo controle, sendo realizada miringotomia por microlanceta (ML-OD). No grupo 1, foram estudados 14 ratos. Neste grupo, a orelha esquerda (OE) foi submetida à miringotomia por microeletrocautério por radiofrequência (RF-OE) com ponteira 0,3 mm. Entretanto, houve 2 óbitos, resultando 12 ratos. O grupo 2 foi composto por 13 ratos, sendo que a RF-OE foi realizada com ponteira de 0.7 mm. Neste grupo, houve 3 óbitos restando 10 animais.

No grupo 3, houve a tentativa de otimizar, ou seja, prolongar o período de patência da miringotomia pelo método de microeletrocautério, associando a esta técnica, a utilização da mitomicina C. Nesta fase, foram, então, disponibilizados 15 ratos, sendo realizadas miringotomias com microlanceta em orelha direita (ML-OD) e com microeletrocautério por radiofrequência associado à mitomicina C em orelha esquerda (RFMIT-OE). A ponteira do microcautério utilizada nesta segunda fase foi de 0.7 mm, já que na primeira fase foi demonstrado que este diâmetro permite um tempo de cicatrização mais prolongado. Após a realização da miringotomia por microcautério, um pequeno pedaço de gelfoam foi embebido em mitomicina C, sendo mantido por 10 minutos na incisão e após este período, foi, então, removido. A concentração de mitomicina C utilizada foi de 0.4 mg/dl. Não houve óbitos.

Todos os procedimentos foram documentados com gravação por meio de câmara de vídeo acoplada ao microscópio cirúrgico (DF Vasconcelos). Os exames de acompanhamento foram realizados no 3º, 7º, 10º, 14º, 17º, 21º dias após o dia do procedimento ou até a

cicatrização. A avaliação realizada durante todo o período do estudo foi binomial, ou seja, as miringotomias foram consideradas como “abertas” ou “fechadas”. Não foi realizada uma avaliação do diâmetro das miringotomias nos dias seguintes ao procedimento.

No momento em que houve cicatrização bilateral das miringotomias, os ratos foram, então, sacrificados pelo médico veterinário da Unidade Experimental do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. A eutanásia foi realizada em câmara de CO₂, para animais de laboratório, modelo BIOCAM-001.

4.2 TÉCNICA DE MIRINGOTOMIA POR MICROLANCETA

Durante a realização da miringotomia incisional nos ratos, é necessária uma lanceta com um diâmetro menor que a utilizada em cirurgias otológicas humanas, pois o diâmetro da membrana timpânica é de 2.2 a 2.4 mm. Portanto, neste estudo optou-se por uma microlanceta otológica, com ponta fina e cortante.

O rato era posicionado e o pavilhão auricular foi levemente tracionado, destinando-se a retificar o conduto auditivo externo. O espéculo auricular era, então, introduzido, possibilitando a visualização adequada da membrana timpânica e a miringotomia era realizada no quadrante ântero-inferior da mesma.

4.3 TÉCNICA DE MIRINGOTOMIA POR MICROCAUTÉRIO TIPO LAVINSKY / HCPA

Após a realização da miringotomia por microlanceta, em orelha direita, o rato era submetido à miringotomia por microcautério em orelha esquerda. Novamente o animal era posicionado, o pavilhão auricular levemente tracionado e o espéculo auricular era introduzido no conduto auditivo externo. Visualizando-se adequadamente a membrana timpânica, a ponteira (0.3 ou 0.7 mm de diâmetro) era delicadamente colocada sobre o quadrante antero-inferior da mesma, sem provocar nenhuma perfuração. A corrente de radiofrequência era, então, ativada através de um circuito temporizador automático, comandado pelo pedal.

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

1,50 segundos. Sendo assim, todos os animais do estudo receberam exatamente a mesma potência de radiofrequência e o mesmo tempo de atuação da mesma sobre a membrana timpânica.

4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

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

4.5 CÁLCULO DO TAMANHO DA AMOSTRA

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

5 RESULTADOS

Ao analisar a técnica por ML-OD dos 22 ratos dos grupos 1 e 2, observou-se que a totalidade da amostra apresentou cicatrização total até o 3º dia após o procedimento. Entretanto, a técnica de RF-OE apresentou uma distribuição mais assimétrica. Doze ratos foram submetidos à miringotomia por RF-OE com ponteira 0,3 mm (grupo 1). Destes, 6 ratos apresentaram cicatrização completa até o 3º dia após o procedimento, 4 ratos até o 7º dia e 2 ratos até o 10º dia. A mediana da frequência foi de 5 dias (P25= 3 dias; P75=7 dias). Analisando os 10 ratos submetidos à RF-OE com ponteira 0,7 mm (grupo 2), observou-se: 1 rato apresentou cicatrização completa até o 3º dia após o procedimento, 3 ratos até o 7º dia, 3 ratos até o 10º dia, 2 ratos até o 14º dia e 1 rato até o 21º dia. A mediana calculada foi de 10 (P25=7 dias; P75= 14).

No grupo 3, 9 ratos submetidos à ML-OD cicatrizaram até o 7º dia (figura 1) e 6 ratos até o 3º dia. Ao analisar a técnica de RFMIT-OE, os dados encontrados foram: 4 ratos cicatrizaram até o 10º dia, 5 até o 14º dia, 1 até o 17º dia, 1 até o 24º dia, 2 até o 30º dia (figura 2) e 2 até o 44º dia. A mediana calculada foi 14 em OE (P25= 10 dias; P75= 30 dias).

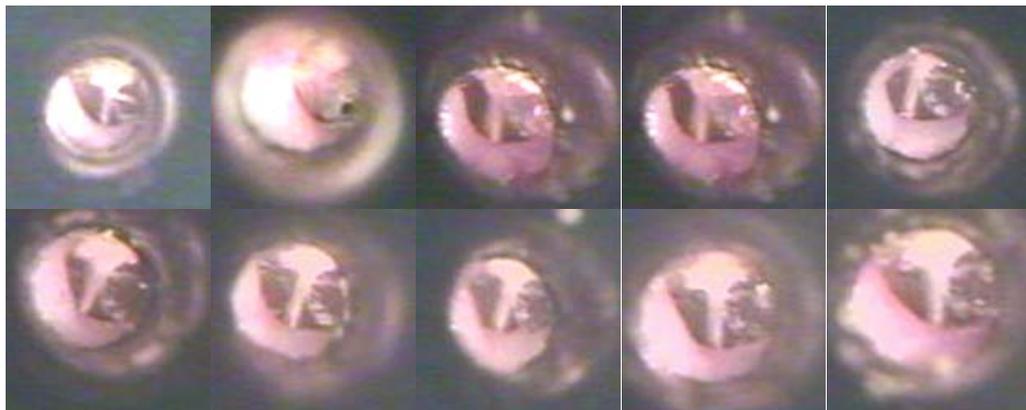


Figura 1 - Videofotografia de miringotomia por microlanceta em orelha direita (microscópio cirúrgico DF Vasconcelos)
Fonte: A Autora (2007)

