

Otorreia resistente às fluoroquinolonas: fatores de risco e abordagens terapêuticas

Artigo Original

Autores

André Sá Pereira

Unidade Local Saúde Lisboa Ocidental, Portugal

David Ranhel

Unidade Local Saúde Lisboa Ocidental, Portugal

Catarina Pimentel Morais

Unidade Local Saúde Lisboa Ocidental, Portugal

Kaamil Gani

Unidade Local Saúde Lisboa Ocidental, Portugal

Beatriz Lança

Unidade Local Saúde Lisboa Ocidental, Portugal

Filipe Correia

Unidade Local Saúde Lisboa Ocidental, Portugal

Luís Roque Reis

Unidade Local Saúde Lisboa Ocidental, Portugal

Pedro Escada

Unidade Local Saúde Lisboa Ocidental, Portugal

Correspondência:

André Sá Pereira
aspereira@ulslo.min-saude.pt

Artigo recebido a 24 de Abril de 2024.
Aceite para publicação a 28 de Dezembro de 2024.

Resumo

Objetivo: Identificar fatores de risco e esquemas terapêuticos adequados para a otorreia resistente às fluoroquinolonas.

Desenho do estudo: Estudo retrospectivo em doentes com otorreia submetidos a cultura dos exsudados de ouvido e identificados como resistentes à ciprofloxacina, de 2015 a 2022.

Materiais e métodos: Consulta dos processos clínicos e das culturas de exsudado de ouvido

Resultados: Foram identificados 37 exsudados com culturas resistentes às fluoroquinolonas, sendo o agente etiológico mais comum a *Pseudomonas aeruginosa*, seguido da *Escherichia coli*. A monoterapia tópica não-fluoroquinolona obteve uma taxa de sucesso de 31,3%, sendo estatisticamente superior à monoterapia com fluoroquinolonas tópicas que apresentou uma taxa de sucesso de 11,1% ($p < 0,05$). Nos casos em que foi necessária a instituição de terapêutica sistémica e tópica, não foram detetadas diferenças significativas quando comparado o uso de fluoroquinolonas tópicas com o uso de terapêutica tópica não-fluoroquinolona.

Conclusão: A terapêutica tópica não-fluoroquinolona parece ser superior quando usada como tratamento isolado. No entanto, associada a terapêutica sistémica, o tipo de terapêutica tópica utilizado não influenciou a resolução clínica.

Palavras-chave: otite; otorreia; exsudado; resistência bacteriana a antibióticos; falha de tratamento; fluoroquinolonas.

Introdução

A otorreia é um sintoma frequente no âmbito da especialidade de Otorrinolaringologia, cujo tratamento e resolução podem ser desafiantes. Os agentes patogénicos habitualmente envolvidos variam consoante o grupo etário e a etiologia da otorreia, mas na maioria dos estudos existe referência a uma elevada prevalência de *P. aeruginosa*, *S. aureus* e *Klebsiella spp.*¹. Nos últimos anos, o uso de fluoroquinolonas tópicas tem

