



IAPO-Interamerican Association of
Pediatric Otorhinolaryngology

Biofilmes e sua Importância na Esfera da Otorrinolaringologia

Christopher Post e Lys M. A. Gondim

Introdução

Lys M. A. Gondim

Todo o conhecimento da área médica tem fundamento em algumas ciências básicas: anatomia, microbiologia, fisiologia e patologia. Sempre buscamos transpor, passar esses conhecimentos para a nossa prática clínica e cirúrgica diárias. Neste processo de saúde-doença, principalmente em se tratando das infecções, a teoria dominante, até então, era baseada nas bactérias planctônicas, que nada mais são do que as bactérias livres, as formas bacterianas que “flutuam” livremente nos nossos líquidos internos (sangue, líquido). Infelizmente, cada vez mais temos encontrado casos com tendência à cronicidade, exigindo procedimentos invasivos, muitas vezes com resultados pouco satisfatórios.

Os novos avanços no conhecimento esclarecem muitas destas dúvidas. Os biofilmes tornaram-se conhecidos graças a estudos como os do Dr. Christopher Post, aos avanços da biologia celular e molecular, das técnicas laboratoriais, cultura de tecidos, o próprio advento da microscopia confocal a laser e os marcadores genéticos. Não somente o avanço tecnológico, mas a integração dessas áreas permitiu trazer à tona, conhecer e reconhecer os biofilmes. Lembrar que biofilme não é sinônimo de doença, existem biofilmes benéficos. Os biofilmes também não são formados apenas por bactérias. Podem ser compostos por bactérias gram-positivas, negativas, anaeróbias e fungos. Os biofilmes já são bastante estudados há algumas décadas na Biologia Marinha, Engenharia Ambiental, Engenharia de Alimentos, na Farmacologia, na Odontologia. Felizmente, nos últimos anos, há muitos estudos na área médica, incluindo a otorrinopediatria. Para quem nunca teve contato com esse tema, é bom lembrar que o biofilme nada mais é do que um modo de vida da bactéria. O biofilme é uma comunidade microbiana complexa e estruturada, caracterizada por células que estão aderidas a uma interface viva ou inerte e umas às outras, que se comunicam. Estão envoltas em uma matriz polimérica extracelular, que forma uma barreira, exibindo um genótipo e um fenótipo diferente dessas formas livres (as formas planctônicas mencionadas anteriormente), principalmente no que diz respeito a suas taxas de crescimento e transcrição gênica. Formam verdadeiras “cidades” com uma “muralla” polimérica, com canais que permitem a entrada de oxigênio, de nutrientes e outros para liberação de resíduos.

Os biofilmes seguem um processo de formação – dividindo didaticamente a bactéria tem de ser propensa a essa formação, ela sinaliza, chamando outros microorganismos (*quorum sensum*) há um crescimento, maturação e desagregação. Deve ser lembrado que é um processo dinâmico, ocorrendo simultaneamente. Naturalmente esta é uma consideração apenas didática.

Essa organização forma verdadeiros complexos de cooperação fisiológica e provê um modo mais estável de crescimento, permitindo a sobrevivência em meios hostis, exigindo menor quantidade de oxigênio e nutrientes e uma resistência maior aos antibióticos e ao próprio sistema imunológico do hospedeiro.

Frente a essas propriedades, acabam tendo características específicas, principalmente em relação aos resultados negativos de cultura (essa sensibilidade à detecção de microorganismos tem melhorado com o uso do *polimerase chain reaction* - PCR, da genética). Os microorganismos nos biofilmes têm pouca resposta aos antibióticos e potencial para ‘metástases’. A própria forma, a composição desses biofilmes vai depender da superfície e do meio ambiente (onde está aderido): se for um tecido necrótico, um tubo de ventilação, se existir um fluxo de sangue laminar ou um fluxo de sangue turbulento presentes na sua localização.

O *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) estima que 65% de todas as infecções bacterianas, em seres humanos, são promovidas por biofilmes. Como exemplos de infecções: a mais clássica seria a placa bacteriana – as cáries dentárias, as endocardites bacterianas, as septicemias, as pneumonias, as infecções crônicas, as relacionadas a próteses, marcapassos, implantes cocleares, catéteres, válvulas, tubos de ventilação, etc.