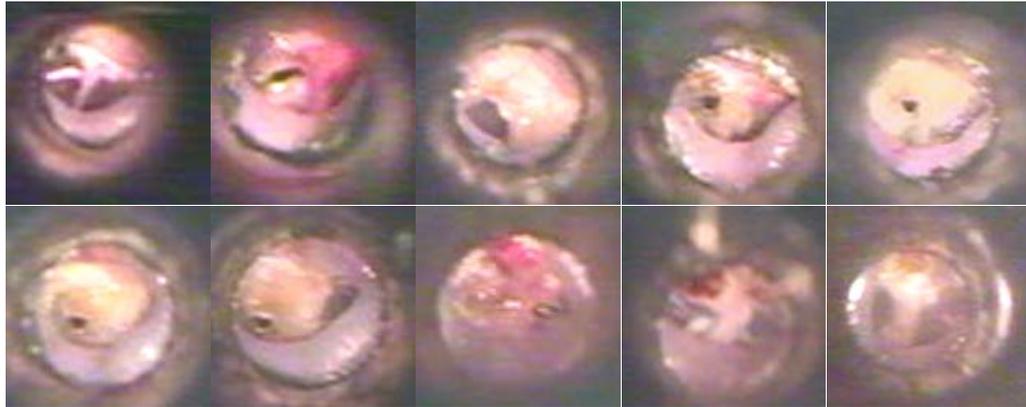


Figura 2 - Videofotografia de miringotomia por microeletrocautério com ponteira 0,7 mm associado à mitomicina C em orelha esquerda (microscópio cirúrgico DF Vasconcelos)

Fonte: A Autora (2007)

Em relação aos ratos estudados dos grupos 1 e 2, foi realizada uma análise estatística entre o OD e OE, através do teste de Wilcoxon, cujo P encontrado no procedimento com ponteira 0,3 mm foi de 0,023 e na ponteira 0,7 mm o P foi igual a 0,007. Ao comparar a técnica de RF-OE entre os dois grupos (0,3 e 0,7 mm de diâmetro da ponteira) foi calculado $P=0,012$ (tabela 1 e figura 3).

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

Orelha	Dias – mediana (intervalo interquartil P25-75)		
	Grupo1** (n=12)	Grupo 2** (n=10)	Grupo 3** (n=15)
Direita (controle)	3 (3 a 3)	3 (3 a 3)	7 (3 a 7)
	$P^*=0,023$	$P^*=0,007$	$P^*<0,001$
Esquerda	5 (3 a 7)	10 (7 a 14)	14 (10 a 30)

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

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

Fonte: A Autora (2007)

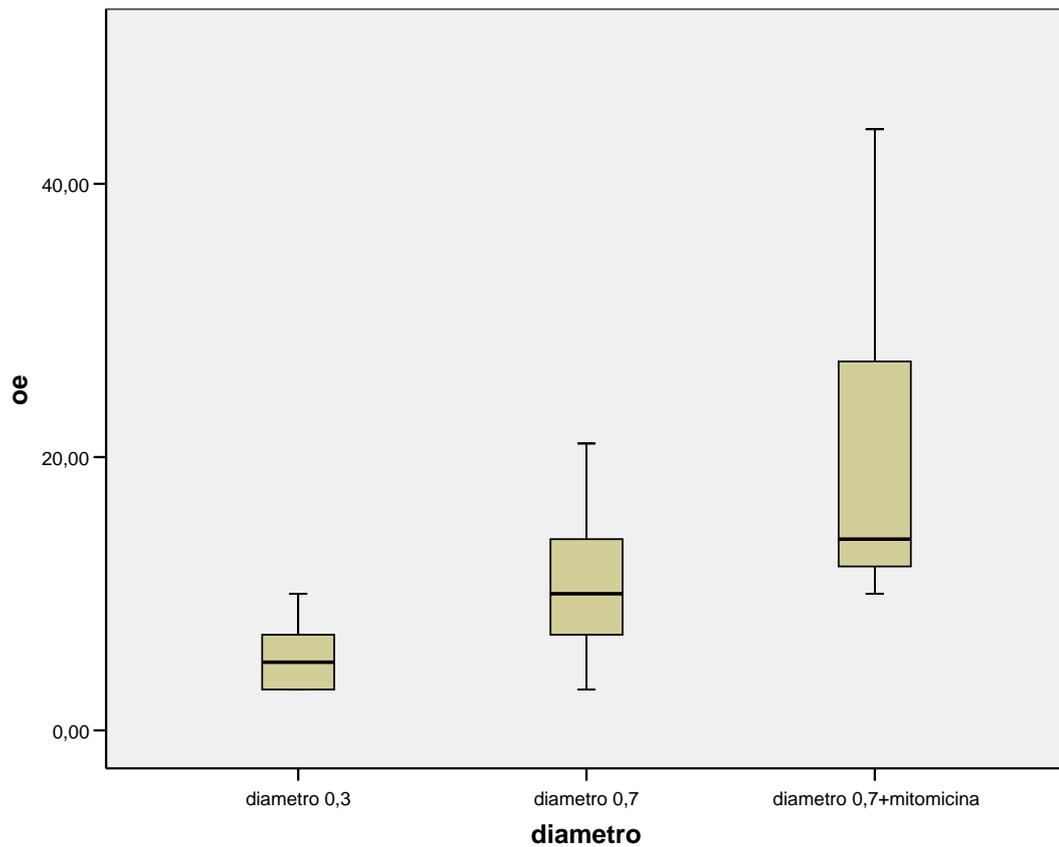


Figura 3 - Boxplot da comparação entre os três grupos quanto ao tempo de fechamento da miringotomia (dias). oe = orelha esquerda. Resultados apresentados como mediana e intervalo interquartil P25-75

Fonte: A Autora (2007)

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

6 DISCUSSÃO

A otite média com efusão (OME) é um dos diagnósticos mais freqüentes na infância. A miringotomia com colocação de tubo de ventilação (TV) é um método bastante eficaz para o tratamento da OME e é um dos procedimentos cirúrgicos mais realizados em otorrinolaringologia (10). A inserção do TV elimina a pressão negativa na orelha média e mantém a ventilação da mesma por um longo período, promovendo, desta forma, a normalização das células ciliadas e o decréscimo de células secretoras, restabelecendo os componentes celulares da mucosa (31). Entretanto, perfurações timpânicas pós-extrusão do tubo, timpanosclerose, retrações timpânicas, otorrêia e atrofia da membrana timpânica (MT) são complicações que podem ocorrer após a inserção do tubo de ventilação (7-9; 56).

Métodos alternativos à inserção do TV vêm sendo desenvolvidos com a finalidade de reduzir as chances de complicações. Alguns estudos foram publicados com este propósito e a grande maioria apresenta, como método alternativo, a técnica por laser (39-42). Entretanto, estudos recentes, que serão descritos adiante, têm demonstrado que a radiofreqüência é um procedimento cirúrgico que apresenta a mesma eficácia, em termos de tempo de patência da miringotomia, e uma série de vantagens em relação ao laser (43-45).

Pesquisas utilizando a miringotomia por radiofreqüência são bastante escassas. Até o presente momento, encontramos poucos estudos publicados que propuseram a utilização deste procedimento como um método alternativo à inserção do TV e ao laser, sendo que um deles advém do nosso grupo de pesquisa. Com isso, este presente estudo faz parte de uma linha de pesquisa inovadora e, portanto, nossa discussão torna-se um pouco limitada em decorrência da escassez de estudos sobre miringotomia por radiofreqüência. Por outro lado, a mitomicina C tem sido muito pesquisada como uma alternativa de prolongamento da patência da miringotomia.

