



PUBLICAÇÃO BREVE

Aplicação tópica de mitomicina-c como adjuvante no tratamento broncoscópico da estenose traqueal pós-entubação

F. Viveiros*, J. Gomes, A. Oliveira, S. Neves, J. Almeida e J. Moura e Sá

Unidade de Broncologia, Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar de Gaia/Espinho, Vila Nova de Gaia, Portugal

Recebido a 17 de janeiro de 2013; aceite a 28 de junho de 2013
Disponível na Internet a 10 de outubro de 2013

PALAVRAS-CHAVE

Estenose traqueal
pós-entubação;
Broncoscopia rígida;
Mitomicina-C

KEYWORDS

Post-intubation
tracheal stenosis;
Rigid bronchoscopy;
Mitomycin-C

Resumo

Introdução: O diagnóstico, tratamento e prevenção da estenose traqueal pós-entubação (ETPE) continua a ser um desafio. A recorrência é comum devido à formação excessiva de tecido de granulação e a um processo insidioso de cicatrização constrictiva. A aplicação tópica de mitomicina-C (MMC) tem mostrado bons resultados como tratamento adjuvante na manipulação endoscópica das estenoses traqueais. Os autores tiveram como objetivo avaliar os resultados da aplicação tópica de MMC, após dilatação broncoscópica, como tratamento adjuvante da ETPE. **Métodos:** Doentes com ETPE selecionados retrospectivamente, nos quais foi efetuada dilatação com broncoscópio rígido (BR) seguida da aplicação tópica de MMC como adjuvante no tratamento endoscópico. A MMC na concentração de 0,4 mg/ml foi aplicada com um estilete recoberto com algodão, em redor da lesão estenótica e tecido de granulação, durante 3 minutos.

Resultados: Em 11 doentes com ETPE, com mediana de estenose inicial de 75% do diâmetro do lúmen traqueal, foi aplicado o tratamento sucessivo com BR/MMC. A média de sessões com aplicação de MMC efetuada por doente foi de 3,5. Observou-se uma boa resposta e redução duradoura na formação de tecido de granulação em 55% dos casos, moderada em 18% e recorrente em 27%. A melhoria média no diâmetro da estenose foi de 34%.

Conclusões: A aplicação tópica de MMC na concentração de 0,4 mg/ml parece estar associada a bons resultados quando utilizada como adjuvante no tratamento das ETPE. Esses resultados devem-se à diminuição na formação de tecido de granulação e melhoria sustentada no diâmetro do lúmen traqueal.

© 2013 Sociedade Portuguesa de Pneumologia. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

Topical application of mitomycin-C as an adjuvant treatment to bronchoscopic procedures in post-intubation tracheal stenosis

Abstract

Introduction: Post-intubation tracheal stenosis (PITS) continues to be challenging in terms of diagnosis, management and prevention. Recurrence is common because of excessive granulation

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: fcorreia@chvng.min-saude.pt (F. Viveiros).

tissue formation and an insidious process of scar contracture. Topical application of mitomycin-C (MMC) as an adjuvant treatment for endoscopic management of stenosis has shown good results. The authors aimed to evaluate the results of MMC topical application following bronchoscopic dilatation as an adjuvant in PITS treatment.

Methods: Retrospectively selected patients with PITS who had had rigid bronchoscopy (RB) dilatation followed by MMC application as adjuvant to endoscopic treatment. MMC in a concentration of 0.4 mg/ml was applied with a cotton stiletto around the stenotic lesion and granulation tissue for 3 minutes.

Results: Eleven patients with PITS, with a median initial tracheal stenosis of 75% of the lumen, underwent RB/MMC treatment. Mean MMC sessions performed/patient was 3.5, with good response and prolonged decrease in granulation tissue formation in 55% of cases, moderate in 18% and relapse in 27%. Mean stenosis improvement was 34%.

Conclusions: Topical MMC application at 0.4 mg/ml concentration seems to be associated with good results as adjuvant in PITS management with decrease in granulation tissue and sustained improvement in lumen diameter.

