

The use of Mitomycin-C to reduce synechia in middle meatus in sinus surgery: preliminary results

Mitomicina-C como inibidor de sinéquias em meatos médios nas cirurgias sinusais: resultados preliminares

Wellington Yugo Yamaoka¹, Luís Carlos Gregório²

Keywords:

mitomycin,
natural orifice
endoscopic surgery,
postoperative
complications.

Palavras-chave:

cirurgia endoscópica
por orifício natural,
complicações
pós-operatórias,
mitomicina.

Abstract

Synechia is the most frequent complication after sinus surgery and has been reported in up to 36% of cases. Several types of materials have been used to reduce the incidence of synechia, including Mitomycin C (MMC). **Objective:** This prospective study aimed to assess the effectiveness of topical MMC in the prevention of synechia after sinus surgery in humans. **Methods:** At the end of surgery, MMC solution (1.0 mg/ml) was topically applied randomly to one of the middle meatuses (MMC group) of 14 patients while saline solution was applied to the contralateral meatus (control group). The author remained blind to the medicated side. Synechiae were classified as partial or total. **Results:** Three patients had middle meatus synechia in the MMC group (21.43%) versus nine (64.29%) in the control group ($p = 0.054$). In the MMC group, all three middle meatus synechia were partial, while in the control group there were four partial (28.57%) and five total (35.71%) cases of synechia ($p = 0.025$). **Conclusions:** Mitomycin C was not effective in preventing middle meatus synechia, but reduced the probability of total synechia formation.

Resumo

As sinéquias constituem a complicação pós-operatória mais frequente das cirurgias endoscópicas sinusais, chegando a 36% dos casos. Na tentativa de diminuir esse índice, inúmeros materiais têm sido utilizados, dentre eles a Mitomicina-C (MMC). **Objetivo:** Avaliar a eficácia da MMC tópica na prevenção de sinéquias após cirurgias sinusais em humanos. **Método:** Ao final das cirurgias, colocava-se cotonoide com MMC (1,0 mg/ml) em um dos meatos médios (grupo MMC) e outro embebido em solução salina, no meato médio contralateral (grupo controle), por 5 minutos, de forma randomizada e com o avaliador cego em relação aos lados. As sinéquias foram classificadas em parciais, quando não fechavam totalmente os meatos médios, e totais, quando a oclusão era completa. Desenho: prospectivo. **Resultados:** No grupo MMC, ocorreram três sinéquias (21,43%) versus nove (64,29%) no grupo controle ($p = 0,054$). No grupo MMC, todas as três (21,43%) foram parciais, enquanto no grupo controle houve quatro (28,57%) parciais e cinco (35,71%) totais ($p = 0,025$). **Conclusão:** A MMC não foi eficaz na prevenção sinéquias como um todo, porém, preveniu a formação de sinéquias totais.

¹ Mestre em Ciências (Médico Assistente do setor de Rinologia da Disciplina de Otorrinolaringologia da Universidade Federal de São Paulo).

² Doutor (Chefe da Disciplina de Otorrinolaringologia da Universidade Federal de São Paulo).
Universidade Federal de São Paulo.

Endereço para correspondência: Wellington Yugo Yamaoka. Rua Voluntários da Pátria, nº 3744, conjunto 13, Santana. São Paulo - SP. Brasil. CEP: 02402-400.
Este artigo foi submetido no SGP (Sistema de Gestão de Publicações) da BJORL em 27 de fevereiro de 2012. cod. 9062.

Artigo aceito em 23 de julho de 2012.

INTRODUÇÃO

O tratamento de escolha para a rinossinusite crônica refratária ao tratamento clínico tem sido a cirurgia endoscópica funcional dos seios paranasais, estando entre os procedimentos otorrinolaringológicos mais realizados. Apesar de sua eficácia e segurança, em 7,6% a 38% dos pacientes há recorrência dos sintomas, levando à revisão cirúrgica^{1,2}. Dentre as causas de falha, podemos citar: distúrbios do *clearance* mucociliar, imunodeficiência, sensibilidade ao ácido acetilsalicílico e obstrução anatômica. Desta, a formação de sinéquias e a estenose dos óstios (27% em seios maxilares e 25% em seios frontais) são as mais frequentes^{3,4}.