crescido em popularidade para o tratamento da otorreia. Este facto deve-se, por um lado, ao seu excelente espectro de ação contra a maioria dos agentes patogénicos^{2,3} e, por outro, ao seu perfil de segurança com ausência de ototoxicidade⁴. Recentemente tem-se verificado um aumento da resistência à fluroquinolonas em pacientes com infeção otológica e otorreia. Este facto parece dever-se à utilização frequente de fluroquinolonas, sendo que Jang *et al*⁵ reportaram um aumento recente na resistência à ciprofloxacina em doentes com otite média aguda e otite média crónica agudizada. No entanto, os perfis de suscetibilidade antibiótica são realizados apenas para avaliar a eficácia dos antibióticos sistémicos e não a dos tópicos. Os antibióticos tópicos possibilitam a entrega local do fármaco em concentrações superiores à dos sistémicos, atingindo concentrações *in vivo* mais elevadas do que a concentração inibitória mínima usada para determinar a sua resistência. Estudos *in vitro* reportaram uma possível eficácia das fluoroquinolonas tópicas perante *S.aureus* resistentes às fluoroquinolonas na otite externa⁷. Existe, portanto, uma suposição de que a resistência a antibióticos é menos relevante para a terapia tópica devido à entrega local de concentrações *in vivo* superiores à concentração inibitória mínima usada para determinar a resistência. Perante o aumento crescente da otorreia resistente às fluoroquinolonas, a seleção de um esquema antibiótico alternativo otimizado é desafiante devido às limitadas opções terapêuticas existentes. As preparações tópicas com aminoglicosídeos como sulfato de neomicina e gentamicina podem ser utilizadas como alternativa. No entanto, existe evidência da possibilidade da ototoxicidade associada à utilização de aminoglicosídeos tópicos (gentamicina ou neomicina) em doentes com perfurações timpânicas⁴. Adicionalmente, não existe evidência robusta do efeito positivo ou negativo da adição de antibiótico sistémico ao tópico para a resolução da otorreia⁶. O objetivo deste estudo foi desenvolver uma melhor compreensão das opções terapêuticas

e propor esquemas alternativos no tratamento das infeções otológicas com otorreia resistentes à ciprofloxacina.

Material e Métodos

O estudo foi conduzido segundo os princípios da Declaração de Helsínquia e o grupo de pacientes foi recrutado do Serviço de Otorrinolaringologia do Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, durante o período de Janeiro de 2015 a Dezembro de 2022. Incluímos neste estudo doentes em idade pediátrica e adultos com otorreia com culturas de exsudados de ouvido resistentes à ciprofloxacina, tendo sido realizada uma análise retrospectiva destes casos. As culturas foram obtidas quando a otorreia não respondeu ao tratamento antibiótico empírico, que na maioria dos casos foi a ofloxacilina tópica. As colheitas foram realizadas por métodos assépticos com recurso a *kit* de aspirador com frasco coletor. Foram excluídos do estudo doentes que não apresentavam informações no *follow-up* e também exsudados ipsilaterais que já tinham sido previamente incluídos. Os dados recolhidos incluíram dados demográficos dos doentes, duração dos sintomas, diagnóstico otológico, tempo até colheita do exsudado, comorbilidades existentes, esquemas antibióticos utilizados e necessidade de internamento. Foi definido como sucesso terapêutico a ausência de otorreia e a resolução de todos sintomas infecciosos 2 semanas após a instituição da terapêutica antibiótica. Foi definida como otorreia recorrente a persistência de otorreia após múltiplos esquemas antibióticos com a realização de 3 ou mais esquemas terapêuticos. Os doentes foram divididos em grupos consoante o esquema terapêutico que resolveu a otorreia:

- a)** Grupo 1 – Terapêutica tópica fluoroquinolona;
- b)** Grupo 2 - Terapêutica tópica não-fluoroquinolona;
- c)** Grupo 3a – Terapêutica sistémica oral + Terapêutica tópica fluoroquinolona;

- d)** Grupo 3b – Terapêutica sistêmica endovenosa + Terapêutica tópica fluoroquinolona;
- e)** Grupo 4a – Terapêutica sistêmica oral + Terapêutica tópica não-fluoroquinolona;
- f)** Grupo 4b – Terapêutica sistêmica endovenosa + Terapêutica tópica não-fluoroquinolonas.