Zuliani e cols. (Zuliani G, Carron A, Gurrola J, Coleman C, Hauptert M, Berk R, Cotichia J. Identification of adenoid biofilms in chronic rhinosinusitis. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* (IJPORL), Vol 70; Number 9: 1613-1617, 2006) avaliaram com microscopia confocal a laser adenóides em 16 pacientes, com quadros de rinossinusites de repetição e obstrução nasal. Observaram que nos pacientes que apresentavam rinossinusites recorrentes, em 94,9% dos casos havia presença de biofilmes nas adenóides. Nos casos de obstrução, sem a rinossinusite recorrente, a incidência de biofilmes foi de apenas 1,9%.

Portanto, a adenoidectomia tem utilidade, quando se aborda o tratamento das infecções por biofilmes, porém ficamos ainda restritos às tonsilas palatinas e às adenóides, pois em se tratando de orelha média (otites) e rinossinusites, não há como ser feita uma abordagem mais agressiva, removendo ou retirando todos os tecidos.

Como abordar essas infecções? Temos algumas expectativas?

Segundo um estudo de Scott Manning de Seattle, primeiro devemos reconhecer que os biofilmes existem, e que aí estão. O que fazer, então, para combater os biofilmes?

Primeiro, inibir a formação, a adesão bacteriana: se a bactéria não aderir, não haverá formação do biofilme. Manning cita o xilitol, agentes quelantes, biomateriais, como por exemplo, temos nos tubos de ventilação (indicados em casos de otite média com efusão e recorrente) ionizados, os fluoroplásticos, que promovem menor adesão bacteriana.

De acordo com Richard Rosenfeld podemos fazer uma inibição competitiva da sinalização, uma mudança no meio ambiente, nos tubos de ventilação. O tubo de ventilação não promove somente a drenagem da efusão da orelha média, mas muda o meio, aumenta a tensão de oxigênio, ventila e melhora a pressão dessa região. Porém interferir na própria estrutura do biofilme, acaba sendo um pouco mais difícil.

Na prática diária, já realizamos muito, sem até antes ‘saber’ desses biofilmes: na própria escovação das mãos antes das cirurgias, na limpeza do material, na esterilização. Todos os leitores, com certeza, escovam os dentes, usam fio/fita dental, existem vários colutórios bucais no mercado a base de xilitol, com enzimas, que impedem a aderência do *Streptococcus mutans* ao esmalte dentário para remover a placa bacteriana, prevenindo as cáries. E o xilitol, que é um açúcar, altera não só a adesão do *S. mutans* mas também do *H. influenzae* e do *S. pneumoniae*.

Em uma microscopia do *S. pneumoniae* após um período de exposição ao xilitol, ele praticamente desagrega toda uma parte da parede celular da bactéria, alterando, inclusive, seu fenótipo, para um tipo menos virulento. Há uma expectativa do xilitol poder ser utilizado justamente para quebrar a barreira dos biofilmes. Esta conclusão vem de um estudo realizado na Finlândia. Outro estudo, ainda “*in press*”, do Dr. Martin Desrosiers do Canadá, desenvolveu um equipamento para conseguir literalmente ‘lavar’ a região das cavidades paranasais, usando uma substância surfactante, contendo um agente seqüestrador de cálcio que consegue romper a barreira do biofilme, no caso das rinosinusites crônicas. O autor utiliza um jato para lavagem, semelhante ao que o dentista usa, uma maneira hidrodinâmica de remover o biofilme na cavidade paranasal. A remoção mecânica é extremamente importante, mas nem todas as partes do corpo humano permitem que se ‘jogue’ um detergente e, tampouco, que se ‘passe uma escova’. Infelizmente.

Sabe-se que só o agente surfactante ajuda bastante na remoção dessas bactérias viáveis, desses biofilmes, mas o fator hidrodinâmico é ainda o mais importante. Portanto, também há uma expectativa de, no futuro, ter-se um tratamento para ser usado juntamente com as cirurgias endoscópicas nasais, por meio desta ‘lavagem’.

É importante a atualização, quebrar velhos paradigmas. Não tenho nada contra os antibióticos, mas o que me preocupa não é seu uso e sim seu abuso, sua banalização. É pois, importante, uma Medicina com base em evidências, pessoas como a equipe do Dr. Christopher Post, para trazer à tona, e elucidar nossas dúvidas.