© 2013 Sociedade Portuguesa de Pneumologia. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introdução

A estenose traqueal pós-entubação (ETPE) é a causa mais comum de estenose benigna das vias aéreas superiores, ocorrendo em 1-4% dos doentes ventilados¹. O tratamento envolve frequentemente a escolha entre procedimentos endoscópicos ou cirurgia reconstrutiva¹. A ressecção cirúrgica com posterior anastomose é considerada o tratamento definitivo. A intervenção broncoscópica é uma importante alternativa terapêutica, com algumas vantagens¹⁻⁴. No entanto, em ambos os procedimentos, a recorrência é comum (40-70%) num período de meses a anos, devido a uma formação excessiva de tecido de granulação e a um processo insidioso de cicatrização constrictiva^{1,5,6}. A mitomicina-C (MMC) é um agente antibiótico e antineoplásico que inibe a proliferação dos fibroblastos, modulando o processo de cicatrização^{1,2,5}. A sua aplicação tópica como tratamento adjuvante na manipulação endoscópica das estenoses traqueais tem mostrado bons resultados^{2,5-8}, sugerindo que a modulação do processo de cicatrização pode ter um papel importante na melhoria da taxa de sucesso e redução da necessidade de procedimentos frequentes nas ETPE^{5,9}. O objetivo deste estudo foi avaliar os resultados da aplicação tópica de MMC após dilatação broncoscópica como procedimento adjuvante no tratamento da ETPE.

Métodos

Efetuada uma seleção retrospectiva dos doentes com ETPE observados nos últimos 6 anos (2006-2012) na Unidade de Broncologia do Serviço de Pneumologia do Centro Hospitalar de Gaia, Portugal, nos quais foi realizada dilatação com broncoscópico rígido (BR) seguida da aplicação de MMC como adjuvante ao tratamento endoscópico das ETPE. A dilatação com BR de 8,5-14 mm foi efetuada em todos os doentes, enquanto a dilatação por balão foi aplicada previamente à dilatação por BR em 2 casos de estenose severa para evitar um traumatismo excessivo. Na presença de tecido de granulação com anel fibroso associado foram efetuados cortes radiais com Nd-YAG laser ou eletrocautério

a baixas doses, de acordo com o grau de estenose, antes do tratamento combinado com dilatação com BR e aplicação de MMC (tratamento BR/MMC). A coagulação com argon plasma (CAP) e crioterapia foram também utilizadas, principalmente nos casos com exuberante tecido de granulação e pelo benefício inerente às suas propriedades hemostáticas. Todos os procedimentos descritos foram aplicados previamente ao uso do tratamento com BR/MMC em cada doente. Foram também efetuados posteriormente em casos selecionados, de acordo com a recorrência de granulação e características das diferentes estenoses. Em cada sessão o tratamento com BR/MMC foi aplicado como procedimento final. A MMC foi preparada pela farmácia do hospital a uma concentração de 0,4 mg/ml. Foi temporariamente armazenada numa seringa recoberta com papel de prata para proteção da exposição à luz e transportada num contentor refrigerado a 5 °C, de acordo com as recomendações do produto. A MMC foi manuseada cuidadosamente e aplicada, através de um estilete metálico recoberto com algodão impregnado da solução, sobre a lesão estenótica e tecido de granulação durante 3 minutos. A região foi posteriormente limpa com um estilete com algodão embebido em NaCl 0,9%. O excedente do produto foi enviado de volta à farmácia para manipulação adequada. Todos os doentes foram clínica e endoscopicamente reavaliados um mês após a primeira sessão de MMC e em seguida mensalmente durante 6 meses ou até estabilização. O número de tratamentos com BR/MMC foi efetuado, em cada caso, de acordo com a evolução. Para além dos procedimentos interventivos efetuados e dos resultados obtidos com o tratamento adjuvante com BR/MMC, os doentes foram avaliados relativamente ao tipo, localização, extensão e diâmetro da estenose (% do lúmen). A broncoscopia rígida foi efetuada com o consentimento informado de cada doente e assinado pelo mesmo. O tratamento com BR/MMC foi aprovado pela comissão de ética do hospital.