A terapêutica tópica com quinolonas consistiu na aplicação de Ciprofloxacina 3 mg/ml + Acetonido de fluocinolona 0,25 mg/ml ou Ofloxacina 3 mg/ml + Fosfato de dexametasona 1 mg/ml ou Ofloxacina 3 mg/ml. A terapêutica tópica não-quinolonas consistiu na aplicação de Acetonido de Fluocinolona 0,25 mg/ml + Sulfato de Neomicina 3,5 mg/ml + Sulfato de Polimixina B 10 000 U.I. /ml ou Gentamicina 3,0 mg/ml + Fosfato sódico de Dexametasona 1,0 mg/ml ou preparados manipulados com álcool boricato. Os dados foram analisados usando o Statistical Package for Social Sciences (SPSS) versão 28.0 (SPSS Inc, IBM, Armonk, NY). Foi considerado um valor de $p < 0,05$ como estatisticamente significativo. O teste Qui-quadrado foi utilizado para comparar duas proporções categóricas. O teste Mann-Whitney foi utilizado para comparar duas amostras independentes. O teste Q de Cochran foi utilizado para comparar dados categóricos dicotômicos entre os diferentes grupos terapêuticos.

Resultados

Durante o período do estudo foram colhidos 520 exsudados de ouvido tendo sido identificados 37 culturas resistentes às fluoroquinolonas, representando 7,1% dos exsudados. Destes, 54,1% (n = 20) foram do ouvido esquerdo e 45,9% (n = 17) do direito, 45,9% (n = 17) no género feminino e 54,1% (n = 20) do género masculino. Não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas em relação ao género e à lateralidade. Os principais agentes etiológicos identificados foram a *Pseudomonas aeruginosa* (56,7%), a *Escherichia coli* (18,9%) e o *Corynebacterium amycolatum* (8,1%). A frequência de todos os agentes identificados encontra-se descrita na Tabela 1. A infeção por *Pseudomonas aeruginosa* apresentou uma associação significativa com a necessidade de internamento ($p < 0,05$) e com a doença em pacientes diabéticos ($p < 0,05$).

O diagnóstico clínico mais frequente foi a otite média crónica agudizada em 40,5% dos casos (n = 15), seguido da otite externa em 37,8% dos casos (n = 14), da otorreia associada a tubo de ventilação transtimpânico em 16,2% dos casos (n = 6) e da otite média aguda supurada com 11,8% dos casos (n = 2).

Em relação às taxas de sucesso dos diferentes esquemas terapêuticos, o grupo 1 (terapêutica tópica fluoroquinolona) apresentou um sucesso de 11,1%, o grupo 2 (terapêutica tópica não-fluoroquinolona) de 31,3%, o grupo 3a (terapêutica sistêmica oral + terapêutica

Tabela 1 Frequência (número e percentagem) das bactérias resistentes às fluoroquinolonas	
Agente identificado	% isolamentos (n = 37)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	56,7% (n=21)
<i>Escherichia coli</i>	18,9% (n=7)
<i>Corynebacterium amycolatum</i>	8,1% (n=3)
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	2,7% (n=2)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2,7% (n=1)
<i>Arcanobacterium haemolyticum</i>	2,7% (n=1)
<i>Morganella morganii</i>	2,7% (n=1)
<i>Turicella otitidis</i>	2,7% (n=1)

tópica- fluoroquinolona) de 28,6%, o grupo 3b (terapêutica sistêmica endovenosa + terapêutica tópica- fluoroquinolona) de 67,7%, o grupo 4a (terapêutica sistêmica oral + terapêutica tópica não-fluoroquinolona) de 28,6% e o grupo 4b (terapêutica sistêmica endovenosa + terapêutica tópica não-fluoroquinolona) de 71,4%. Comparando as taxas de sucesso entre grupos foi possível verificar que houve uma superioridade estatisticamente significativa do grupo 2 comparado com o grupo 1 ($p < 0,05$). Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos 3 e o grupo 4 quando comparados os subgrupos com métodos de administração antibiótica equivalente, isto é o subgrupo 3a com o 4a e o subgrupo 3b com o 4b ($p > 0,05$).