Introdução

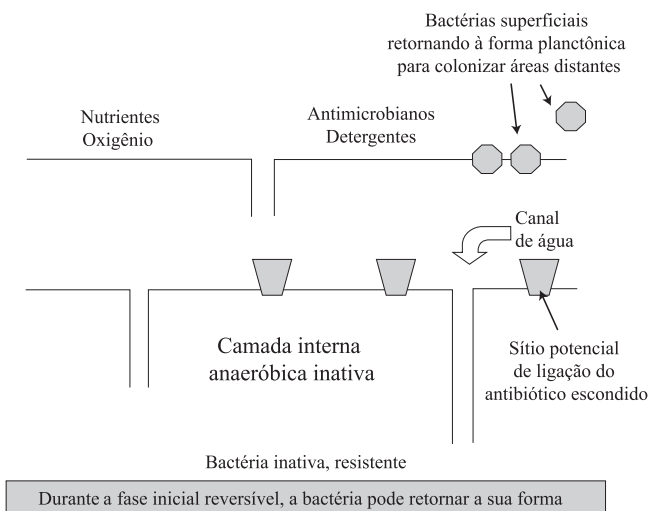
Christopher Post

O desenvolvimento dos biofilmes bacterianos está sendo reconhecido como um dos fatores mais importantes na progressão das infecções em otorrinopediatria. A morfologia e fisiologia dos biofilmes resistem à terapêutica antimicrobiana, geralmente levando a recorrência, resistência ou infecções crônicas. As caracte-

rísticas únicas dos biofilmes ajudam a explicar sua persistência e resistência aos antibióticos. Compreender o papel influente dos biofilmes no desenvolvimento e perpetuação de infecções otorrinolaringológicas pediátricas comuns é fundamental para desenvolver estratégias tanto para a abordagem, quanto para o tratamento desses pacientes.

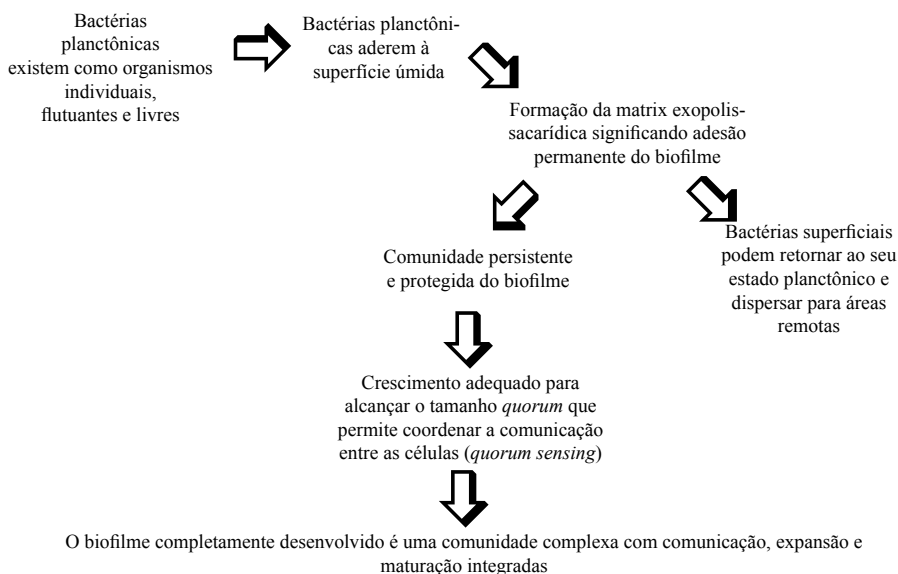
As bactérias podem existir de duas formas: bactérias planctônicas ‘flutuantes – livres’ e biofilmes. As bactérias planctônicas são independentes, microorganismos individuais, enquanto os biofilmes são comunidades sofisticadas de patógenos vivendo envoltos por matriz de glicocálix extracelular que cria um meio protegido de vida para as bactérias. Devido a esta natureza complexa, os biofilmes geralmente contêm vários patógenos. Um processo complexo converte a bactéria de uma forma de célula planctônica individual para uma população de biofilme (**Figura 1**). Inicialmente, bactérias planctônicas aderem-se de forma reversível a uma superfície favorável e úmida, onde elas se dividem para iniciar a formação da colônia. Após, a adesão bacteriana torna-se irreversível quando uma matriz de glicocálix formada por água e macromoléculas (incluindo exopolissacarídes, proteínas e ácidos nucléicos) constitui uma estrutura dinâmica estável e protetora para a bactéria por ela embebida. À medida que mais bactérias se agregam em uma microcolônia, a produção de moléculas sinalizadoras aumenta até atingir um determinado nível de limiar, ativando um mecanismo de *quorum sensing* dos quais as bactérias do biofilme utilizam-se para coordenar suas atividades. O *quorum sensing* direciona a produção de glicocálix, as taxas de divisão bacteriana e a regulação gênica. O biofilme completamente desenvolvido é uma comunidade complexa com comunicação, expansão e maturação integradas. O biofilme cresce e pode também colonizar áreas distantes já que as bactérias superficiais podem se desprender e dispersar para novos locais.

