

Regeneração do Tecido da Membrana Timpânica Através da Engenharia de Tecido, Proposta por Kanemaru - Experiências Iniciais com Fator de Crescimento Fibroblástico e Cola de Fibrina

David Choy, Gunesh Rajan e Harvey Coates

As perfurações da membrana timpânica são um problema otológico comum, em particular em algumas populações indígenas mundo afora, tais como os aborígenes na Austrália, os maoris na Nova Zelândia, os esquimós no Alasca, os inuits na Groenlândia, os índios norte americanos, etc.¹ A incidência na população Australiana não é de toda conhecida, embora um estudo feito por Morris em 2004, que investigou a prevalência da otite média (OM) em 709 crianças aborígenes das regiões Norte e Central da Austrália, observou que 15% destas crianças foram acometidas por perfuração da membrana timpânica (MT) secundariamente a uma infecção supurativa.² Mais de 73% das crianças de populações indígenas irão sofrer de OM e suas complicações até a idade de 12 meses. O tratamento inadequado da OM resulta em perda auditiva condutiva significante e subsequente atraso na fala e na linguagem. Estas alterações trarão problemas educacionais, isolamento social, abandono precoce da escola e dificuldade para encontrar trabalho e emprego.³

Além disto, o acesso limitado aos recursos de saúde nas áreas rurais e em comunidades remotas muitas vezes significa que, com o impacto elevado da doença, uma técnica para reparar a MT precisa ser rápida e de fácil execução, para maximizar o número de pacientes que irão se beneficiar do procedimento.

Nos últimos 60 anos, a reconstrução da MT não mudou de maneira substancial. O padrão do reparo é feito geralmente ou com uma fâscia autóloga ou com um enxerto de cartilagem. Wullstein (1952) e Zollner (1955) tentaram o reparo da MT com enxertos de pele.⁴ A primeira fâscia *temporalis* utilizada para a timpanoplastia foi feita em 1958 por Herrman.⁴ Entretanto, o índice de sucesso pode ser tão baixo quanto 71% para os reparos cirúrgicos, e mais baixos ainda, se pouca ou nenhuma atenção for dada ao pós-operatório.⁵ A timpanoplastia moderna ainda requer um tempo cirúrgico substancial (o tempo para realizar a incisão, tempo para dissecar a fâscia *temporalis* ou mesmo a cartilagem do *tragus*, até a colocação e fixação do enxerto).

O reparo ideal da MT seria um procedimento rápido, reduzindo o tempo cirúrgico de horas para minutos, envolvendo menor morbidade e cicatrização mais rápida da ferida, reproduzindo as três camadas da MT.

Uma nova técnica para o reparo da MT foi proposta recentemente por Kanemaru *et al* envolvendo uma técnica minimamente invasiva.⁶

A técnica de Kanemaru envolve o uso de fator de crescimento fibroblástico básico (b-FGF) e cola de fibrina (Tisseel™). Tisseel™ é uma marca registrada da *Baxter Healthcare Corporation* e aqui usada com permissão. O b-FGF tem sua

engenharia feita a partir da *E. coli* e a cola de fibrina é um produto obtido e empregado comercialmente, derivado do plasma de pacientes que passaram por uma seleção. Como o produto b-FGF é obtido a partir da engenharia genética, é inerentemente isento de contaminantes potencialmente infecciosos. A cola Tisseel™ foi usada com segurança em mais de 5 milhões de aplicações, desde que se tornou comercialmente disponível.

A técnica envolve o primeiro tempo usual da timpanoplastia, conhecido como escarificação das bordas da perfuração da MT. Um pedaço de Gelfoam® (Gelfoam® é uma marca registrada da *Pharmacia & Upjohn Company LLC*) é embebido com o b-FGF e inserido na perfuração da MT, assegurando que o pedaço do Gelfoam esteja em contato com as bordas da perfuração. O pedaço do Gelfoam® é então coberto pela cola da Tisseel™ o que promove um selamento à prova de água (**Figura 1**).

Figura 1 . Diagrama esquemático mostrando o método e o procedimento usado na técnica desenvolvida por Kanemaru



A técnica de Kanemaru pode ser feita sob anestesia geral, porém tem sido, com sucesso, realizada sob anestesia local em adultos, portanto economizando uma anestesia geral, a hospitalização e a diminuição do tempo de execução, quando comparada com a timpanoplastia clássica.

Kanemaru realizou o estudo com esta técnica, envolvendo 56 pacientes com 63 perfurações crônicas de MT. Cinquenta e três receberam o procedimento com o b-FGF, e 10 pacientes receberam solução salina, como um grupo controle. A idade dos participantes foi de 10-85 anos (média de 55 anos).

Em 98% dos pacientes do grupo b-FGF, a cirurgia resultou em fechamento da perfuração da MT, *versus* 10% no grupo controle.

De maneira semelhante, um estudo piloto, em andamento, feito por Rajan *et al* confirmou os achados.⁷ A mesma técnica foi usada em 17 pacientes (5 pediátricos, 12 adultos). Quatro entre 5 dos pacientes pediátricos tiveram um fechamento da MT bem sucedido, associado com a melhora da audição. Cinco adultos tiveram a MT completamente fechada e seis ainda estão (quando escrevemos este capítulo) em fase de cicatrização da perfuração da MT. Uma falha do grupo pediátrico foi decorrente do contato com

a água no pós-operatório imediato, e um adulto falhou devido à infecção do trato respiratório superior e otorrêia durante a convalescença. A média do tempo de cirurgia para o grupo pediátrico foi de seis minutos sob anestesia geral e, para os adultos, de sete minutos sob anestesia local.