O tempo médio desde o início da otorreia até à colheita de exsudado foi de $20 \pm 17,9$ dias e não se verificou uma associação entre o aumento deste tempo e a necessidade de internamento ou a realização de múltiplos antibióticos ($p > 0,05$). Foi necessário o internamento em 38,9% dos doentes ($n = 14$) e a realização de múltiplos esquemas antibióticos em 41,7%, ($n = 15$). Como comorbilidades identificadas, 16,7 % eram diabéticos ($n = 6$) e 22,2% apresentavam cavidade de mastoidectomia prévia ($n = 8$). A lateralidade e o género não apresentaram associação significativa com a necessidade de internamento ($p > 0,05$) ou com a etiologia bacteriológica ($p > 0,05$). A presença de Diabetes Mellitus (DM) esteve significativamente associada à necessidade de internamento e à realização de múltiplos antibióticos ($p < 0,05$). Já a presença de cavidade de mastoidectomia não se associou à necessidade de internamento ou à realização de múltiplos antibióticos ($p > 0,05$).

Discussão

Os antibióticos tópicos são frequentemente utilizados na otorreia purulenta, sendo as fluoroquinolonas os mais eficazes e seguros. Wintermeyer et al.⁸ reportaram taxas de sucesso de 70% com o uso de ciprofloxacina em otorreia associada a *P. aeruginosa* refratária a

outros agentes antimicrobianos. Contudo, tem sido reportado um crescente número de casos de resistências às fluoroquinolonas, o que torna a seleção de um esquema terapêutico otimizado desafiante. No entanto, a resistência *in vitro* aos antibióticos é menos relevante para a terapia tópica, visto que as concentrações tópicas obtidas *in vivo* são mais elevadas do que a concentração inibitória mínima usada para determinar a sua resistência. Portanto, o uso de fluoroquinolonas tópicas em doentes com otorreia resistente às fluoroquinolonas poderia alcançar um sucesso terapêutico. Contudo, os resultados do nosso estudo demonstraram que a monoterapia tópica não-fluoroquinolona (Grupo 2), com uma taxa de sucesso de 31,3%, foi estatisticamente superior à monoterapia com fluoroquinolonas tópicas (Grupo 1) cuja taxa de sucesso foi de 11,1% ($p < 0,05$). O que nos indica que em otorreias resistentes às concentrações sistêmicas das fluoroquinolonas, que resolveram apenas com tratamento tópico, o esquema com maior sucesso foi a terapêutica tópica não-fluoroquinolona. Já em infeções que necessitaram de antibiótico sistémico adicionado à terapêutica tópica para resolução clínica, o tipo de terapêutica tópica utilizada não teve impacto estatisticamente significativo no sucesso terapêutico ($p > 0,05$). O que parece sugerir que perante infeções de mais difícil resolução, com necessidade de antibiótico sistémico, o tipo de terapêutica tópica utilizada não parece contribuir significativamente para a resolução clínica.

À semelhança do reportado na literatura¹ o agente bacteriológico mais frequentemente identificado foi a *Pseudomonas aeruginosa*. A presença de DM foi identificada como fator de risco para a necessidade de internamento, para a realização de múltiplos antibióticos e para a infeção por *Pseudomonas aeruginosa*. A relação entre DM e infeções otológicas tem sido amplamente discutida na literatura médica, com estudos anteriores destacando a predisposição dos pacientes diabéticos a infeções bacterianas devido ao comprometimento do sistema imunológico

e alterações na microcirculação⁹. Os nossos resultados corroboram essas descobertas, evidenciando que pacientes com DM têm maior probabilidade de necessitar de internamento e de realizar múltiplos antibióticos.

O tempo médio desde o início da otorreia até à colheita de exsudado foi de $20 \pm 17,91$ dias e este não se associou significativamente à necessidade de internamento ou à realização de múltiplos antibióticos. Tal parece sugerir que uma colheita de exsudado mais precoce não evita a progressão para uma infeção de mais difícil resolução.

As limitações do nosso estudo são a natureza retrospectiva do mesmo, o tamanho reduzido da amostra e a distribuição geográfica limitada dos casos. Não foram também consideradas a frequência das terapêuticas locais de aspiração, que podem contribuir para o sucesso terapêutico, nem foi realizada uma análise de subgrupos consoante o diagnóstico otológico. Houve também uma grande heterogeneidade nas terapêuticas instituídas podendo contribuir para um enviesamento dos resultados. São necessários estudos prospectivos, multicêntricos nacionais, incluindo pacientes de diferentes localizações geográficas, para uma melhor compreensão da otorreia resistente às fluoroquinolonas e do esquema terapêutico mais adequado.