Figura 1. Desenvolvimento complexo e maturação dos biofilmes



As variações na estrutura dos biofilmes promovem a sobrevivência patogênica, com um meio de vida único oferecido dentro de diversas camadas dentro de uma única comunidade de biofilme (**Figura 2**). Essas regiões variadas tornam o biofilme mais resistente à terapêutica antimicrobiana. A região mais vulnerável é a metabolicamente ativa, a camada mais externa que está exposta a maiores concentrações de oxigênio, nutrientes e, potencialmente, à terapêutica antimicrobiana. Esta camada ativa, mais externa, envolve outras camadas, menos ativas, mais internas e anaeróbias.

Figura 2. Camadas dos biofilmes



Os antígenos-chave e com capacidade de ligação podem-se esconder dentro do biofilme, mascarando efetivamente sítios nos quais os antibióticos poderiam ligar-se. Além disso, os antibióticos como os beta-lactâmicos atingem células metabolicamente ativas; conseqüentemente o tratamento com beta-lactâmicos pode erradicar efetivamente as bactérias das camadas externas, ativas, dos biofilmes, sem influenciar nas bactérias internas persistentes. A comunicação e a difusão de nutrientes ocorrem entre as camadas através de canais de água.

O material genético também pode ser trocado dentro do biofilme, aumentando a diversidade genética, permitindo a adaptação em novos nichos patológicos e melhorando a sobrevivência.

Os biofilmes nas doenças otorrinopediátricas

As superfícies mornas e úmidas das orelhas, nariz e garganta oferecem um substrato ideal para a adesão bacteriana e o crescimento de biofilmes. As características de persistência e adaptabilidade dos biofilmes tornam seu entendimento essencial quando considerando as infecções pediátricas, particularmente as infecções crônicas, resistentes. Os biofilmes são particularmente importantes na compreensão das

rinossinusites crônicas (RNSC) e nas otites médias com efusão (OME).

As bactérias podem formar biofilmes tanto em superfícies bióticas quanto superfícies abióticas. Nas superfícies abióticas a falta de mecanismos antimicrobianos inerentes tornam as mesmas conseqüentemente menos resistentes à adesão bacteriana e à formação subsequente de biofilmes. Por esta razão, o crescimento de biofilmes pode ser visto, tanto em tecidos vivos quanto em próteses, tais como os tubos de ventilação, implante coclear e outras próteses utilizadas nos pacientes de otorrinopediatria.

Rinossinusite Crônica (RNSC)

Os biofilmes associados à RNSC tipicamente são polimicrobianos, mais comumente incluindo o *S. aureus*, *P. aeruginosa*, os *Staphylococcus* coagulase-negativos, o *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, e *H. influenzae*¹. Os fungos também estão freqüentemente incluídos. Em um estudo prospectivo observacional de 18 pacientes com RNSC submetidos à cirurgia nasossinusal endoscopia, foram identificados biofilmes em 78% das amostras dos tecidos, predominando o *H. influenzae*, o *S. pneumoniae*, e o *S. aureus*². Num estudo controlado, foram avaliadas espécimes de mucosa nasal de amostras endoscópicas de 12 pacientes com RNSC e seis pacientes-controles com apnéia obstrutiva do sono³. Os biofilmes bacterianos foram identificados em 83% das amostras coletadas dos pacientes com RNSC e nenhum foi identificado nos espécimes dos controles. Estes dados subestimam a preponderância dos biofilmes em pacientes com RNSC.