As sinéquias pós-operatórias são as complicações mais frequentes da literatura, variando de 11% a 36% dos casos. Em 1% a 2%, há necessidade de revisão cirúrgica⁵⁻⁸. Se considerarmos somente os casos de cirurgia revisional, o percentual sobe para 56%⁴. Em revisão de 182 pacientes submetidos à cirurgia endoscópica sinusal, os únicos achados correspondentes a pouca melhora clínica foram: fibrose em antróstomias médias e em região etmoidal³.

Na tentativa de diminuir essa complicação, inúmeros materiais têm sido utilizados, dentre eles o Meroceal[®], o FloSeal[™], o Sepragel[®] e o ácido hialurônico⁹. Outra substância que tem sido motivo de vários estudos para prevenir fibrose pós-operatória é a Mitomicina-C (MMC).

A MMC é um agente antibiótico-antineoplásico, que foi isolado do *Streptomyces caespitosus* em 1958¹⁰. Age inibindo a síntese de DNA por meio de uma alquilação bifuncional, levando ao cruzamento de fitas de dupla-hélice, fazendo com que a célula neoplásica não consiga se proliferar. Quando em altas concentrações, inibe também a síntese de RNA e proteínas, tendo sido utilizada por vários anos em oncologia. Utilizada de forma tópica, apresenta efeito inibitório no processo cicatricial¹¹.

Seu efeito antiproliferativo sobre os fibroblastos humanos é a principal razão pela qual consegue modular a resposta cicatricial e prevenir a formação excessiva de fibrose. Na concentração de 0,04 mg/ml, apresenta efeito antiproliferativo e, em concentrações maiores, efeito citocida^{9,10}.

Uma única aplicação tópica de MMC durante 5 minutos tem efeito antiproliferativo por até 36 horas⁹. Sua breve exposição sobre a mucosa humana diminui a replicação de fibroblastos, além de aumentar sua apoptose¹⁰.

A primeira vez em que a MMC foi usada topicamente foi em 1963, como tratamento adjuvante para pterígio¹¹, reduzindo as recidivas de 89% para 2,3%¹².

Na cirurgia de glaucoma, tem-se mostrado efetiva em prevenir a estenose da fístula de drenagem da trabeculectomia¹³. Além disso, tem melhorado os resultados da dacriocistorrinostomia^{14,15}.

Nos últimos anos, a MMC tem sido utilizada em procedimentos otorrinolaringológicos, tais como correção de estenose laringotraqueal¹⁶, na manutenção da patência de miringotomias^{17,18} e chegou a ser estudada com sucesso em cirurgias sinusais¹⁹⁻²².

Ingrams et al.¹⁹, em estudo com coelhos, avaliaram a patência e a área das antróstomias e a função ciliar da mucosa em contato com MMC nas concentrações de 0,04 mg/mL, 0,4 mg/mL e 1 mg/mL. Verificaram que as doses de 0,4 mg/mL e 1 mg/mL de MMC mantiveram a patência e as áreas das antróstomias, com diferença estatisticamente significativa em relação ao controle. Além disso, a aparência ciliar e a função retornaram ao normal em duas semanas e a superfície mucosa pode reepitalizar-se normalmente. Rahal et al.²⁰, utilizando a dose de 1 mg/mL de MMC também em coelhos, concluíram que ela manteve antróstomias patentes e com áreas estatisticamente maiores do que aquelas em contato com solução salina, sem que houvesse complicações. Entretanto, em estudos em humanos com doses de 0,4 mg/mL e 0,5 mg/mL, a MMC não conseguiu repetir os resultados alcançados nos estudos experimentais^{23,24}.

O objetivo de nosso trabalho foi avaliar a efetividade da Mitomicina-C tópica na prevenção de sinéquias após cirurgias endoscópicas funcionais dos seios paranasais em humanos.