Conforme descrito anteriormente, o TV apresenta um tempo médio de permanência de 6 a 18 meses. Aoki et al. realizaram um estudo em crianças entre 3-13 anos de idade, com diagnóstico de OME que foram submetidas ao tratamento cirúrgico com inserção do TV. Os autores chegaram à conclusão que após 2 meses de tratamento com inserção de TV na membrana timpânica (MT), a efusão acumulada na orelha média havia desaparecido, as reações inflamatórias da caixa timpânica haviam normalizado e o espaço pneumático havia se expandido (30). Este trabalho reforça a teoria de que não são necessários 6 meses, 1 ano ou mais para tratar-se adequadamente um episódio de OME, ao contrário, 2 meses de aeração da

caixa timpânica são suficientes para a normalização da funcionalidade da orelha média. Em consequência, estamos procurando, através desta pesquisa, identificar um método de miringotomia que proporcione uma execução simples e permanência da abertura a nível timpânico, por um período aproximado de 2 meses; sem o inconveniente da presença de um corpo estranho na MT. Atualmente, têm-se discutido a possibilidade de que a presença do TV na MT possa ser um gerador de “biofilmes” que seriam um dos motivos de otorrêias crônicas (14).

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

Wang et al. realizaram um estudo da MT de ratos e relataram não haver correlação entre o tamanho da perfuração e o tempo de cicatrização da perfuração timpânica (35). Discordamos desses dados, já que, em nossa pesquisa, a ponteira com diâmetro de 0,7mm demonstrou um tempo de cicatrização mais prolongado quando comparado à de diâmetro 0,3mm, apresentando uma diferença estatisticamente significativa ($P=0,012$).

Em nosso estudo, houve uma tentativa de ampliar o tempo de fechamento da miringotomia, realizando este procedimento com microcatéterio por radiofrequência com ponteira 0,7 mm, associado à mitomicina C. Esta substância é um antibiótico aminoglicosídeo com potencial antineoplásico, capaz de interromper a replicação do DNA, inibir a mitose e a síntese protéica. Desta forma, a mitomicina C, sendo utilizada topicamente, promove uma inibição da proliferação de fibroblastos na MT, causando um retardo no processo cicatricial (49).

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

paciente apresentou otorrêa mucopurulenta e respondeu satisfatoriamente ao tratamento medicamentoso. Nenhuma outra seqüela, como perfuração persistente, retração timpânica e disacusia neurossensorial, foi documentada (44).

Lachanas et al., em 2005, publicaram um estudo experimental em coelhos comparando o uso isolado da radiofrequência com a associação deste método à mitomicina C. As miringotomias realizadas apresentavam 1 a 1,5 mm de diâmetro e, a concentração de mitomicina C utilizada foi de 0,3 mg/ml por um período de 10 minutos. A potência estabelecida, da corrente de radiofrequência, foi “10”. O grupo que foi submetido à miringotomia associada à mitomicina C, apresentou um tempo médio de patência de 5,45 semanas, enquanto a técnica de radiofrequência isolada demonstrou uma média de 1,60 semanas. Desta forma, os autores concluíram que a mitomicina C é um método efetivo no prolongamento do período de abertura da miringotomia (45).

Esses mesmos autores realizaram um estudo experimental posterior, em coelhos, com o objetivo de comparar o uso do laser e da radiofrequência, associados ou não à mitomicina C. Os parâmetros estabelecidos neste estudo, quanto ao diâmetro e à potência da radiofrequência, foram os mesmos do estudo anterior, assim como, a dosagem e o tempo de utilização da mitomicina C. A miringotomia realizada por laser provocou perfurações com diâmetros de 1 a 1,5 mm. Esta pesquisa não demonstrou diferença no tempo de cicatrização ao analisar as duas técnicas isoladas. Porém, ao associar a mitomicina C houve um prolongamento da patência bastante similar em ambas as técnicas. Estes autores ressaltaram que, devido ao fato de não haver diferença estatisticamente significativa entre ambos procedimentos (laser CO₂ e radiofrequência), a radiofrequência pode ser uma boa alternativa ao laser, pois é um método seguro, com baixo custo e de fácil manipulação. A associação da mitomicina C, neste estudo, foi útil no prolongamento da patência da miringotomia (43).

Wenzel et al. desenvolveram um estudo sobre miringotomia por radiofrequência, sem utilização da mitomicina C, no período de julho de 1997 a julho de 1999. Foram incluídos nesta pesquisa, 83 pacientes na faixa etária de 2 a 10 anos, portadores de OME. O microeletrocautério por radiofrequência foi aplicado no quadrante antero-inferior, promovendo uma perfuração de 3 mm de diâmetro. Os resultados deste trabalho foram bastante satisfatórios, sendo que, o tempo médio de cicatrização da miringotomia foi de 2,83 meses (desvio-padrão=1,39) (17).

A miringotomia por radiofrequência (com ponteira 0,7 mm) associada à mitomicina C apresentou, em nossa pesquisa, uma diferença estatisticamente significativa maior quando

comparada aos dois primeiros grupos em estudo (radiofrequência com ponteira 0,7 e 0,3 mm), sendo o tempo máximo de cicatrização da MT 44 dias, porém, a mediana foi de 14 dias.

Entretanto, nosso estudo apresenta resultados distintos frente aos apresentados nestes 4 estudos sobre miringotomia por radiofrequência. Uma explicação para esses resultados diferentes, é o fato de que nos estudos de Wenzel et al. (17) e Ragab et al. (44) foram realizadas miringotomias em crianças que apresentavam um quadro de efusão na orelha média. O processo inflamatório da orelha média parece ser um fator prolongador da patência. Além disso, o diâmetro das miringotomias realizadas nas crianças foi maior do que nos animais do nosso estudo.

Os outros 2 estudos realizados por Lachanas et al. (43; 45) optaram pela utilização de coelhos, enquanto, em nosso estudo, utilizamos ratos da linhagem Wistar que apresentam características anatômicas distintas. Além disso, a potência da corrente de radiofrequência e o próprio aparelho eram diferentes em nossa pesquisa. A potência máxima do nosso aparelho é de 35 Watts, como utilizamos a potência “8” (modo de operação temporizado em 1,5 segundos), obtivemos aproximadamente 30 Watts. O tempo de exposição da corrente de radiofrequência sobre a MT não foi apresentado nos estudos de Lachanas et al., além disso, não foram descritos dados claros e específicos sobre a potência utilizada por esses autores. Estes fatores podem ter contribuído para que o tempo de fechamento da miringotomia fosse inferior em nosso estudo.

Ragab et al sugerem que a mitomicina C, se utilizada numa dosagem segura, não proporciona nenhuma influência na função coclear e não foi constatada perda auditiva residual em crianças submetidas à miringotomia por laser com pré-aplicação desta substância (44).

Jassir et al., em um estudo em porcos da Índia, demonstraram haver uma curva dose-resposta na aplicação tópica da mitomicina C, ou seja, a dose de 0,4 mg/ml apresentou uma duração da patência maior que 0,05 mg/ml e 0,2 mg/ml. Entretanto, a dose 2,0 mg/ml não apresentou um aumento na patência e foi associada, na maioria dos casos, à otorrêia. Otoemissões acústicas foram realizadas após o procedimento e não foram observados danos cocleares (48; 50).

