



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

Otite Externa Maligna: Revisão Bibliográfica

Ivânia Alexandra Castanho Soares

Maio'2019



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

Otite Externa Maligna: Revisão Bibliográfica

Ivânia Alexandra Castanho Soares

Orientado por:

Dr. Marco António Alveirinho Cabrita Simão

Maio'2019

*“Há verdadeiramente duas coisas diferentes:
saber e crer que se sabe.
A ciência consiste em saber; em crer que se sabe
reside a ignorância.”*

Hipócrates

Agradecimentos

Com a aproximação da conclusão de mais uma importante etapa do meu percurso acadêmico, impõe-se um profundo agradecimento a todos os que contribuíram para a concretização deste trabalho. Aqui expresso a minha enorme gratidão ao Professor Doutor Óscar Dias e ao Dr. Marco Simão pelo apoio, interesse e pronta disponibilidade. Reconheço e agradeço o sentido de responsabilidade e autonomia que me foi inculcada na realização do trabalho que me permitiram ir mais além, procurando e estudando sempre com o objetivo de saber mais para conseguir fazer melhor.

Finalmente, os meus agradecimentos à minha família, especialmente, aos meus Pais e Irmão, por serem a minha constante nesta longa viagem e sem os quais nada disto seria possível.

Resumo

A Otite Externa Maligna é uma doença infecciosa potencialmente fatal, reconhecida desde 1968 por Chandler. Ocorre tipicamente em idosos diabéticos e que tem visto aumentar a incidência em indivíduos jovens com imunodeficiências. O principal agente etiológico é a *Pseudomonas aeruginosa* (75-95%), no entanto outras bactérias e alguns fungos têm sido implicados.

Pode ser descrita como o processo de osteomielite do osso temporal com início no canal auditivo externo e que devido ao seu carácter progressivo e invasivo, pode acometer a base do crânio condicionando o desenvolvimento de neuropatias dos pares cranianos e complicações intracranianas que explicam a mortalidade que lhe é atribuída (10%). O termo “maligno”, falsamente conotado a processos neoplásicos, é assim justificado.

Na abordagem desta patologia, a suspeita clínica e os exames de imagem são preponderantes para o diagnóstico precoce de forma a alterar o mau desfecho inerente à sua história natural.

A antibioterapia com fluoroquinolonas tem-se mantido o *goldstandard* da terapêutica desta entidade desde os anos 90, no entanto com a crescente problemática da seleção de estirpes resistentes devido ao uso indevido dos antibióticos este paradigma poderá vir a alterar-se.

Malignant Otitis Externa is an infectious disease recognised by Chandler since 1968. It typically occurs in elderly diabetic patients and is increasingly seen in immunocompromised younger patients.

It is a potentially deadly disease and the most commonly underlying micro-organism is Pseudomonas aeruginosa (75-95%). However, other bacteria and less frequently fungi have been implicated.

It is defined as osteomyelitis of the temporal bone and skull base that arises from the external auditory canal. The ability to invade the central nervous system is associated with the cranial nerve involvement and intracranial complications that justify the mortality rate (10%). This is why it is called “malignant”. Therefore an early diagnosis is needed in order to be successfully managed and change the bad outcomes.

Fluoroquinolones are the standard of care for MEO since the 90's. However, the increasing antibiotic resistance due to inappropriate use can shift this paradigm in the near future.

Keywords: Malignant otitis externa, *Pseudomonas aeruginosa*, osteomyelitis, resistances, fluoroquinolones;

Palavras-chave: Otite externa maligna, *Pseudomonas aeruginosa*, osteomielite, fluoroquinolonas, resistências;

O trabalho final exprime a opinião do autor e não da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa (FMUL).