MÉTODO

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, sob o número 0191/04. A população consistiu de 15 pacientes (oito homens e sete mulheres), com idade entre 20 e 67 anos (média de 42,79 anos), portadores de rinossinusite crônica definida segundo o Consenso da Sociedade Brasileira de Otorrinolaringologia para rinossinusites, após assinarem termo de consentimento livre e esclarecido e com indicação cirúrgica baseada no mesmo consenso. Foram utilizados como critério de inclusão: diagnóstico de rinossinusite crônica definida segundo o Consenso da Sociedade Brasileira de Otorrinolaringologia para rinossinusites; idade entre 18 e 70 anos; capacidade de entender e assinar o termo de consentimento livre e esclarecido; ter indicação cirúrgica endoscópica de seios paranasais. Como critérios de exclusão, foram utilizados: paciente gestante; síndrome dos cílios imóveis; fibrose cística; imunodeficiência e presença de tumores nasossinusais. Um paciente foi excluído devido a seguimento pós-operatório inadequado.

A extensão da doença foi determinada baseada em dados de tomografia computadorizada de seios paranasais, de acordo com a escala de Lund-Mackay.

Todos os pacientes foram submetidos à cirurgia sob anestesia geral pelo autor no período de maio a outubro de 2006. Um total de 77 procedimentos separados foi realizado. Três pacientes (21,43%) possuíam rinite alérgica, um (7,14%) tinha asma e outro (7,14%), Hipertensão Arterial Sistêmica. Dois (21,43%) pacientes tinham, cada um, uma cirurgia para rinossinusite crônica prévia, sendo uma antrostomia com etmoidectomia bilateral e uma polipectomia, respectivamente. Outro já havia sido submetido a duas antrostomias com etmoidectomias.

No início da cirurgia, cada fossa nasal era preenchida por um cotonoide de 4 x 1 cm embebido com solução de ropivacaína a 0,75% com epinefrina 1/100.000 UI. Caso o paciente apresentasse desvio de septo nasal que dificultasse o acesso aos complexos óstio-meatais, este era inicialmente corrigido. A extensão e localização da doença nasossinusal determinavam quais cavidades seriam abordadas.

Todos os procedimentos foram realizados por via endoscópica, com ópticas rígidas de 4 mm Karl Storz® de 0°, 30° e 45°. Iniciava-se com a colocação de cotonoide neurocirúrgico de 2 x 1 cm embebido em epinefrina 1/1.000 UI em cada meato médio. Seguiu-se infiltração da inserção da concha média com solução de ropivacaína a 0,75% com epinefrina 1/100.000 UI.

Realizava-se a cirurgia no seio paranasal acometido, segundo a técnica de Messerklinger. As antrostomias eram realizadas em sentido posteroanterior, não circulares, sempre maiores do que 3 mm de diâmetro, conforme preconizado por Stammberger. Ao final do procedimento, era colocado cotonoide neurocirúrgico de 2 x 1 cm com 1 mL de MMC (1,0 mg/ml) em um dos meatos médios, durante 5 minutos. No meato médio contralateral, que servia de controle, era colocado outro cotonoide neurocirúrgico com as mesmas dimensões, embebido em 1 mL de solução salina, também por 5 minutos. Essas colocações eram realizadas por outro membro da equipe, de acordo com um protocolo de randomização realizado em planilha Excel, sem que o autor tivesse conhecimento dos lados. Por fim, os cotonoides eram removidos e os meatos médios tamponados com rayon de 10 x 2 cm embebido com creme de bacitracina em cada lado, sendo removido na manhã seguinte. Todos os pacientes recebiam antibioticoterapia pós-operatória antiestafilocócica por sete dias e eram orientados a fazer lavagens nasais com 20 mL de solução fisiológica seis vezes ao dia.

As consultas pós-operatórias ocorriam na primeira e segunda semanas e no primeiro, terceiro, sexto e 12º

meses, sempre com o autor, que permaneceu cego em relação aos grupos. O parâmetro avaliado foi a presença de sinéquias em meatos médios. Tal avaliação consistia em consulta a respeito dos sintomas pré e pós-operatórios e endoscopia nasal com ópticas rígidas de 4 mm Karl Storz® de 0°, 30° e 45°. As sinéquias eram consideradas como quaisquer aderências entre mucosas e foram classificadas em parciais, quando não fechavam totalmente os meatos médios, tais como traves e pontes mucosas, e totais, quando ocluía totalmente os mesmos. Os meatos foram considerados abertos somente quando não apresentavam nenhuma sinéquia.