Em uma investigação sobre os efeitos da mitomicina C em uma cultura de fibroblastos da membrana timpânica de humanos, Jang et al. concluíram que o maior efeito anti-proliferativo foi obtido na concentração de 0,4 mg/ml pelo período de 10 minutos (49).

De acordo com um estudo experimental, a mitomicina C deve ser aplicada pelo tempo de 10 minutos sobre a miringotomia, pois a repetição da aplicação após 1 semana ou o

aumento no tempo de exposição (20 minutos) a esta substância, não prolongou de forma estatisticamente significativa a patência da miringotomia (38).

Em conformidade com estas pesquisas, adotamos em nosso estudo a dosagem de mitomicina C que foi considerada mais segura e mais eficaz no prolongamento do período de abertura da miringotomia: 0.4 mg/ml. O tempo de aplicação desta substância (10 minutos) também foi baseado nestes trabalhos publicados.

Em nossa pesquisa, a utilização da mitomicina C não desencadeou otorrêia nos animais em estudo. A função coclear não foi pesquisada após o uso dessa substância, sendo um objetivo de nosso grupo realizar esta análise futuramente.

O'Reilly et al. realizaram um estudo experimental e comprovaram que a utilização da mitomicina C é um fator prolongador da miringotomia, pois enquanto todos os controles haviam apresentado cicatrização completa até o 14º dia, 92.5% dos ratos que foram submetidos à miringotomia associada à mitomicina C apresentaram fechamento de suas miringotomias em torno de 44º dia (37).

Estrem et al. concluíram, em pesquisa experimental, que a miringotomia realizada por KTP laser apresenta uma patência mais longa que a por lanceta, entretanto, esta duração não é suficiente; e ressaltaram que a utilização da mitomicina C prolonga de forma significativa a patência da miringotomia provocada pelo laser. Estes autores utilizaram a mitomicina C de duas formas diferentes. Em um grupo, a mitomicina C foi aplicada logo após o seu preparo, num outro grupo, esta substância foi estocada e aplicada 2 semanas após. Houve uma tendência da membrana timpânica cicatrizar mais cedo no grupo em que a mitomicina C foi estocada (46).

Em 2000, Estrem et al. publicaram um outro estudo em que a mitomicina C foi pré-aplicada na membrana timpânica de ratos e após foi realizada a miringotomia por laser. O grupo controle (pré-aplicação de solução salina) apresentou uma média de cicatrização de 1.5 semanas, enquanto o grupo que foi submetido à mitomicina C obteve uma média de 9,5 semanas (51).

Apesar dos nossos resultados terem apresentado um tempo de fechamento da miringotomia inferior ao das outras pesquisas, houve uma certa concordância com esses estudos. Pois através de nosso trabalho, demonstramos que a miringotomia por radiofrequência apresentou uma patência mais prolongada que a miringotomia por microlanceta. Ainda, houve um aumento significativo da patência quando a radiofrequência foi associada à mitomicina C, demonstrando que esta técnica pode ser um método efetivo e alternativo à miringotomia com inserção do TV.

Em relação à miringotomia por laser de CO₂, diversos estudos vêm demonstrando que esta técnica pode ser um método alternativo de tratamento da OME (40; 41). Dentro da nossa linha de pesquisa, Castagno et al., desenvolveram um estudo com ratos Wistar que foram submetidos a miringotomias com laser de argônio com 7,6 J e tempo de duração de 0,2 s. Foram realizadas miringotomias com microestilete na orelha direita e mediadas por laser na orelha esquerda. A técnica por microestilete foi distribuída em três grupos de acordo com o formato (radial, triangular e ampla). As miringotomias por laser de argônio, com diâmetro entre 0,4 a 0,8mm, apresentaram 3 formas (circular, oval e irregular). Todos procedimentos apresentaram cicatrização completa até o 10º dia. Segundo os autores, são desconhecidos os motivos pelos quais o laser de argônio não apresentou resultados comparáveis ao laser de CO₂ em miringotomias feitas em animais de laboratório. Castagno et al. acreditam que na presença de otite média, as miringotomias por laser promovam uma patência significativamente mais longa (18).

A radiofrequência é um procedimento cirúrgico que oferece uma série de vantagens em relação ao laser. São elas: custo inferior do equipamento; manuseio bastante simples; o calor na ponteira concentra-se na extremidade, conferindo maior precisão; a ponteira pode sofrer angulações conforme a necessidade do caso. Desta forma, o microcautério torna-se mais adequado que o laser, cuja atuação em certas ocasiões se restringe de acordo com a angulação do raio incidente (54). Cabe ainda ressaltar, que este procedimento é rápido, apresenta fácil execução, pode ser realizado à nível de consultório, evitando, desta forma, os riscos da anestesia geral.

Torna-se relevante ressaltar que nosso estudo foi realizado em ratos cujo diâmetro da MT é bastante inferior ao humano. Conseqüentemente, as miringotomias apresentavam um diâmetro menor das que normalmente são realizadas em humanos. Desta forma, é muito provável que, se esta técnica de miringotomia, fosse realizada em humanos, o tempo de cicatrização da MT poderia ser mais próximo do desejado, ou seja, 2 meses. Ainda, ressalta-se que esta pesquisa foi realizada em orelhas sem otite ativa, ou seja, sem um processo inflamatório da mucosa da caixa timpânica. Conseqüentemente, neste estudo, o tempo de oclusão da miringotomia pode ter sido inferior, pois a presença de um processo patológico na orelha média é um fator que interfere na análise quantitativa do período de patência. Futuros estudos poderão confirmar esta hipótese, através da promoção de otite média com efusão experimental em animais.

7 CONCLUSÃO

Neste estudo, foi demonstrado que miringotomia realizada por microeletrocautério por radiofrequência apresentou uma diferença estatisticamente significativa quanto ao tempo de cicatrização da miringotomia ao ser comparada à técnica por microlanceta ($P=0,023$ para ponteira 0,3 mm e $P=0,007$ para ponteira de 0,7 mm). A mitomicina C associada ao método de miringotomia por radiofrequência (ponteira 0,7 mm) permitiu uma otimização do período de patência, com um aumento na significância estatística ($P < 0,01$).