Lista de abreviaturas:

OEM- Otite Externa Maligna;

CAE- Canal Auditivo Externo;

DM- Diabetes Mellitus;

VIH- Vírus da Imunodeficiência Humana;

TC-CE- Tomografia Computorizada-Crânio-Encefálica;

RM- Ressonância Magnética;

PET- PositronEmissionTomography;

SPETC- Single-PhotonEmissionComputedTomography;

FDG- 2-Fluóro-2-Desóxi-Glucose

Índice

1. Introdução	1
2. Contextualização Histórica:	2
3. Epidemiologia:	3
3.1. Incidência/Prevalência:	3
3.1.1 Clima/ Sazonalidade.....	4
3.1.2. Sexo.....	4
3.1.3. Idade.....	4
3.1.4. Comorbilidades	4
4. Etiologia	6
5. Fisiopatologia.....	7
6. Diagnóstico	9
6.1. História clínica	10
6.2. Exame físico.....	11
6.3. Exames complementares de diagnóstico:.....	13
6.3.1. Análises laboratoriais:	13
6.3.2. Microbiologia.....	14
6.3.3. Biópsia e Anatomopatologia:	14
6.3.4. Imagiologia:	14
6.3.5. Medicina nuclear	17
7. Complicações	19
8. Diagnóstico diferencial	19
9. Tratamento.....	20
9.1. Terapêutica médica	20
9.1.1. Antibioterapia.....	20
9.1.2. Antifúngicos.....	21
9.1.3. Oxigênio hiperbárico.....	22
9.2. Cirurgia	22
10. Prognóstico	22
10.1. Recorrência da doença:	23
10.2. Mortalidade:	23
11. Conclusão	24
12. Bibliografia:	25

1.Introdução:

A Otite Externa Maligna é uma patologia potencialmente fatal que se define como o processo de osteomielite progressiva do osso temporal e da base do crânio.

É comum entre idosos com Diabete Mellitus, no entanto estes passaram a ser um subgrupo atingido pela condição dado que se assiste a uma crescente incidência em doentes com imunodeficiências (por exemplo: infecção com VIH) o que nos remete para a necessidade de um sistema imunitário enfraquecido para que a infeção prolifere. No entanto, foram descritos, casos raros em indivíduos previamente saudáveis.⁹

Tem início no canal auditivo externo e pelo carácter invasivo desta infeção, condiciona erosão e destruição dos ossos da base do crânio com formação de abscessos, lesões neurológicas e ulteriormente, morte dos doentes.

A *Pseudomonas aeruginosa* é a principal bactéria implicada nesta entidade (>90%)¹⁰. Mais raramente pode ocorrer por fungos como *Aspergillus spp.* ou *Candida spp.*¹⁰

Dado tratar-se de uma condição pouco comum, ainda que potencialmente fatal é necessário reconhecer a entidade quando esta se apresenta uma vez que só um diagnóstico precoce e antibioterapia dirigida têm conseguido reduzir a mortalidade e melhorado o prognóstico destes doentes.

Até agora as técnicas sofisticadas de diagnóstico e o maior reportório terapêutico, conseguiram que a taxa de mortalidade reduzisse de 50%, reportada nos primeiros estudos por Chandler, para menos de 10%.¹¹No entanto há que estar alerta para o período assustador que a medicina atravessa com a emergência de resistências aos antibióticos e que pode condicionar nova reviravolta na terapêutica e prognóstico das doenças infecciosas, onde se inclui a OEM.

Assim, este artigo tem como objetivos a revisão da fisiopatologia, a clínica, métodos de diagnóstico e tratamento, tendo por base a evidência atual, daquela que mantém a designação de Otite Externa “Maligna”.

2. Contextualização Histórica:

Foi em 1838 que Toulmouche reportou um caso de osteomielite progressiva do osso temporal, que se pensa ter sido a primeira descrição da condição que viria a ser chamada de Otite Externa Maligna.^{1, 8}

Um século mais tarde, no ano de 1959, Meltzer e Keleman, publicaram um caso de uma otite externa numa mulher de 85 anos, diabética mal controlada, que se apresentava com queixas de otorreia purulenta e otalgia progressivas mesmo sob antibioterapia. Foi feita colheita de material para cultura, tendo-se isolado o agente *Pseudomonas aeruginosa*. A doente foi submetida a múltiplos procedimentos cirúrgicos invasivos numa tentativa de desbridamento e esquemas de antibióticos que se mostraram infrutíferos culminando com a morte da doente.^{3,7,8}