A análise estatística dos dados foi realizada levando-se em consideração os valores nas consultas de um ano de pós-operatório, já que representavam os dados ao final do estudo. Comparamos as frequências de sinéquias em meatos médios de acordo com os grupos. Os testes estatísticos utilizados foram o do χ^2 , teste sign, teste exato de Fisher, Wilcoxon e teste z.

RESULTADOS

Ao todo, foram realizados 77 procedimentos diferentes: 30 antrostomias, 30 etmoidectomias, oito esfenoidotomias, cinco sinusotomias frontais e quatro septoplastias. A média de pontos na escala de Lund-Mackay foi de 14,50. A média de pontos para o lado esquerdo foi de 7,36 e para o direito foi de 7,14. Nos lados com MMC, a média foi de 7,14 e nos controles foi de 7,36. Esta diferença não foi estatisticamente significativa (sign test, $p = 0,50$).

As variáveis gênero, cirurgia prévia, presença de pólipos previamente à cirurgia e rinite alérgica não determinaram alteração nos resultados (Tabela 1), assim como o lado em que foi colocada a MMC (teste exato de Fisher, $p = 0,18$) (Tabela 2). O tipo de procedimento realizado também não alterou a taxa de sinéquias (Tabela 3).

Tabela 1. Incidência de sinéquias em meatos médios e características dos pacientes.

Variável	Pacientes (n)	Sinéquia (n)	Sem sinéquia (n)	<i>p</i>
Masculino	7	5	9	0,44
Feminino	7	7	7	
Cirurgia prévia	3	2	4	0,67
Pólipos	4	2	6	0,40
Rinite alérgica	3	3	3	1,00

A MMC foi colocada em nove (64,29%) meatos médios direitos e cinco (35,71%) esquerdos. Um total de 12 sinéquias (42,86%) foram identificadas em 10 dos 14 pacientes (teste z, $p = 0,57$). Oito pacientes tiveram

Tabela 2. Incidência de sinéquias de acordo com o lado.

Lado	Sinéquias			p
	MMC	Controle	Total	
Direito	3	3	6	
Esquerdo	0	6	6	
Total	3	9	12	0,18

Tabela 3. Incidência de sinéquias de acordo com o procedimento realizado.

Procedimento	Sinéquias	Sem sinéquias	Total	p
Antrostomia	12	16	28	0,57
Etmoidectomia	12	16	28	0,57
Esfenoidotomia	3	5	8	0,73
Sinusotomia frontal	1	4	5	0,38
Septoplastia	1	3	4	0,62
Total	29	44	73	

sinéquias unilaterais e dois, bilaterais. Dentre as oito sinéquias unilaterais, uma ocorreu no lado com MMC e sete no lado controle (teste z, $p = 0,07$) (Tabela 4).

Tabela 4. Localização das sinéquias em 14 pacientes.

Local da sinéquia	Pacientes (n)	Lado da sinéquia		p
		MMC	Controle	
Unilateral	8	1	7	0,07
Bilateral	2			
Nenhum	4			
Total	14			

Ao final de um ano, 11 (78,57%) meatos médios com MMC permaneciam abertos, sem sinéquias, comparados com cinco (35,71%) dos que receberam solução fisiológica. Logo, no grupo MMC, três (21,43%) meatos médios evoluíram com sinéquias, enquanto no grupo controle houve nove (64,29%) (Gráfico 1). Esta diferença entre os grupos não foi estatisticamente significativa (teste exato de Fisher, $p = 0,054$).