REFERÊNCIAS

1. Rosenfeld RM, Culpepper L, Doyle KJ, Grundfast KM, Hoberman A, Kenna MA, et al. Clinical practice guideline: Otitis media with effusion. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;130:S95-118.
2. American Academy of Family Physicians; American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery; American Academy of Pediatrics Subcommittee on Otitis Media With Effusion. Otitis media with effusion. *Pediatrics* 2004;113:1412-29.
3. Castagno LA, Lavinsky L. Otitis media in children: seasonal changes and socioeconomic level. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2002;62:129-34.
4. Armstrong BW. A new treatment for chronic secretory otitis media. *AMA Arch Otolaryngol.* 1954;59:653-4.
5. Kay DJ, Nelson M, Rosenfeld RM. Meta-analysis of tympanostomy tube sequelae. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001;124:374-80.
6. Pereira MB, Pereira DR, Costa SS. Tympanostomy tube sequelae in children with otitis media with effusion: a three-year follow-up study. *Rev Bras Otorrinolaringol (Engl Ed).* 2005;71:415-20.
7. Ahmmed AU. Is tympanostomy tube the only option? *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;129:759-60.
8. Kalcioğlu MT, Cokkeser Y, Kizilay A, Ozturan O. Follow-up of 366 ears after tympanostomy tube insertion: why is it draining? *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;128:560-4.
9. Lindstrom DR, Reuben B, Jacobson K, Flanary VA, Kerschner JE. Long-term results of Armstrong beveled grommet tympanostomy tubes in children. *Laryngoscope.* 2004;114:490-4.
10. Berman S, Casselbrant ML, Chonmaitree T, Giebink GS, Grote JJ, Ingvarsson LB, et al. Recent advances in otitis media. 9. Treatment, complications and sequelae. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2002;111:102-19.
11. Sade J. Atelectatic tympanic membrane: histologic study. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1993;102:712-6.
12. de Beer BA, Schilder AG, Ingels K, Snik AF, Zielhuis GA, Graamans K. Hearing loss in young adults who had ventilation tube insertion in childhood. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2004;113:438-44.
13. Barakate M, Beckenham E, Curotta J, da Cruz M. Bacterial biofilm adherence to middle-ear ventilation tubes: scanning electron micrograph images and literature review. *J Laryngol Otol.* 2007;121:993-7.

14. Saidi IS, Biedlingmaier JF, Whelan P. In vivo resistance to bacterial biofilm formation on tympanostomy tubes as a function of tube material. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999;120:621-7.
15. Jang CH, Cho YB, Choi CH. Structural features of tympanostomy tube biofilm formation in ciprofloxacin-resistant *Pseudomonas otorrhea*. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2007;71:591-5.
16. Saito H, Miyamoto K, Kishimoto S, Higashitsuji H, Kitamura H. Burn perforation as a method of middle ear ventilation. *Arch Otolaryngol.* 1978;104:79-81.
17. Wenzel TMS. Avaliação do emprego do microeletrocátetero na cirurgia da otite média secretora [dissertação]. Porto Alegre: UFRGS; 2000.
18. Castagno LA, Lavinsky L. Tympanic membrane healing in myringotomies performed with argon laser or microknife: an experimental study in rats. *Rev Bras Otorrinolaringol (Engl Ed).* 2006;72:794-9.
19. Gates GA, Klein JO, Lim DJ, Mogi G, Ogra PL, Paparella MM, et al. Recent advances in otitis media. 1. Definitions, terminology, and classification of otitis media. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl.* 2002;188:8-18.
20. Kawano H, Haruta A, Tsuboi Y, Kim Y, Schachern PA, Paparella MM, et al. Induction of mucous cell metaplasia by tumor necrosis factor alpha in rat middle ear: the pathological basis for mucin hyperproduction in mucoid otitis media. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2002;111:415-22.
21. Swartz JD, Bluestone CD. Eustachian tube function in older children and adults with persistent otitis media. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2003;67:853-9.
22. Bluestone CD, Hebda PA, Alper CM, Sando I, Buchman CA, Stangerup SE, et al. Recent advances in otitis media. 2. Eustachian tube, middle ear, and mastoid anatomy; physiology, pathophysiology, and pathogenesis. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl.* 2005;194:16-30.
23. Straetemans M, van Heerbeek N, Schilder AG, Feuth T, Rijkers GT, Zielhuis GA. Eustachian tube function before recurrence of otitis media with effusion. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;131:118-23.
24. Lovejoy HM, McGuirt WF, Ayres PH, Hayes AW, Coggins CR, Sagartz J. Effects of low humidity on the rat middle ear. *Laryngoscope* 1994;104:1055-1058.
25. Paparella MM, Kim CS, Goycoolea MV, Giebink S. Pathogenesis of otitis media. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1977;86:481-92.
26. Sade J, Ar A. Middle ear and auditory tube: middle ear clearance, gas exchange, and pressure regulation. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997;116:499-524.
27. Nell MJ, Grote JJ. Structural changes in the rat middle ear mucosa due to endotoxin and eustachian tube obstruction. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 1999;256:167-72.

28. Honjo I, Takahashi H, Sudo M, Ishijima K, Tanabe M. Pathophysiological and therapeutic considerations of otitis media with effusion from viewpoint of middle ear ventilation. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1998;43:105-13.
29. Miura M, Takahashi H, Honjo I, Hasebe S, Tanabe M. Influence of the gas exchange function through the middle ear mucosa on the development of sniff-induced middle ear diseases. *Laryngoscope.* 1998;108:683-6.
30. Aoki K, Mitani Y, Tuji T, Hamada Y, Utahashi H, Moriyama H. Relationship between severity of middle ear mucosal lesion and middle ear pneumatic space volume in patients with otitis media with effusion. *Acta Otolaryngol.* 1999;119:562-7.
31. Kiroglu F, Kaya M, Ozsahinoglu C, Soylu L, Polat S. Changes of middle ear mucosa in secretory otitis media treated with ventilation tubes. *Acta Otolaryngol.* 1990;110:266-73.
32. Robbins B. Tympanostomy tubes do not improve developmental outcomes. *J Pediatr.* 2006;148:144.
33. Ebell MH. Do tympanostomy tubes for OME prevent hearing loss? *Am Fam Physician.* 2005;72:807.
34. Stenfeldt K, Johansson C, Hellstrom S. The collagen structure of the tympanic membrane: collagen types I, II, and III in the healthy tympanic membrane, during healing of a perforation, and during infection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;132:293-8.
35. Wang WQ, Wang ZM, Chi FL. Spontaneous healing of various tympanic membrane perforations in the rat. *Acta Otolaryngol.* 2004;124:1141-4.
36. Szeremeta W, Parameswaran MS, Isaacson G. Adenoidectomy with laser or incisional myringotomy for otitis media with effusion. *Laryngoscope.* 2000;110:342-5.
37. O'Reilly RC, Goldman SA, Widner SA, Cass SP. Creating a stable tympanic membrane perforation using mitomycin C. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001;124:40-5.
38. Estrem SA, Batra PS. Preventing myringotomy closure with topical mitomycin C in rats. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999;120:794-8.
39. Siegel GJ, Chandra RK. Laser office ventilation of ears with insertion of tubes. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;127:60-6.
40. Sedlmaier B, Jivanjee A, Gutzler R, Huscher D, Jovanovic S. Ventilation time of the middle ear in otitis media with effusion (OME) after CO2 laser myringotomy. *Laryngoscope.* 2002;112:661-8.
41. Valtonen HJ, Poe DS, Shapshay SM. Experimental CO2 laser myringotomy. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001;125:161-5.
42. Cook SP, Brodsky L, Reilly JS, Deutsch E, Waner M, Brookhouser P, et al. Effectiveness of adenoidectomy and laser tympanic membrane fenestration. *Laryngoscope.* 2001;111:251-4.