Cento e trinta anos após a descrição daquilo que se pensa ter sido o primeiro caso, foi Chandler, no seu *paper* de 1968 que introduziu o termo “maligna” uma vez que a taxa de mortalidade nessa altura rondava os 50%.⁷ Tem sido proposto por alguns autores a mudança para otite externa “necrotizante” de forma a evitar a conotação equívoca com neoplasias, mas o termo “maligna” tem sido sedimentado ao longo do tempo por espelhar o carácter agressivo e invasivo da patologia.

No tratamento de cada um destes doentes para além da antibioterapia com colistina e polimixina, a que a *P. aeruginosa* era sensível, também o desbridamento cirúrgico do osso infetado, mastoidectomia e remoção do tecido cartilaginoso do canal auditivo externo (CAE) eram procedimentos basilares.³

Com o desenvolvimento de novos antibióticos, novas armas na terapêutica da OME foram sendo introduzidas, pelo que entre os anos 70 e 80 o goldstandard do tratamento assentava essencialmente na administração parentéricas da combinação de aminoglicosídeos e penicilinas semi-sintéticas, reportando a cirurgia para segunda linha.^{4,7,8} Apesar de terem melhorado o prognóstico destes doentes, o facto de serem terapêuticas de longa duração, associavam-se a efeitos adversos graves.

No início dos anos 90 e com a globalização das fluoroquinolonas, o tratamento da OEM sofre nova mudança. A monoterapia com a ciprofloxacina devido às suas boas propriedades farmacológicas e cobertura eficaz para a *Pseudomonas aeruginosa* passou a ser o *gold standard* desde então.^{5,6,7}

Assiste-se assim a um novo *volte-face* na terapêutica em que a antibioterapia sistêmica conduziu ao abandono gradual dos procedimentos cirúrgicos extensos e mutilantes. A associação do risco de disseminação da infecção condicionada pela cirurgia, a crescente robustez dos resultados positivos com o uso da ciprofloxacina e a possibilidade de tratamento em ambulatório também corroboraram esta mudança.^{3,7}

Corridos 50 anos desde as primeiras publicações de Chandler, múltiplos estudos e investigações têm acrescentado dados sobre o diagnóstico e terapêutica desta entidade particular, no entanto com problema das resistências aos antibióticos que enfrentamos, a forma como encaramos as doenças infecciosas poderá modificar-se.

3.Epidemiologia:

3.1. Incidência/Prevalência:

Não existem dados sobre a incidência/prevalência a nível mundial. Alguns estudos constataram, no entanto, que a entidade parece ter vindo a aumentar a sua incidência nos países em desenvolvimento.²⁵ Pelos dados estatísticas disponíveis em alguns países como os Estados Unidos da América (EUA), Inglaterra e Espanha, verifica-se que se trata de uma condição rara: Nos EUA, no período ocorrido entre 2002-2013 foram reportados 8300 casos, sendo que a maioria eram adultos entre os 18-64 anos e numa minoria (5%) a doença foi diagnosticada em idade pediátrica, os restantes casos ocorreram em idosos.¹⁷ Em Espanha, a incidência parece ter-se mantido estável ao longo dos anos. Entre 2008 e 2013, foram diagnosticados 355 casos de OME, a maioria dos quais idosos do sexo masculino e diabéticos.²³ Contrapondo apresenta-se a Inglaterra, na qual a incidência da OEM parece ter sofrido um incremento dado que entre nos anos 1999/2000 reportaram seis dezenas de casos e entre 2012 e 2013 reportaram 421.^{17,19}

No que diz respeito aos países em desenvolvimento tomando a Índia como exemplo, a incidência da doença parece estar a aumentar. Por um lado, dever-se-á a um aumento da população geriátrica e da incidência da diabetes neste grupo e por outro devido à maior consciencialização para a entidade, bem como à disponibilidade de técnicas de diagnóstico mais sofisticadas.²⁵