Resultados

Durante o período em estudo a MMC foi aplicada como tratamento adjuvante em 11 doentes com ETPE; 6 mulheres e

Tabela 1 Descrição individual do tratamento das ETPE

N.º	Tipo de estenose	Eletrocautério	Laser	CAP	Crioterapia	Prótese traqueal	Sessões MMC (N.º)	Tempo de seguimento (m)	Tempo desde o primeiro tx BR/MMC (m)	Tempo desde o último tx BR/MMC ^b (m)	Tempo desde melhoria global ^a (m)	% melhoria estenose
1	C	-	5	-	3	-	8	68	66	4	61	50
2	C	-	3	-	-	-	1	57	56	56	53	30 ^c
3	C	-	2	-	-	-	1	48	47	47	37	40 ^c
4	S	-	7	3	1	1	8	50	48	32	43	20
5 ^d	C	-	3	-	-	1	3	20 ^d	19	16	15	40
6	C	-	2	-	-	-	1	25	24	24	21	10
7	C	1	1	-	-	-	1	22	21	21	18	5
8	C	1	-	-	-	-	2	11	10	6	8	50 ^c
9	S	1	-	-	-	-	1	10	8	8	7	50 ^c
10	C	1	-	1	-	-	10	18	17	5	12	25 ^c
11	C	-	-	2	-	-	2	2	1,5	0,5	0,5	50

BR: broncoscopia rígida; C: complexa; CAP: coagulação por argon plasma; MMC: mitomicina-C; m: meses; N.º: número de doentes; S: simples; Tx: tratamento; %: percentagem.

^a Uma melhoria clínica e redução na formação de tecido de granulação foi observada na maioria dos doentes 1-6 meses após a primeira aplicação de MMC. O tipo e características das estenoses determinaram a resposta e necessidade de procedimentos adicionais. Alguma recorrência de tecido de granulação foi observada a certa altura em quase todos os doentes, mas na generalidade tornaram-se mais responsivos à dilatação simples e com uma resposta mais duradoura após a aplicação de MMC.

^b O tratamento com BR/MMC foi efetuado em todos os doentes.

^c Última avaliação há mais de 6 meses.

^d Morte por comorbilidades não relacionadas com a ETPE.

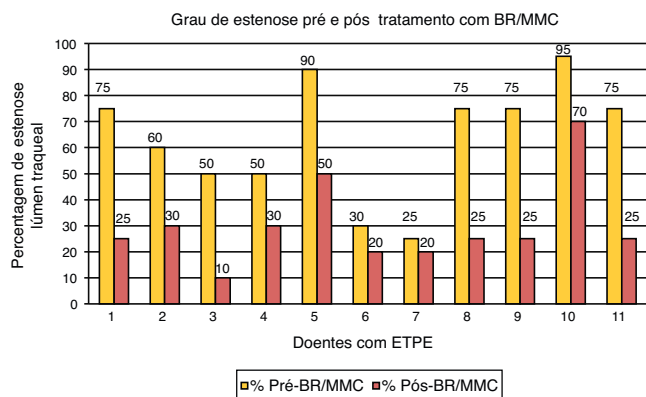


Figura 1 Resultados do tratamento com BR/MMC apresentados por percentagem de estenose do lúmen traqueal.

5 homens, com idade média de 58,4 anos ($\pm 12,7$; mínimo 39, máximo 72). Todos os doentes tinham diferentes graus de estridor respiratório no exame físico inicial. O diâmetro inicial da estenose variou de 25-90% do lúmen traqueal, com um diâmetro mediano da estenose de 75%. As estenoses localizavam-se maioritariamente 1-3 cm abaixo das cordas vocais, com envolvimento de 1-3 anéis traqueais. Uma conformação em anel fibroso (estenose complexa) foi observada em 9 casos e os restantes 2 apresentavam meio anel fibroso (estenose simples) (tabela 1). A dilatação por BR e aplicação tópica de MMC foi realizada como previamente descrito em todos os doentes. Um corticoide sistémico (prednisolona na dose de 0,5 mg/kg/dia) foi prescrito por 7 dias após o procedimento a todos os doentes para controle da inflamação. De acordo com as características da estenose – presença de tecido de granulação e/ou fibrose – foi utilizado o laser Nd-YAG em 7 doentes, eletrocautério em 4, CAP em 3 e crioterapia em 2 casos selecionados (tabela 1). Em 2 doentes foi colocada uma prótese traqueal de *Dumon* 16 mm/4 cm (Novatech, SA; La Ciotat, França) (tabela 1); um por destruição da cartilagem com traqueomalacia e outro por recorrência do tecido de granulação em relação com a necessidade de traqueostomia permanente. O número médio de sessões de MMC/doente foi de 3,5 (mínimo 1; máximo 10), com boa resposta e redução duradoura na formação de tecido de granulação em 6 casos (55%), moderada em 2 (18%) e recorrente em 3 (27%). Tal como demonstrado na figura 1, assistimos a uma redução no diâmetro da estenose em todos os doentes, com notória melhoria na formação de tecido de granulação após o tratamento com BR/MMC (tabela 1). Em 4 casos foi observada uma redução de 50% no diâmetro da estenose (tabela 1; fig. 2), em 2 casos de 40% e 3 com uma melhoria de 25-30%. A mediana do diâmetro final da traqueia foi de 75% do lúmen, com uma melhoria global média no diâmetro da estenose de 34%. O tempo médio decorrido desde a melhoria clínica e redução no tecido de granulação foi de 27,5 meses.