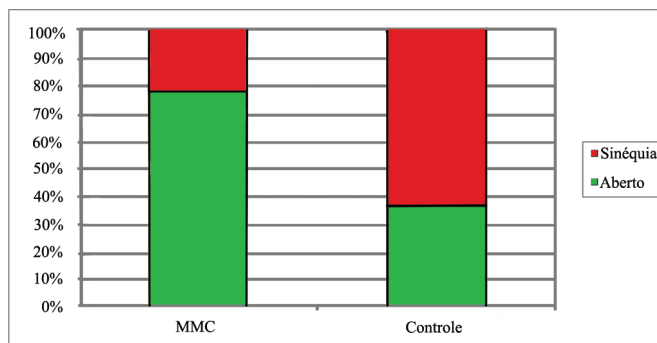


Gráfico 1. Frequência de sinéquias em meatos médios de acordo com o grupo.

Se considerarmos as sinéquias de forma separada, de acordo com a nossa classificação, no grupo MMC todas as três (21,43%) foram parciais e nenhuma total, enquanto no grupo controle houve quatro (28,57%) parciais e cinco (35,71%) totais. Esta diferença foi estatisticamente significativa (teste χ^2 , $p = 0,025$) (Gráfico 2). Quatro pacientes apresentaram sintomas recorrentes de rinosinusite nos lados controle. Todos eles apresentavam sinéquias totais nestes lados, em oposição a meatos médios livres em seus lados com MMC. Nenhum destes pacientes necessitou de nova cirurgia, já que eles melhoraram de seus sintomas com tratamento clínico.

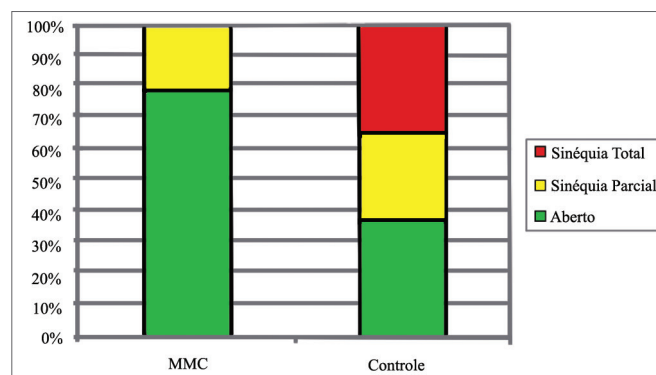


Gráfico 2. Frequência de tipo de sinéquia em meato médio de acordo com o grupo.

Todos os pacientes referiram melhora clínica ao final de um ano. Além disso, nenhum relatou efeitos adversos nem necessitou de nova cirurgia durante o estudo. Quatro pacientes apresentaram pólipos no pós-operatório, dois nos lados com MMC e outros dois nos lados com solução fisiológica. Todos estes já apresentavam pólipos previamente à cirurgia. Um paciente, que referia cefaleia recorrente no pré-operatório, manteve o sintoma ao longo do estudo, mas referiu melhora da rinorreia e obstrução nasal. Este paciente, em especial, foi um dos que apresentou pólipos no pós-operatório, além de ter duas cirurgias prévias. Dois pacientes apresentaram rinorreia persistente e espessa, ambos nos lados controle, que só melhorou com antibioticoterapia sistêmica. Ocorreram duas complicações: um enfisema periorbitário na segunda semana de pós-operatório em um paciente, no lado com MMC, e uma perfuração septal assintomática em outro paciente.

DISCUSSÃO

Ao realizarmos uma cirurgia endoscópica funcional dos seios paranasais, uma das principais precauções intraoperatórias é a de evitarmos complicações como as intracranianas e orbitárias, que podem levar a consequências graves e irreversíveis. Reduzidas essas

possibilidades por meio de conhecimento anatômico detalhado da região, experiência cirúrgica e adequada programação pré-operatória, voltamos nossa atenção na tentativa de reduzir as complicações pós-operatórias, das quais as sinéquias e estenoses constituem uma das parcelas mais importantes.