Otite Média com Efusão (OME)

A otite média com efusão tem sido tradicionalmente considerada um processo inflamatório estéril. Os estudos mais recentes, no entanto, têm demonstrado a presença de biofilmes patogênicos nas cavidades de orelhas médias de pacientes com efusão com culturas negativas⁴. Analisaram-se biópsias de mucosa de orelhas médias de 26 crianças (idade média de 2,5 anos, variando de 0,5 a 14 anos) submetidas à timpanotomia para colocação de tubo de ventilação para o tratamento da OME; mostraram, utilizando métodos de cultura tradicional, que apenas 19% das efusões tinham cultura positiva para um dos três patógenos principais (*H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*)⁴. A reação em cadeia da polimerase (PCR) é um método que não utiliza cultura para detectar patógenos pela amplificação de seqüências genéticas específicas. Utilizando-se o teste de PCR, todas as efusões avaliadas foram positivas para pelo menos uma das três bactérias testadas, com 17% de positividade para as três bactérias e 13% para duas bactérias. Estes estudos importantes enfatizam a inadequação da identificação de patógenos ativos em superfícies favoráveis ao desenvolvimento de biofilmes utilizando-se os métodos de cultura tradicionais.

Infecções em próteses

As próteses otorrinolaringológicas freqüentemente contaminam-se com biofilmes, com crescimento de biofilmes identificados em tubos de ventilação, próteses vocais, tubos de traqueotomia, implantes cocleares, e implantes auditivos ancorados ao osso, resultando na falha dos dispositivos ou infecções recorrentes^{5,6}. As infecções relacionadas a próteses em crianças foram demonstradas em um estudo, avaliando-se cepas de estafilococos consecutivamente isoladas de dispositivos

intravenosos periféricos, sangue venoso, locais de inserção dos dispositivos e mucosa nasal de pacientes admitidos na internação pediátrica com acesso intravenoso periférico por mais de 48 horas ⁷. Um total de 100 cepas invasivas, 50 de colonização e 50 de comensais foram estudados, com biofilmes identificados em 74% (74/100) das invasivas, 68% (34/50) das cepas de colonização e 32% (16/50) das cepas dos comensais.

Biofilmes como reservatórios patogênicos para as infecções otorrinolaringológicas

Os biofilmes estabelecem reservatórios de bactérias patogênicas colonizando as superfícies úmidas, tais como as adenóides e a nasofaringe. As adenóides podem servir como outra fonte importante de bacterianas para as OM recorrentes. Em um estudo publicado recentemente, amostras de mucosa das adenóides foram avaliadas em seis crianças com OM recorrente resistentes às terapêuticas antimicrobianas ⁸. A ultraestrutura do biofilme foi demonstrada por microscopia eletrônica de varredura e dos patógenos da orelha média utilizando-se a fluorescência com hibridização *in situ* (FISH) e a microscopia de varredura a laser (confocal). Os biofilmes foram identificados em todos os espécimes, com mais de 86% da área da superfície coberta por biofilmes. O método FISH para os patógenos da orelha média foi positivo para ao menos um dos patógenos em todas as amostras, com colonização polimicrobiana em 83%. *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, e *S. aureus* foram identificados em 67% e a *M. catarrhalis* em 50% das adenóides. A nasofaringe também pode prover um reservatório importante de biofilmes de bactérias resistentes, promovendo OM crônica e recorrente. Entre as cepas de *H. influenzae* não tipável, de crianças com OM, 84% eram cepas formadoras de biofilmes ⁹. Além disso, cepas idênticas foram isoladas tanto das efusões de orelha média quanto da nasofaringe. Os biofilmes eram mais substanciais dentre os casos que não tiveram resposta clínica e que também falharam ao tratamento com amoxicilina.

Buscando atingir os biofilmes durante o tratamento de infecções pediátricas

A compreensão plena da natureza resistente e resiliente dos biofilmes sugere um papel crítico para minimizar seu desenvolvimento, quando possível. Protocolos ou Guias de Orientação restringindo o uso de antibióticos de amplo espectro têm suporte em dados que mostram que a limitação da exposição e a duração do tratamento, em crianças de baixa idade, diminuíram o surgimento de infecções tardias, sem aumentar sua recorrência¹⁰. Apesar deste estudo não ter avaliado o crescimento de biofilmes, a exposição excessiva a antibióticos pode predispor o desenvolvimento de biofilmes com características de sobrevivência ainda mais fortes. Em pacientes com infecções estabelecidas, testes de sensibilidade aos antibióticos nas culturas das bactérias planctônicas geralmente falham em prover informações úteis sobre a eficácia dos antibióticos contras os biofilmes mais resistentes. Por exemplo, bactérias isoladas de amostras de secreção de vias aéreas de 110 pacientes com fibrose cística com exacerbações agudas tiveram crescimento de bactérias planctônicas e como biofilmes ¹¹. Os antibióticos selecionados para tratar as exacerbações agudas foram eficazes contra as bactérias que cresceram planctonicamente em 60% dos pacientes. As bactérias que cresceram em bio-