Discussão

Nenhuma opção terapêutica garante uma eficácia de 100% nas ETPE e todos os procedimentos podem causar lesão adicional favorecendo a recidiva através da formação de tecido de granulação e fibrose^{1,4,7,9}. A recorrência é relativamente

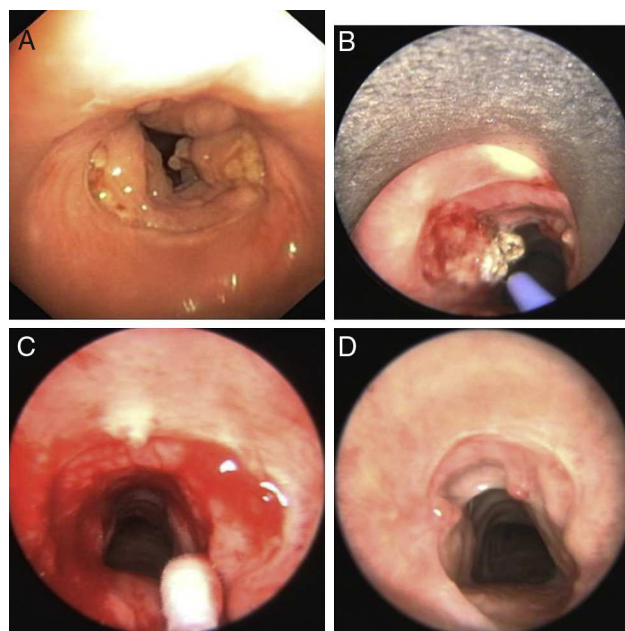


Figura 2 Caso n.º 11 – Figura 1 e tabela 1. A: estenose (~75%) com exuberante tecido de granulação; B: CAP; C: aplicação de MMC após dilatação por BR; D: estenose final (~25%) com escasso tecido de granulação, 2 meses após a primeira sessão de MMC.

frequente e a principal complicação a longo prazo^{1,4,7}. Nos últimos anos assistimos a uma procura crescente de procedimentos alternativos tendo em vista a modulação do processo de cicatrização^{3,7}. A MMC é um agente antiproliferativo capaz de diminuir a proliferação dos fibroblastos e recorrência do tecido de granulação^{1,4,5}. A aplicação repetida de MMC tem mostrado melhores resultados do que a sua aplicação única^{1,2,10}. As doses utilizadas na estenose traqueal variam entre concentrações de 0,4 mg/ml e 2 mg/ml^{3,7,10}, aplicadas durante 1-5 minutos^{4,9,10}. Na maioria dos estudos foi demonstrada a eficácia e segurança da aplicação de MMC na concentração de 0,4 mg/ml no tratamento das ETPE^{1,3,4,7,10}. A evidência sugere que os efeitos da sua aplicação tópica são apenas localizados, com um impacto mínimo nos tecidos adjacentes⁹. A dose de 1 mg/ml tem sido associada a bons resultados em análises mais recentes^{1,3} e a agressão pouco traumática através da dilatação por RB ou laser antes da aplicação de MMC parece também trazer benefício^{1,4,9}.