As sinéquias representam as complicações mais frequentes da cirurgia endoscópica funcional dos seios paranasais citadas na literatura, geralmente ocorrendo entre a concha média e a parede lateral do nariz²⁵. A principal causa de sua ocorrência é a não preservação da mucosa, o que permite que áreas cruentas fiquem face a face, podendo entrar em contato e aderir-se umas às outras. Outra causa menos comum é a presença de concha média pneumatizada, que facilita o contato de sua mucosa com a parede lateral do nariz²⁶.

As medidas mais eficientes para evitarmos a formação de sinéquias são: preservar a mucosa no intraoperatório e realizar um pós-operatório cuidadoso, intervindo com curativos e procedimentos ambulatoriais ao menor sinal de adesão. Apesar disso, alguns autores defendem a ressecção parcial da concha média para evitar a ocorrência destas complicações²⁷⁻²⁹. O certo é que, ainda assim, elas ocorrem em porcentagem relativamente alta.

Com o objetivo de reduzir o processo cicatricial e de formação de fibrose nas regiões de meatos médios e antróstomias, optamos por estudar a eficácia da MMC tópica, em razão de sua utilização bem sucedida pelos oftalmologistas em cirurgias para pterígio e glaucoma, nos últimos 40 anos, sem efeitos colaterais descritos até o momento. Outro fator para esta escolha foi a sua utilização em outras áreas da otorrinolaringologia, também com sucesso.

No caso de cirurgias dos seios paranasais, Ingrams et al.¹⁹ e Rahal et al.²⁰ demonstraram que, nas doses de 0,4 mg/mL e 1 mg/mL, a MMC é eficaz na prevenção de fibrose em modelo experimental. Na tentativa de demonstrar o mesmo em humanos, Chung et al.²³ e Anand et al.²⁴ realizaram estudos randomizados controlados utilizando MMC nas concentrações de 0,4 mg/mL e 0,5 mg/mL, respectivamente, não demonstrando diferença estatisticamente significativa em relação à solução fisiológica. Apesar disso, como houve tendência de melhores resultados nos lados tratados com MMC tópica. Ambos sugeriram a realização de estudos com doses maiores, outras formas de apresentação ou mesmo posologia diferente, por exemplo, diversas aplicações tópicas pós-operatórias.

Por isso, escolhemos estudar a MMC tópica na concentração de 1 mg/mL, em dose única intraopera-

tória. Tivemos duas complicações em nosso estudo: um enfisema subcutâneo periorbitário ipsilateral à MMC no 14º dia de pós-operatório, denotando deiscência da lâmina papirácea no meato médio, que não havia sido visibilizada durante a cirurgia; e uma perfuração septal posterior de 0,8 cm no seu maior diâmetro, assintomática, em paciente submetido à septoplastia, além da cirurgia sinusal.

O enfisema deveu-se, provavelmente, ao próprio ato cirúrgico, ainda que a deiscência da lâmina papirácea não tenha sido vista no intraoperatório, e não do uso da MMC em si, tendo evoluído para resolução total em uma semana. A perfuração septal, por sua vez, pode ter ocorrido por não preservação do pericôndrio durante a septoplastia.

O método do estudo permitiu-nos considerar que qualquer diferença entre os lados deveu-se exclusivamente à MMC, já que cada paciente serviu como seu próprio controle. Além disso, não houve diferença estatística entre os procedimentos realizados em cada lado, entre as médias de pontos na escala de Lund-Mackay e entre as características dos pacientes, a colocação da MMC foi randomizada e as avaliações pós-operatórias foram feitas por examinador cego em relação ao lado da droga.

O fato de todos os quatro pacientes com recorrência dos sintomas terem apresentado sinéquias totais nos lados controle em contraponto a meatos médios sem sinéquias nos lados com MMC, indica que este tipo de sinéquia pode ter sido determinante para sua ocorrência. Por isso, decidimos classificá-las em parciais e totais. Dada a eficácia da MMC em prevenir o aparecimento das sinéquias totais, podemos sugerir, então, que ela levou a uma redução na recorrência de sintomas.