filmes, no entanto, responderam aos antibióticos em apenas 22% dos pacientes. Conforme esperado, pacientes tratados com antibióticos aos quais as bactérias que cresceram em biofilmes eram susceptíveis, tiveram diminuições significativas na presença de bactérias nas secreções e na duração da hospitalização.

Tratamento da Rinossinusite Crônica (RNSC)

A RNSC pode ser tratada mais eficazmente com a seleção de antibióticos e de rotas de "entrega" as quais os biofilmes são mais susceptíveis. Ela pode ser tratada com mais eficácia com o uso de macrolídeos que com outras classes de antibióticos¹², pelos macrolídeos serem mais efetivos na inibição do *quorum sensing*¹³. A "entrega" direta dos antimicrobianos via lavagens nasais pode reduzir efetivamente os biofilmes na RNSC. Em estudos *in vitro*, a liberação hidrodinâmica de uma substância surfactante-like e um agente sequestrador de íon-cálcio reduziu a contagem de colônias bacterianas de biofilmes obtidos de pacientes com RNSC refratária¹⁴. Os antibióticos tópicos oferecem um caminho para aumentar a dose a ser utilizada, com segurança, acima da alcançada pela via sistêmica de administração dos antibióticos, como as lavagens nasais com mupirocina demonstraram reduzir os biofilmes nas RNSC, tanto em modelos animais quanto em seres humanos¹⁵⁻¹⁷.

A RNSC também pode ser erradicada com cirurgias no intuito de remover adenóides infectadas^{18,19}. Um estudo retrospectivo pequeno e recente descreveu uma boa resolução de quadros de RNSC em 23 pacientes pediátricos tratados, seguindo-se um protocolo que incluiu adenoidectomia concomitante com irrigação das cavidades sinusais maxilares, seguidas de uma antibioticoterapia dupla, via oral, de longo prazo²⁰.

Tratamento da Otite Média (OM)

In vitro, as fluoroquinolonas mostraram-se mais eficazes contra a OM por *H. influenzae* não tipável que os β -lactâmicos, as cefalosporinas e os macrolídeos²¹; entretanto, faltam dados *in vivo*. As concentrações subinibitórias do macrolídeo claritromicina inibiram a formação de biofilmes através da interferência com a *P. aeruginosa*²². Os tratamentos antimicrobianos, contudo, podem afetar adversamente a susceptibilidade da bactéria tratada. Em um estudo avaliando o tratamento da OM, o microorganismo inicialmente resistente na nasofaringe substituiu um microorganismo susceptível na orelha média dentro de poucos dias do início da terapia com o antibiótico para OM em 47% dos pacientes tratados²³.

A terapia preventiva por meio de programas de vacinação também vem sendo proposta para reduzir a ocorrência de OM. Enquanto alguns especialistas sugeriram que a vacinação em crianças para minimizar a colonização nasofaríngea pelo *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, e *M. catarrhalis* pode reduzir os riscos de ter OM, um estudo recente de seguimento de crianças saudáveis entre seis e 36 meses, por um ano, indicou que as mudanças na colonização de uma espécie bacteriana podem resultar em modificações em outras espécies²⁴. Por exemplo, esses dados sugerem que a eliminação do *S. pneumoniae* e do *H. influenzae* da nasofaringe pode aumentar o risco de colonização pelo *S. aureus* patogênico.

Infecções relacionadas a próteses

Os tubos de ventilação são rotineiramente utilizados no tratamento da OM crônica

com efusão. Post *et al.* levantaram a hipótese de que a efetividade dos tubos de ventilação resulta do aumento da tensão de oxigênio na cavidade da orelha média com re-ventilação, restaurando, então, as defesas da mucosa²⁵. Os tubos de ventilação por si só, no entanto, podem-se tornar alvos para a adesão bacteriana e da formação de biofilmes. Os tubos de ventilação fluoroplásticos recobertos por fosforilcolina são resistentes à formação de biofilmes de *S. aureus* e *P. aeruginosa*, enquanto tubos de ventilação fluoroplásticos sem cobertura desenvolvem biofilmes de *P. aeruginosa* e tubos de ventilação impregnados com óxido de prata desenvolvem biofilmes tanto do *S. aureus* quanto da *P. aeruginosa*²⁶. Os tubos de ventilação recobertos por albumina também podem reduzir o crescimento de biofilmes por meio da prevenção da adesão de material estranho pela inibição da ligação da fibronectina²⁷.