43. Lachanas VA, Prokopakis EP, Christodoulou PN, Hajjioannou JK, Malandrakis SG, Karatzanis AD, et al. Comparative study of laser versus radiofrequency myringotomy in rabbits: The effectiveness of mitomycin C application. *Otol Neurotol*. 2006;27:1162-5.
44. Ragab SM. The effect of radiofrequency and mitomycin C on the closure rate of human tympanostomy. *Otol Neurotol*. 2005;26:355-60.
45. Lachanas VA, Prokopakis EP, Malandrakis SG, Hajjioannou JK, Christodoulou PN, Velegrakis GA. Radiofrequency myringotomy with the topical use of mitomycin C: an experimental study. *Otol Neurotol*. 2006;27:4-7.
46. Estrem SA, Vanleeuwen RN. Use of mitomycin C for maintaining myringotomy patency. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000;122:8-10.
47. Bradner WT. Mitomycin C: a clinical update. *Cancer Treat Rev*. 2001;27:35-50.
48. Jassir D, Buchman CA, Gomez-Marin O. Safety and efficacy of topical mitomycin C in myringotomy patency. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001;124:368-73.
49. Jang CH, Song CH, Pak SC. Effect of exposure to mitomycin C on cultured tympanic membrane fibroblasts. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2003;67:173-6.
50. Jassir D, Odabasi O, Gomez-Marin O, Buchman CA. Dose-response relationship of topically applied mitomycin C for the prevention of laser myringotomy closure. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;129:471-4.
51. Estrem SA, Baker TJ. Preapplication of mitomycin C for enhanced patency of myringotomy. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000;122:346-8.
52. Lavinsky L, Goycoolea M, Gananca MM, Zwetsch Y. Surgical treatment of vertigo by utriculostomy: an experimental study in sheep. *Acta Otolaryngol*. 1999;119:522-7.
53. Sanches P, Lavinsky L, Thomé P. Novo equipamento desenvolvido no HCPA para cirurgia otológica (microcauterio). Parte I - Características técnicas. *Revista do HCPA*. 1999;19:205-7.
54. Lavinsky L, Sanches P, Cunha U, Thomé P, Muller A, Pereira Jr. D, et al. Avaliação da funcionalidade em seres humanos de microcautério otológico com dispositivo de aspiração e descolamento. *Rev.Bras.Otorrinolaringol.(Engl.Ed)*. 1998;64:571-6.
55. Judkins RF, Li H. Surgical anatomy of the rat middle ear. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1997;117:438-47.
56. Sederberg-Olsen JF, Sederberg-Olsen AE, Jensen AM. Late results of treatment with ventilation tubes for secretory otitis media in ENT practice. *Acta Otolaryngol*. 1989;108:448-4.

ARTIGO ORIGINAL EM LÍNGUA INGLESA**RADIOFREQUENCY MYRINGOTOMY WITH MITOMYCIN C IN AN
ANIMAL MODEL**

Vanessa Chisté Guimarães Faccini*, Luiz Lavinsky**

*Graduate Program in Medicine: Surgery, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil

**M. D. PhD, Otolaryngology. Associate Professor, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

This study was conducted at the Research Center of Hospital de Clínicas de Porto Alegre as part of the Graduate Program in Medicine, Surgery, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

Correspondence:

M. D. Vanessa Chisté Guimarães Faccini

Rua Eng. Olavo Nunes, 250 ap 301

Bela Vista

CEP 90440 170

POA, RS

Brazil

ABSTRACT

The purpose of this study was to describe an alternative surgical technique to tympanostomy tube insertion: radiofrequency myringotomy with or without mitomycin C. A randomized experimental study was conducted with Wistar rats. Two techniques were compared to analyze the time to myringotomy closure: incisional and radiofrequency myringotomy (0.3 mm or 0.7 mm tip) with or without mitomycin C.

A statistically significant difference was found between radiofrequency myringotomy and incisional myringotomy. The analysis of the radiofrequency technique using a 0.7 mm tip and mitomycin C (Wilcoxon test) revealed a p value lower than 0.001. Maximum closure time was 44 days, and median time was 14 days.

Key words: myringotomy, radiofrequency, mitomycin C

INTRODUCTION

Otitis media with effusion (OME) has a relevant socioeconomic impact because it is the most frequent cause of hearing loss in childhood and may result in speech and learning impairments. According to the American Academy of Pediatrics and the American Academy of Otolaryngology - Head and Neck Surgery, about 90% of the children have OME at some time in their lives before they start school, usually between 6 months and 4 years of age. Most cases resolve spontaneously in up to 3 months (1).

Surgical treatment is indicated when there is no spontaneous resolution of effusion in the tympanic cavity. The main purpose of surgery is to reestablish ventilation of the middle ear and to eliminate the negative middle ear pressure. After surgery, the mucosa regenerates with an increase in ciliate cells and inhibition of secretion (2-4).

When a patient is a candidate for surgical treatment, the procedure of choice is myringotomy with ventilation tube (VT) insertion (1). This surgical procedure is one of the most frequent in the United States and is the main reasons why a child undergoes general anesthesia (5).

However, VT insertion in the tympanic membrane may lead to several undesired complications. Several studies in the literature describe sequelae of VT insertion, and the main complications are: otorrhea, tympanic perforation after VT extrusion, tympanic retraction and atelectasis, tympanosclerosis, and retention of VT for a prolonged time (6-9). Some recent studies using electron microscopy found biofilm on VT surfaces. These bacterial plaques, called biofilm, may be responsible for chronic otorrhea in patients that underwent tympanostomy with VT insertion (10, 11)

Aoki et al. showed that effusion and inflammation of the middle ear mucosa disappeared, and the pneumatic space volume was greater 2 months after ventilation of the tympanic cavity (12). Saito et al., in 1978, first studied myringotomy with electrocautery, and found that burns caused by the use of this technique had a greater tendency to resist closure (13). In 1982, Goode performed the first myringotomy with CO₂ laser in human beings (14). Since then, several studies to investigate this technique have been conducted (15-18).

In 1994, based on the ideas of Professor Luiz Lavinsky, the biomedical engineering service at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) developed a surgical electrocautery capable of performing microcauterization with high levels of accuracy and control. Radiofrequency has several advantages over other methods. The cost of using the electrocautery is 5 to 10% that of laser. Moreover, the tip has greater accuracy because all the

heat is concentrated at the tip, which can be positioned at any required angle. Laser may be somehow limited in its use because of the beam angle (19, 20).

This study was part of a research project conducted at Hospital de Clínicas de Porto Alegre whose purpose is to study different myringotomy techniques that may serve as alternatives to ventilation tube insertion. The purpose was to evaluate radiofrequency myringotomy with and without mitomycin C in an animal model. This technique was compared with incisional myringotomy.

MATERIAL AND METHODS

The study was conducted in the Research Center of Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Before anesthesia, Wistar rats were shaved for the placement of the microcautery pad. The animals were anesthetized with ketamine (40-90 mg/kg) and xylazine (5-13 mg/kg) IM injection. A pilot study was previously conducted to establish the parameters of the microcautery. Power was set at 8 (about 30 Watts), and operation was timed to 1.50 seconds.

The study was divided in 3 groups. In all groups, the right ear (RE) was the control ear and underwent incisional myringotomy (IM-RE). In group 1 (n=12), the left ear (LE) underwent radiofrequency myringotomy (RF-LE) with a 0.3 mm tip. In group 2 (n=10), RF-LE was performed with a 0.7 mm tip.

In group 3 (n=15), RF-LE was performed with a 0.7 mm tip and mitomycin C was used (RFMIT-LE). After radiofrequency myringotomy, a small piece of gelfoam was embedded in 0.4 mg/dl mitomycin C, placed over the incision for 10 minutes, and then removed.