Alguns estudos apontam para uma melhor resposta das estenoses recentes à MMC comparativamente às estenoses fibróticas mais maduras^{3,10}. Na presença de fibrose uma combinação de procedimentos é geralmente necessária¹. A nossa série sugere que a dilatação por BR seguida da aplicação de MMC (0,4 mg/ml) durante 3 minutos pode ser benéfica na modulação do processo de cicatrização, diminuindo e atrasando a recorrência do tecido de granulação. Tal como verificado em outros estudos^{1,5,6,9,10}, foi observada uma melhoria clínica e uma resposta mais duradoura naqueles tratados com MMC. A dilatação por BR seguida da aplicação tópica de MMC foi assim efetuada em todos os doentes, sendo utilizado um tratamento combinado com técnicas interventivas adicionais de acordo com a presença de fibrose, risco hemorrágico e necessidade de manipulação de abundante tecido de granulação. Na nossa experiência,

após a primeira aplicação de MMC, foi observada uma melhoria global das estenoses nos 6 meses seguintes.

Devido ao pequeno número de doentes da amostra e ausência de randomização ou grupo controlo, o nosso estudo não permite tirar conclusões definitivas. No entanto, a aplicação tópica de MMC (0,4mg/ml) após dilatação por BR como tratamento broncoscópico adjuvante nas ETPE parece produzir bons resultados, com redução da formação de tecido de granulação e melhoria sustentada do diâmetro traqueal. São necessários estudos prospetivos randomizados e maior investigação para determinar a concentração mais eficaz, tempo e frequência da aplicação de MMC. A possibilidade do seu uso mais precoce no algoritmo de tratamento das ETPE deve ser explorada e pode revelar-se futuramente uma mais-valia no controlo do tecido de granulação.

Responsabilidades éticas

Proteção dos seres humanos e animais. Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com os da Associação Médica Mundial e da Declaração de Helsinki.

Confidencialidade dos dados. Os autores declaram que não aparecem dados de pacientes neste artigo.

Direito à privacidade e consentimento escrito. Os autores declaram ter recebido consentimento escrito dos pacientes e/ou sujeitos mencionados no artigo. O autor para correspondência deve estar na posse deste documento.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Bibliografia

1. Smith ME, Elstad M. Mitomycin C and the endoscopic treatment of laryngotracheal stenosis: Are two applications better than one? *Laryngoscope*. 2009;119:272–83.
2. Roh JL, Lee YW, Park CI. Can mitomycin C really prevent airway stenosis? *Laryngoscope*. 2006;116:440–5.
3. Rojas-Solano J, Becker HD. Bronchoscopic application of mitomycin-C as adjuvant treatment for benign airway stenosis. *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2011;18:53–5.
4. Ferreira S, Nogueira C, Oliveira A, Neves S, Almeida J, Moura e Sá J, et al. Bronchoscopic dilation techniques and topical application of mitomycin-C in the treatment of tracheal stenosis post intubation – two case reports. *Rev Port Pneumol*. 2010;16:149–56.
5. Rahbar R, Shapshay SM, Healy GB. Mitomycin: Effects on laryngeal and tracheal stenosis, benefits, and complications. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2001;110:1–6.
6. Perepelitsyn I, Shapshay SM. Endoscopic treatment of laryngeal and tracheal stenosis-has mitomycin C improved the outcome? *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;131:16–20.
7. Miguel SC, Barrera JC, Medina MG, Gómez de Cádiz LF, Salmerón-García A, Lucasa FR. Topical endotracheal mitomycin C as a complementary treatment for endoscopic treatment of recurrent laryngotracheal stenosis. *Farm Hosp*. 2011;35:32–5.
8. Cosano-Povedano J, Muñoz-Cabrera L, Jurado-Gámez B, Fernández-Marín M.C., Cobos-Ceballos M.J., Cosano-Povedano A. Topical mitomycin C for recurrent bronchial stenosis after lung transplantation: A report of 2 cases. *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2008;15:281–3.
9. Krinsky WS, Sharief UU, Sterman DH, Machuzak M, Musani AI. Topical mitomycin C is an effective, adjunct therapy for the treatment of severe, recurrent tracheal stenosis in adults. *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2006;13:141–3.
10. Madan K, Agarwal R, Aggarwal AN, Gupta DL. Utility of rigid bronchoscopic dilatation and mitomycin C application in the management of postintubation tracheal stenosis: Case series and systematic review of literature. *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2012;19:304–10.