Conclusão

Apesar de empiricamente as fluoroquinolonas tópicas poderem ser eficazes em infeções com resistência *in vitro* às mesmas, dada estas atingirem uma maior concentração na aplicação tópica, os resultados do nosso estudo não suportaram esta teoria. A terapêutica tópica não-fluoroquinolona parece ser superior quando usada como tratamento isolado. No entanto, quando associada a terapêutica sistémica, o tipo de terapêutica tópica utilizada não influenciou a resolução clínica.

Conflito de Interesses

Os autores declaram que não têm qualquer conflito de interesse relativo a este artigo.

Confidencialidade dos dados

Os autores declaram que seguiram os protocolos do seu trabalho na publicação dos dados de pacientes.

Proteção de pessoas e animais

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estão de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos diretores da Comissão para Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Política de privacidade, consentimento informado e Autorização do Comité de Ética

Os autores declaram que têm o consentimento por escrito para o uso de fotografias dos pacientes neste artigo.

Financiamento

Este trabalho não recebeu qualquer contribuição, financiamento ou bolsa de estudos.

Disponibilidade dos Dados científicos

Não existem conjuntos de dados disponíveis publicamente relacionados com este trabalho.

Referências bibliográficas

1. Wan Draman WNA, Md Daud MK, Mohamad H, Hassan SA, Abd Rahman N. Evaluation of the current bacteriological profile and antibiotic sensitivity pattern in chronic suppurative otitis media. *Laryngoscope Invest Otolaryngol*. 2021 Oct 18;6(6):1300-1306. doi: 10.1002/lto.2.682.
2. Tutkun A, Ozagar A, Koç A, Batman C, Uneri C, Sehitoglu MA. Treatment of chronic ear disease. Topical ciprofloxacin vs topical gentamicin. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995 Dec;121(12):1414-6. doi: 10.1001/archotol.1995.01890120070014.
3. Ikeda K, Takasaka T. In vitro activity of ototopical drops against middle ear pathogens. *Am J Otol*. 1993 Mar;14(2):170-1.
4. Hussain SZM, Hashmi SS, Qayyum A. Ototoxicity of topical antibiotic ear drops in chronic suppurative otitis media in humans: a review of the literature. *Cureus*. 2022 Dec 21;14(12):e32780. doi: 10.7759/cureus.32780.
5. Jang CH, Park SY. Emergence of ciprofloxacin-resistant pseudomonas in pediatric otitis media. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2003 Apr;67(4):313-6. doi: 10.1016/s0165-5876(03)00033-8.
6. Chong LY, Head K, Webster KE, Dew J, Richmond P,

Snelling T. et al. Systemic antibiotics for chronic suppurative otitis media. Cochrane Database Syst Rev. 2021 Feb 4;2(2):CD013052. doi: 10.1002/14651858.CD013052.pub2.

7. Walker DD, David MZ, Catalano D, Daum R, Gluth MB. In vitro susceptibility of ciprofloxacin-resistant methicillin-resistant staphylococcus aureus to ototopical therapy. Otolaryngol Head Neck Surg. 2018 May;158(5):923-929. doi: 10.1177/0194599818762382.

8. Wintermeyer SM, Hart MC, Nahata MC. Efficacy of ototopical ciprofloxacin in pediatric patients with otorrhea. Otolaryngol Head Neck Surg. 1997 Apr;116(4):450-3. doi: 10.1016/S0194-59989770293-6.

9. Wiegand S, Berner R, Schneider A, Lundershausen E, Dietz A. Otitis externa. Dtsch Arztebl Int. 2019 Mar 29;116(13):224-234. doi: 10.3238/arztebl.2019.0224.