O tratamento definitivo para as infecções em dispositivos já estabelecidos e relacionados aos biofilmes é a remoção da prótese em questão. A prevenção da adesão bacteriana a superfícies abióticas vem sendo testada com tubos endotraqueais, incluindo descontaminação digestiva seletiva, utilizando-se tubos endotraqueais antibacterianos, e aspiração de muco sincronizada do tubo endotraqueal distal²⁸. A limpeza agressiva das próteses com escarificação das mesmas e terapia fotodinâmica também podem ser utilizadas para eliminar biofilmes que já estejam formados^{28,29}. Recentemente a combinação de um poderoso ultra-som e da ozonização demonstrou-se eficaz na remoção de biofilmes do aço inoxidável³⁰. A eficácia nas infecções otorrinolaringológicas pediátricas ainda está para ser demonstrada.

Resumo

As infecções em otorrinopediatria geralmente têm-se tornado resistentes e persistentes devido às características dos biofilmes que aprimoram a sobrevivência e o crescimento bacteriano. As superfícies úmidas de mucosas de ouvido, nariz e garganta fornecem condições ideais para o crescimento de biofilmes. A colonização da nasofaringe e das estruturas adjacentes por bactérias patogênicas é comum e pode servir como um reservatório para o desenvolvimento de infecções recalcitrantes, tais como a RNSC e a OM. Enquanto as terapêuticas antimicrobianas, tais como detergentes e antibióticos, são tipicamente eficazes contra as bactérias planctônicas, as defesas dos biofilmes fornecem barreiras efetivas contra a erradicação bacteriana por esses tratamentos. A seleção de antibióticos deve considerar os agentes com atividades contra células anaeróbias inativas. Por esta razão as fluoroquinolonas podem ser mais efízes que os beta-lactâmicos contra os biofilmes bacterianos. A terapêutica antibiótica sozinha, contudo, pode ser insuficiente para erradicar os biofilmes complexos, sendo necessárias medidas adicionais para reduzir os biofilmes e minimizar o desenvolvimento bacteriano nos reservatórios dos mesmos, como nas adenóides e na nasofaringe.

Referências bibliográficas

1. Hunsaker DH, Leid JG. The relationship of biofilms to chronic rhinosinusitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;16(3):237-41.
2. Sanderson AR, Leid JG, Hunsaker D. Bacterial biofilms on the sinus mucosa of human subjects with chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2006;116(7):1121-6.
3. Zhang Z, Li YC, Han YH, Zhang SZ, Zhou B, Zhang L, et al. Evidence of bacterial biofilms in chronic rhinosinusitis. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi* 2008;43(11):840-4.
4. Hall-Stoodley L, Hu FZ, Gieseke A, Nistico L, Nguyen D, Hayes J, et al. Direct detection of bacterial biofilms on the middle-ear mucosa of children with chronic otitis media. *JAMA* 2006;296(2):202-11.
5. 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(10):993-7.
6. Macassey E, Dawes P. Biofilms and their role in otorhinolaryngological disease. *J Laryngol Otol*. 2008;122(12):1273-8.
7. Jain A, Agarwal A. Biofilm production, a marker of pathogenic potential of colonizing and commensal staphylococci. *J Microbiol Methods* 2009;76(1):88-92.
8. Hoa M, Tomovic S, Nistico L, Hall-Stoodley L, Stoodley P, Sachdeva L, et al. Identification of adenoid biofilms with middle ear pathogens in otitis-prone children utilizing SEM and FISH. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2009;73(9):1242-8.
9. Moriyama S, Hotomi M, Shimada J, Billal DS, Fujihara K, Yamanaka N. Formation of biofilm by *Haemophilus influenzae* isolated from pediatric intractable otitis media. *Auris Nasus Larynx*, in press.
10. Labenne M, Michaut F, Gouyoun B, Ferdynus C, Gouyon JB. A population-based observational study of restrictive guidelines for antibiotic therapy in early-onset neonatal infections. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26(7):593-9.
11. Keays T, Ferris W, Vandemheen KL, Chan F, Yeung SW, Mah TF, et al. A retrospective analysis of biofilm antibiotic susceptibility testing: a better predictor of clinical response in cystic fibrosis exacerbations. *J Cyst Fibros* 2009;8(2):122-7.
12. Wallwork B, Coman W, Mackay-Sim A, Grieff L, Cervin A. Controlled trial of macrolide in the treatment of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2006;116(2):189-93.
13. Tateda K, Ishii Y, Kimura S, Horikawa M, Miyairi S, Yamaguchi K. Suppression of *Pseudomonas aeruginosa* quorum-sensing systems by macrolides: a promising strategy or an Oriental mystery? *J Infect Chemother* 2007;13(6):357-67.
14. Desrosiers M, Myntti M, James G. Methods for removing bacterial biofilms: in vitro study using clinical chronic rhinosinusitis specimens. *Am J Rhinol* 2007;21(5):527-32.