Nosso estudo apresentou taxa de sinéquia de 42,86%, pouco maior que a de outros autores, cujos valores variaram de 11% a 36%. Isso se deveu, provavelmente, ao fato de termos considerado como sinéquia qualquer aderência entre as mucosas, até mesmo traves filiformes, o que pode ter elevado nossa taxa. Entretanto, a comparação deu-se entre os pacientes participantes do estudo, e não entre estes e os do restante da literatura. Apesar de não ter havido diferença estatisticamente significativa entre os grupos, houve nítida tendência de melhores resultados com o uso da MMC.

Ao considerarmos somente os casos de sinéquias totais, a nossa porcentagem caiu para 0% no grupo com MMC e 17,86% no controle, então, dentro dos encontrados no restante da literatura.

A princípio, o simples aumento da dose de MMC para 1 mg/mL não foi suficiente para prevenir a formação

de sinéquias, assim como também o haviam demonstrado Chung et al.²³ e Anand et al.²⁴ nas doses de 0,4 mg/mL e 0,5 mg/mL, respectivamente. Por outro lado, ao contrário daqueles autores, comprovamos que esse aumento foi suficiente para evitar as sinéquias totais, a nosso ver, as principais causadoras de sintomas. Para isso, não foi necessário alterar sua posologia ou forma de aplicação.

O período de seguimento de 1 ano foi intermediário entre os dos estudos de Chung et al.²³ e Anand et al.²⁴, que foram de 4 e 15 meses, respectivamente, e pareceu-nos adequado para avaliar a eficácia da droga, pois as alterações ocorreram em sua maioria até o 6º mês.

Temos consciência de que um seguimento maior pode revelar eventuais complicações tardias ou mesmo alterações nos resultados, com piora dos lados com MMC, por exemplo. Devido ao grande intervalo entre as doses empregadas em estudos pregressos e a utilizada em nosso trabalho, estudos futuros, com doses intermediárias, talvez já demonstrem a eficácia da droga, com níveis de segurança maiores.

A tendência de melhores resultados com a MMC, porém, sem diferença estatística, pode estar relacionada ao n pequeno de nosso estudo, menor do que os de Chung et al.²³ e Anand et al.²⁴. Logo, devido à alta frequência de sinéquias na literatura, um aumento em nosso n poderá vir a mostrar resultado distinto do atual.

CONCLUSÃO

A Mitomicina-C não foi eficaz na prevenção de sinéquias no pós-operatório de cirurgia endoscópica funcional dos seios paranasais em humanos.

A Mitomicina-C foi eficaz na prevenção de sinéquias totais no pós-operatório de cirurgia endoscópica funcional dos seios paranasais em humanos.

Estudos futuros com amostras, concentrações e tempo de exposição maiores são necessários.