All procedures were video recorded with a camera coupled with a surgical microscope (DF Vasconcelos). Follow-up examinations were conducted every 4 days and were completed at the time of healing (closure) of myringotomy. The study evaluation was binominal, and myringotomies were classified as “open” or “closed.” The diameter of myringotomies was not assessed after the surgical procedures.

Statistical analysis

Variables were described as medians and interquartile ranges. The Wilcoxon test was used to compare right ear with left ear in each group. Statistical differences of the left ears between the 3 groups were analyzed with the Kruskal-Wallis test. Rank ordering of frequency values was used because the variable was asymmetric, and the rank ordering was later

compared using the Tukey test to detect differences between groups. The level of significance was set at 5%.

Calculation of sample size

Eleven rats in each group were necessary to detect a difference of 1.5 standard deviations between means for each technique (incisional myringotomy and radiofrequency myringotomy with or without mitomycin C) at a 90% statistical power and at a level of significance of 0.05.

RESULTS

The analysis of the IM-RE of the 22 rats in groups 1 and 2 showed that all the samples had healed completely up to the 3rd postoperative day. However, the distribution found for RF-LE was asymmetric. In group 1 (RF-LE with 0.3 mm tip), median time to closure was 5 days (P25 = 3 days; P75 = 7 days), and in group 2 (RF-LE with 0.7 mm tip), 10 days (P25 = 7 days; P75 = 14 days).

In group 3, the analysis of the IM-RE showed a median time to closure of 7 days (P25 = 3 days; P75 = 7 days). The median time of RFMIT-LE with 0.7 mm tip was 14 days (P25 = 10 days; P75 = 30 days).

Statistical analysis of results for RE and LE in groups 1 and 2 with the Wilcoxon test showed that the p value for the procedure with a 0.3 mm tip was 0.023, and for the procedure with the 0.7 mm tip, 0.007. The comparison of the results of RF-LE in the two groups (0.3 and 0.7 mm tips) with the Tukey test showed that p was 0.012. The comparison of IM-RE and RFMIT-LE in the 15 rats of group 3 was conducted with the Wilcoxon test and revealed a p value lower than 0.001. The comparison of RFMIT-LE and RF-LE with 0.3 mm tip revealed a p value lower than 0.001; when compared with RF-LE with a 0.7 mm tip, p value was 0.004 (Tukey test).

DISCUSSION

Alternative techniques to VT insertion have been developed to reduce chances of complications associated with this procedure. Several studies with that purpose were published, and most found that the laser technique is a good alternative. However, recent studies, which will be described below, showed that radiofrequency is a surgical procedure

that has a similar efficacy in ensuring myringotomy patency and a number of advantages over laser.

Aoki et al. reported that, two months after myringotomy with VT insertion, effusion was not found in the middle ear anymore, inflammation in the tympanic cavity had resolved, and the pneumatic space volume was larger (12). Their study confirmed that 2 months of ventilation was enough to restore middle ear functions to normal levels. Therefore, our study investigated a myringotomy technique that would be easy to perform and that would ensure that the tympanic membrane remained open for about 2 months.

This study showed that the use of radiofrequency with a larger diameter tip (0.7 mm) resulted in a patent myringotomy for a longer time. Both techniques, radiofrequency myringotomy with a 0.7 or a 0.3 mm tip, showed a statistically significant difference from incisional myringotomy. The maximum time to healing was 21 days with the 0.7 mm tip, but median time in this group was 10 days.

Wang et al. reported that there was no correlation between the size of perforation and healing time in tympanic healing (21). Our findings differ from their conclusions, as the technique with the 0.7 mm tip had longer healing times than the 0.3 mm tip, and this difference was statistically significant ($P=0.012$).

Our study tested the possibility of extending the time to myringotomy closure by using radiofrequency with a 0.7 mm tip and mitomycin C. This substance is an aminoglycoside antibiotic with antineoplastic potential that can interrupt DNA replication and inhibit mitosis and protein synthesis. Topical mitomycin C promotes the inhibition of fibroblast proliferation on the tympanic membrane and delays healing (22).

From 2002 to 2004, Ragab et al. conducted a study with 120 ears of children with OME and mean age of 5 years (1-12 years). Their patients were randomly assigned to the following procedures: radiofrequency myringotomy and radiofrequency myringotomy with topical mitomycin. They found a mean 5.3 weeks to closure when myringotomy with mitomycin C was used. The use of radiofrequency alone had a mean time of 3.5 weeks. Therefore, they concluded that mitomycin C extends the time that myringotomy remains patent, and that the efficacy of this substance seems to be greater when there is inflammation in the middle ear (23).

Lachanas et al., in 2005, published the results of an experimental trial with rabbits to compare the use of radiofrequency alone or with mitomycin C. The group that underwent myringotomy and received mitomycin C had a mean patency time of 5.45 weeks, whereas

radiofrequency alone had a mean time of 1.60 weeks. Therefore, they concluded that mitomycin C is an effective method to extend the time that the myringotomy is patent (24).

The same authors conducted a subsequent trial with rabbits to compare the use of laser and radiofrequency with or without mitomycin C. They did not find differences in healing time in the analysis of the techniques used alone. However, the combined use with mitomycin C showed a similar longer patency time in both techniques. They reported that radiofrequency, a safe, low cost and easy to operate technique, may be a good alternative to laser because there were no statistically significant differences between laser CO₂ and radiofrequency. The use of mitomycin C extended myringotomy patency time (25).

Wenzel et al. conducted a study of radiofrequency myringotomy without mitomycin C in 83 children with OME. The results were satisfactory, and mean time to myringotomy healing was 2.83 months (standard deviation = 1.39) (26).

In our study, a statistically significant difference was found for radiofrequency myringotomy with a 0.7 mm tip and mitomycin C when compared with the first two study groups, radiofrequency with a 0.3 mm or 0.7 mm tip without mitomycin C. Maximum time to healing was 44 days, but median was 14 days.

Our findings differ from those reported in the studies of radiofrequency myringotomy described above. This may be explained by the fact that Wenzel et al. and Ragab et al. performed myringotomies in children that had effusion in the middle ear. Inflammation in the middle ear seems to be a factor associated with longer patency time. Moreover, the myringotomy diameters in children were larger than in the animals in our study.

The two studies by Lachanas et al. were conducted with rabbits, whereas we used Wistar rats. Moreover, radiofrequency current power and the radiofrequency unit used in our study were different. Maximum wattage of our unit is 35 Watts. We selected power "8" and a time selection of 1.5 seconds and obtained about 30 Watts. Time of tympanic membrane exposure to radiofrequency current was not reported in the studies by Lachanas et al. This factor may have contributed to the shorter time to myringotomy closure in our study.

Jassir et al. found that there is a dose-response curve in the topical application of mitomycin C, that is, a 0.4 mg/ml dose resulted in a patency time greater than the one found for 0.05 mg/ml and 0.2 mg/ml. However, the 2.0 mg/ml dose did not result in an increase in patency time and was, in most cases, associated with otorrhea. Distortion-product otoacoustic emission tests were conducted after the procedure, and no cochlear damage was found (27, 28).