15. Le T, Psaltis A, Tan LW, Wormald PJ. The efficacy of topical antibiofilm agents in a sheep model of rhinosinusitis. *Am J Rhinol* 2008;22(6):560-67.
16. Uren B, Psaltis A, Wormald PJ. Nasal lavage with mupirocin for the treatment of surgically recalcitrant chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2008;118(9):1677-80.
17. Ha KR, Psaltis AJ, Butcher AR, Wormald PJ, Tan LW. In vitro activity of mupirocin on clinical isolates of *Staphylococcus aureus* and its potential implications in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2008;118(3):535-40.
18. Ungkanont K, Damrongsak S. Effect of adenoidectomy in children with complex problems of rhinosinusitis and associated diseases. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2004;68(4):447-51.
19. Zuliani G, Carron M, Gurrola J, Coleman C, Hauptert M, Berk R, et al. Identification of adenoid biofilms in chronic rhinosinusitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006;70(9):1613-17.
20. Criddle MW, Stinson A, Savliwala M, Cotichchia J. Pediatric chronic rhinosinusitis: a retrospective review. *Am J Otolaryngol* 2008;29(6):372-8.
21. Kaji C, Watanabe K, Apicella M, Watanabe H. Antimicrobial effect of fluoroquinolones for the eradication of nontypeable *Haemophilus influenzae* isolates within biofilm. *Tohoku J Exp Med* 2008;214(2):121-8.
22. Wozniak DJ, Keyser R. Effects of subinhibitory concentrations of macrolide antibiotics on *Pseudomonas aeruginosa*. *Chest* 2004;125(2 Suppl):62S-69S.
23. Dagan R, Leibovitz E, Cheletz G, Leiberman A, Porat M. Antibiotic treatment in acute Otitis Media promotes superinfection with resistant *Streptococcus pneumoniae* carried before initiation of treatment. *J Infect Dis* 2001;183(6):880-6.
24. Pettigrew MM, Gent JF, Revai K, Patel JA, Chonmaitree T. Microbial interactions during upper respiratory tract infections. *Emerg Infect Dis* 2008;14(10):1584-91.
25. Post C, Stoodley P, Hall-Stoodley L, Erlich G. The role of biofilms in otolaryngologic infections. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;12(3):185-90.
26. Berry JA, Biedlingmaier JF, Whelan PJ. In vitro resistance to bacterial biofilm formation on coated fluoroplastic tympanostomy tubes. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;123(3):246-51.
27. Kinnari TJ, Salonen EM, Jero J. Durability of the binding inhibition of albumin coating of tympanostomy tubes. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2003;67(2):157-64.
28. Pneumatikos IA, Dragoumanis CK, Bouros DE. Ventilator-associated pneumonia or endotracheal tube-associated pneumonia? An approach to the pathogenesis and preventive strategies emphasizing the importance of endotracheal tube. *Anesthesiology* 2009;110(3):673-80.
29. Di Poto A, Sbarra MS, Provenza G, Visai L, Speciale P. The effect of photodynamic treatment combined with antibiotic action or host defence mechanisms on *Staphylococcus aureus* biofilms. *Biomaterials* 2009;30(18):3158-66.
30. Baumann AR, Martin SE, Feng H. Removal of *Listeria monocytogenes* biofilms from stainless steel by use of ultrasound and ozone. *J Food Prot* 2009;72(6):1306-9.