REFERÊNCIAS

1. Smith LF, Brindley PC. Indications, evaluation, complications, and results of functional endoscopic sinus surgery in 200 patients. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1993;108(6):688-96.
2. Matthews BL, Smith LE, Jones R, Miller C, Brooks Schmidt JK. Endoscopic sinus surgery: outcome in 155 cases. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1991;104(2):244-6.
3. Chambers DW, Davis WE, Cook PR, Nishioka GJ, Rudman DT. Long-term outcome analysis of functional endoscopic sinus surgery: correlation of symptoms with endoscopic examination findings and potential prognostic variables. *Laryngoscope.* 1997;107(4):504-10.
4. Ramadan HH. Surgical causes of failure in endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope.* 1999;109(1):27-9.
5. White A, Murray JA. Intranasal adhesion formation following surgery for chronic nasal obstruction. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1988;13(2):139-43.
6. Shone GR, Clegg RT. Nasal adhesions. *J Laryngol Otol.* 1987;101(6):555-7.
7. May M, Levine HL, Mester SJ, Schaitkin B. Complications of endoscopic sinus surgery: analysis of 2108 patients--incidence and prevention. *Laryngoscope.* 1994;104(9):1080-3.
8. Vleming M, Middelweerd RJ, de Vries N. Complications of endoscopic sinus surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1992;118(6):617-23.
9. Khaw PT, Doyle JW, Sherwood MB, Grierson I, Schultz G, McGorray S. Prolonged localized tissue effects from 5-minute exposures to fluorouracil and mitomycin C. *Arch Ophthalmol.* 1993;111(2):263-7.
10. Hu D, Sires BS, Tong DC, Royack GA, Oda D. Effect of brief exposure to mitomycin C on cultured human nasal mucosa fibroblasts. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2000;16(2):119-25.
11. Helal M, Messiha N, Amayem A, el-Maghraby A, Elsherif Z, Dabees M. Intraoperative mitomycin-C versus postoperative topical mitomycin-C drops for the treatment of pterygium. *Ophthalmic Surg Lasers.* 1996;27(8):674-8.
12. Singh G, Wilson MR, Foster CS. Mitomycin eye drops as treatment for pterygium. *Ophthalmology.* 1988;95(6):813-21.
13. Mietz H, Arnold G, Kirchhof B, Diestelhorst M, Kriegelstein GK. Histopathology of episcleral fibrosis after trabeculectomy with and without mitomycin C. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1996;234(6):364-8.
14. Ugurbas SH, Zilelioglu G, Sargon MF, Anadolu Y, Akiner M, Aktürk T. Histopathologic effects of mitomycin-C on endoscopic transnasal dacryocystorhinostomy. *Ophthalmic Surg Lasers.* 1997;28(4):300-4.
15. Kao SC, Liao CL, Tseng JH, Chen MS, Hou PK. Dacryocystorhinostomy with intraoperative mitomycin C. *Ophthalmology.* 1997;104(1):86-91.
16. Rahbar R, Valdez TA, Shapshay SM. Preliminary results of intraoperative mitomycin-C in the treatment and prevention of glottic and subglottic stenosis. *J Voice.* 2000;14(2):282-6.
17. Estrem SA, Batra PS. Preventing myringotomy closure with topical mitomycin C in rats. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999;120(6):794-8.
18. Estrem SA, Vanleeuwen RN. Use of mitomycin C for maintaining myringotomy patency. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;122(1):8-10.
19. Ingrams DR, Volk MS, Biesman BS, Pankratov MM, Shapshay SM. Sinus surgery: does mitomycin C reduce stenosis? *Laryngoscope.* 1998;108(6):883-6.
20. Rahal A, Péloquin L, Ahmarani C. Mitomycin C in sinus surgery: preliminary results in a rabbit model. *J Otolaryngol.* 2001;30(1):1-5.
21. Crosara PFTB, Vasconcelos AC, Guimarães RES, Becker HMG, Becker CG, Crosara SLR, et al. Effect of mitomycin C on the secretion of granulocyte macrophages colonies stimulating factor and interleukin-5 in eosinophilic nasal polyps stromal culture. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2005;71(4):459-63.
22. Castro MCM, Assunção E, Castro MM, Araújo RN, Guimarães RE, Nunes FB. Effect of mitomycin C in eosinophilic nasal polyposis, in vivo: concentration of IL5 and GM-CSF, RT-PCR. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2006;72(1):38-42.
23. Chung JH, Cosenza MJ, Rahbar R, Metson RB. Mitomycin C for the prevention of adhesion formation after endoscopic sinus surgery: a randomized, controlled study. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;126(5):468-74.
24. Anand VK, Tabae A, Kacker A, Newman JG, Huang C. The role of mitomycin C in preventing synechia and stenosis after endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol.* 2004;18(5):311-4.

-
25. Friedman M, Landsberg R, Tanyeri H. Middle turbinate medialization and preservation in endoscopic sinus surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;123(1 Pt 1):76-80.
 26. Har-el G, Slavit DH. Turbinoplasty for concha bullosa: a non-synechia-forming alternative to middle turbinectomy. *Rhinology.* 1996;34(1):54-6.
 27. Stankiewicz JA. Complications of endoscopic sinus surgery. *Otolaryngol Clin North Am.* 1989;22(4):749-58.
 28. Cook JA, McCombe AW, Jones AS. Laser treatment of rhinitis--1 year follow-up. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1993;18(3):209-11.
 29. Yanagisawa E, Joe JK. The use of spacers to prevent postoperative middle meatal adhesions. *Ear Nose Throat J.* 1999;78(8):530-2.