Jang et al. investigated the effects of mitomycin C on a culture of fibroblasts of tympanic membranes, and found that the greatest antiproliferative effect was obtained at a concentration of 0.4 mg/ml applied for 10 minutes (22). In agreement with these studies, we used the dose and application time that were found to be more efficacious: 0.4 mg/ml for 10 minutes. In our study, the use of mitomycin C did not cause otorrhea in the animals under study. Cochlear function was not investigated after the use of this substance.

Our study demonstrated that radiofrequency myringotomy resulted in a longer patency time than incisional myringotomy. Moreover, there was a significant increase in patency time when radiofrequency was used with mitomycin C, which showed that this technique might be an effective alternative to myringotomy with VT insertion.

Radiofrequency is a myringotomy technique that has a number of advantages over laser, such as lower cost, very simple operation, and heat concentration in the end of the tip, which ensures more accuracy. Moreover, the tip can be placed at different angles according to the each case's needs. Therefore, radiofrequency is more adequate than laser, whose use is limited by beam angle in certain cases (20).

Our study was conducted with rats, in which the diameter of the tympanic membrane is much smaller than in human beings. Consequently, myringotomies had a diameter that was smaller than those usually performed in human beings. Moreover, this study was conducted in ears without active otitis, that is, without inflammation of the mucosa of the tympanic cavity. Consequently, the time to myringotomy closure may have been lower because the presence of disease in the middle ear is a factor that affects the quantitative analysis of patency time. Further studies should be conducted to confirm this hypothesis by conducting experimental studies of otitis media with effusion in animals.

CONCLUSION

This study demonstrated that radiofrequency myringotomy had a statistically significant difference in myringotomy closure time when compared with incisional myringotomy. Mitomycin C used together with the radiofrequency myringotomy with a 0.7 mm tip resulted in longer patency times, and this difference was statistically significant ($P < 0.01$).

REFERENCES

1. Rosenfeld RM, Culpepper L, Doyle KJ, Grundfast KM, Hoberman A, Kenna MA, et al. Clinical practice guideline: Otitis media with effusion. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;130:S95-118.
2. Kiroglu F, Kaya M, Ozsahinoglu C, Soylu L, Polat S. Changes of middle ear mucosa in secretory otitis media treated with ventilation tubes. *Acta Otolaryngol.* 1990;110:266-73.
3. Sade J, Ar A. Middle ear and auditory tube: middle ear clearance, gas exchange, and pressure regulation. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997;116:499-524.
4. Bluestone CD, Klein JO, Rosenfeld RM, Berman S, Casselbrant ML, Chonmaitree T, et al. Recent advances in otitis media. 9. Treatment, complications and sequelae. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2002;111:102-19.
5. Kay DJ, Nelson M, Rosenfeld RM. Meta-analysis of tympanostomy tube sequelae. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001;124:374-80.
6. Pereira MB, Pereira DR, Costa SS. Tympanostomy tube sequelae in children with otitis media with effusion: a three-year follow-up study. *Rev Bras Otorrinolaringol (Engl Ed).* 2005;71:415-20.
7. Kalcioğlu MT, Cokkeser Y, Kizilay A, Ozturan O. Follow-up of 366 ears after tympanostomy tube insertion: why is it draining? *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;128:560-4.
8. Lindstrom DR, Reuben B, Jacobson K, Flanary VA, Kerschner JE. Long-term results of Armstrong beveled grommet tympanostomy tubes in children. *Laryngoscope.* 2004;114:490-4.
9. Sade J. Atelectatic tympanic membrane: histologic study. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1993;102:712-6.
10. Saidi IS, Biedlingmaier JF, Whelan P. In vivo resistance to bacterial biofilm formation on tympanostomy tubes as a function of tube material. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999;120:621-7.
11. Jang CH, Cho YB, Choi CH. Structural features of tympanostomy tube biofilm formation in ciprofloxacin-resistant *Pseudomonas* otorrhea. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2007;71:591-5.

12. Aoki K, Mitani Y, Tuji T, Hamada Y, Utahashi H, Moriyama H. Relationship between severity of middle ear mucosal lesion and middle ear pneumatic space volume in patients with otitis media with effusion. *Acta Otolaryngol.* 1999;119:562-7.
13. Saito H, Miyamoto K, Kishimoto S, Higashitsuji H, Kitamura H. Burn perforation as a method of middle ear ventilation. *Arch Otolaryngol.* 1978;104:79-81.
14. Goode R.L. CO2 Laser Myringotomy. *Laryngoscope.* 1982; 92:420-423.
15. Szeremeta W, Parameswaran MS, Isaacson G. Adenoidectomy with laser or incisional myringotomy for otitis media with effusion. *Laryngoscope.* 2000;110:342-5.
16. Valtonen HJ, Poe DS, Shapshay SM. Experimental CO2 laser myringotomy. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001;125:161-5.
17. Cook SP, Deutsch ES, Reilly JS. Alternative indications for laser-assisted tympanic membrane fenestration. *Lasers Surg Med.* 2001;28:320-3.
18. Cook SP, Brodsky L, Reilly JS, Deutsch E, Waner M, Brookhouser P, et al. Effectiveness of adenoidectomy and laser tympanic membrane fenestration. *Laryngoscope.* 2001;111:251-4.
19. Sanches P, Lavinsky L, Thomé P. Novo equipamento desenvolvido no HCPA para cirurgia otologica (microcauterio). Parte I - Características técnicas. *Revista do HCPA.* 1999;19:205-7.
20. Lavinsky L, Sanches P, Cunha U, Thomé P, Muller A, Pereira Jr. D, et al. Avaliação da funcionalidade em seres humanos de microcautério otológico com dispositivo de aspiração e descolamento. *Rev.Bras.Otorrinolaringol.(Engl.Ed).* 1998;64:571-6.
21. Wang WQ, Wang ZM, Chi FL. Spontaneous healing of various tympanic membrane perforations in the rat. *Acta Otolaryngol.* 2004;124:1141-4.
22. Jang CH, Song CH, Pak SC. Effect of exposure to mitomycin C on cultured tympanic membrane fibroblasts. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2003;67:173-6.
23. Ragab SM. The effect of radiofrequency and mitomycin C on the closure rate of human tympanostomy. *Otol Neurotol.* 2005;26:355-60.
24. Lachanas VA, Prokopakis EP, Malandrakis SG, Hajjioannou JK, Christodoulou PN, Velegarakis GA. Radiofrequency myringotomy with the topical use of mitomycin C: an experimental study. *Otol Neurotol.* 2006;27:4-7.
25. Lachanas VA, Prokopakis EP, Christodoulou PN, Hajjioannou JK, Malandrakis SG, Karatzanis AD, et al. Comparative study of laser versus radiofrequency myringotomy in rabbits: The effectiveness of mitomycin C application. *Otol Neurotol.* 2006;27:1162-5.

26. Wenzel TMS. Avaliação do emprego do microeletrocáteterio na cirurgia da otite média secretora [dissertação]. Porto Alegre: UFRGS; 2000.
27. Jassir D, Buchman CA, Gomez-Marin O. Safety and efficacy of topical mitomycin C in myringotomy patency. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001;124:368-73.
28. Jassir D, Odabasi O, Gomez-Marin O, Buchman CA. Dose-response relationship of topically applied mitomycin C for the prevention of laser myringotomy closure. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;129:471-4.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)