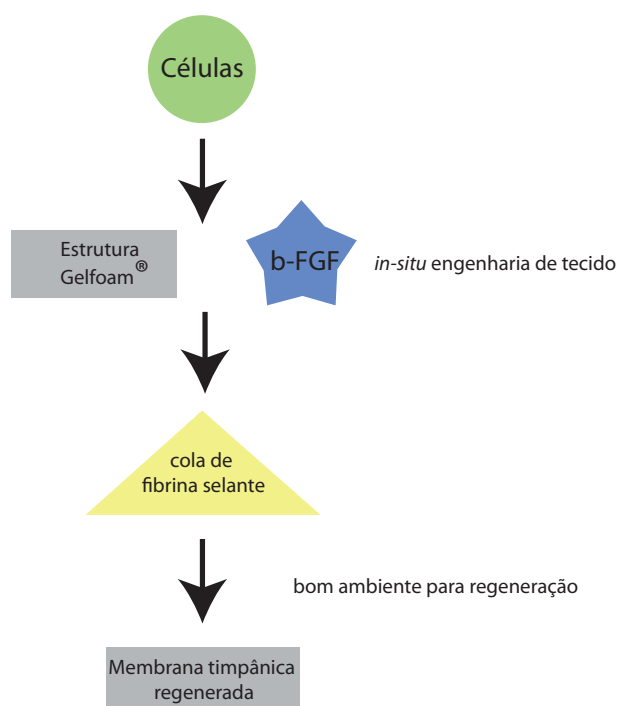
Mecanismo (Figura 2)

O mecanismo proposto para este notável trabalho é creditado à provisão de três elementos – células viáveis nas bordas da perfuração, um pedaço de Gelfoam® e a provisão de fatores de regulação na forma de b-FGF.

O b-FGF é um polipeptídeo mitogênico que estimula a proliferação de células epidérmicas e do tecido conjuntivo tissular.

O Gelfoam® age com um substrato de sustentação para o b-FGF.

Figura 2. Mecanismo de reparo proposto



Preocupações

Não existem dados ainda se há um risco mais elevado para a formação de um colesteatoma, ou se há um potencial oncogênico para esta técnica. Entretanto não há evidências que possam sugerir algo neste sentido, usando esta técnica, quando comparada com os métodos tradicionais para timpanoplastia. É importante lembrar que o b-FGF tem sido usado como cicatrizante, com segurança, há muitos anos, para tratar úlceras da perna.⁸

Vantagens

A técnica proposta por Kanemaru tem um potencial enorme para reduzir a morbidade e melhorar a audição com riscos mínimos. Desta maneira são evitadas incisões e remoções de enxertos. Qualquer que seja o tamanho das perfurações da MT, elas podem ser fechadas por esta técnica. O tempo para este procedimento é reduzido enormemente, requerendo uma média de 6-7 minutos comparado com o tempo entre 30-60 minutos, que se leva nas técnicas tradicionais de timpanoplastias. Até mesmo a redução dos custos, se levarmos em conta o material usado, o tempo operatório menor e o reparo possível sob anestesia local sugerem que esta técnica apresenta um custo-benefício importante quando comparada com a timpanoplastia tradicional (**Figura 3**).

Figura 3 – Sumário das vantagens e das preocupações

VANTAGENS	Preocupações potenciais
Procedimento rápido	Risco aumentado para colesteatoma? (sem dados)
Pode ser realizado no consultório sob anestesia local	Custo
Não há necessidade de incisão na pele	Potencial oncogênico? (sem dados)

Novas pesquisas estão em andamento no *Princess Margaret Hospital* e no *Fremantle Hospital*, na Austrália do Oeste para avaliar melhor esta técnica, em colaboração com a unidade de estudos do Professor Kanemaru em Kioto, no Japão.

Agradecimentos. Os autores agradecem ao Prof. F. Lannigan e ao Sr. S. Rodrigues pela ajuda na compilação desta revisão.

Referências bibliográficas

1. Bluestone, CD, Epidemiology and pathogenesis of chronic suppurative otitis media: implications for prevention and treatment *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.*, 42 (3) (1998), pp. 207–223
2. Morris, P., Leach, A., Silberg, P., Wilson, C. et al. (2005). Otitis media in young Aboriginal children from remote communities in Northern and Central Australia: A cross-sectional survey. *BMC Pediatrics*, 5, 27.
3. Kong, K, Coates HL, Natural history, definitions, risk factors and burden of otitis media, *Med J Aust* 2009; 191 (9): 39
4. Mudry, A, History of Myringoplasty and tympanoplasty type I, *Otolaryngology – Head and Neck surgery*, Nov 2008, Vol139 (5) 613-614
5. Onal K, Uguz MZ, Kazikdas KC, Gursoy ST, Gokce H, A multivariate analysis of otological, surgical and patient-related factors in determining success in myringoplasty, *Clinical Otolaryngology*, Vol 30 (2) 115-120 April 2005
6. Kanemaru S-I, Umeda H, Kitani Y, Nakamura T, Hurano S, Ito J, Regenerative Treatment for Tympanic Membrane Perforation, *Otology and Neurootology* 32: 1218-1223 2011
7. Rajan GP, Lannigan F, Rodrigues S, Coates H, Implementing the Kanemaru-Drum repair Technique : Early Experiences of the Australian Pilot Study. OMOZ Conference presentation, Fremantle, Australia-May, 2012
8. Yamanaka K, Inaba T, Nomura E, Hurwitz D, Jones DA, Hakamada A, Isoda K, Kupper TS, Mizutani H., Basic fibroblast growth factor treatment for skin ulcerations in scleroderma, *Cutis*, 2005 Dec, 76(6) :373-6