3.1.1 Clima/ Sazonalidade:

A Otite externa maligna é mais comum em climas húmidos e quentes, uma vez que estes providenciam condições ótimas de proliferação dos microorganismos.¹¹ A par disto, verifica-se, também, que é uma doença emergente nos países em desenvolvimento.^{12, 24}

Parece ser mais frequente na Primavera/Verão.^{17, 18}

3.1.2. Sexo:

A OEM parece ser mais comum no sexo masculino, que no sexo feminino, numa proporção de casos que varia de país para país.^{7, 11, 23.}

3.1.3. Idade:

Esta patologia é transversal a todas as faixas etárias, no entanto, apresenta a maior incidência em indivíduos a partir da sexta década de vida.^{13, 15}

Em idade pediátrica, ainda que rara, a OEM parece atingir sobretudo crianças com imunodeficiências primárias ou secundárias.^{13, 14, 15}

3.1.4. Comorbilidades:

Além da idade avançada, é quase denominador comum neste grupo a presença de co-morbilidades. Entre estas, a principal é a Diabetes Mellitus.^{7, 15} Assim, o grupo dos doentes com diabetes e com idade superior 60 anos contabiliza pelo menos 80 % da totalidade de indivíduos afetados pela entidade.^{11, 16} A predisposição deste grupo parece ser determinada pela microangiopatia diabética (consequente da hiperglicémia crónica) e inerente à própria idade e ainda por alterações do pH do cerúmen que se encontra aumentado nos diabéticos.¹⁵

À parte da diabetes, foram reportados vários casos de OEM em doentes mais jovens não diabéticos com imunodeficiências causadas pela infeção com o vírus da imunodeficiência humana (VIH), neoplasias, entre outras.^{15, 20}

Por último, ainda que raro, pode a OEM pode afetar indivíduos não diabéticos e imunocompetentes.^{16, 23, 24}

3.2. Fatores de Risco:

Na tabela 1 encontram-se reunidos os possíveis factores que podem predispor para o desenvolvimento da otite externa maligna descritos na literatura:

Fatores de risco possíveis:	Fisiopatologia:
Otite externa aguda (OEA) não tratada ou tratada de forma desadequada ²⁰ :	Em doentes com outros fatores de risco (como DM ou imunodeficiência)
Idade avançada ¹³	Imunosenescência
Diabetes Mellitus tipo I ou Tipo II ⁷	Devido a micronangiopatia e disfunção do sistema imunitário característica da doença. Mau controlo da glicémia.
Estados de imunossupressão ¹⁵ ;	VIH/SIDA Neoplasias: Leucemiamonocítica aguda, Linfoma Doença Renal Crónica Esplenectomia Transplantados Aplasia, trombocitopénia induzida por quimioterapia Deficiência de subclasses de imunoglobulinas IgG Deficiência de IgA Malnutrição
Exposição prolongada à água ²¹	Piscina, mergulho, terapêuticas em SPA
Lavagem auricular ¹⁸	Para remoção de cerúmen
Trauma recente do ouvido ²²	Cirurgia, lesão cutânea

Tabela 1- Fatores de risco possivelmente associados ao desenvolvimento da patologia OEM;

4. Etiologia:

Em relação à microbiologia associada à OEM, verifica-se que dos organismos que causam a infecção, a *Pseudomonas aeruginosa* é o agente mais frequente, sendo responsável por 75-95% dos casos.^{11, 15, 19}

Outras bactérias menos frequentes são²⁸:

- *Staphylococcus aureus*;
- *Staphylococcus epidermis*;
- *Klebsiella oxytoca*;
- *Proteus mirabilis*;
- *Klebsiella pneumoniae*;
- *Burkholderia cepacia*;
- *Enterobacteriaceae*;
- *Acinetobacter* spp. e *Enterococcus* spp;

Por vezes, podem ser infecções polimicrobianas.¹⁰

Ainda que raros, os fungos podem ser os agentes causadores de OEM em cerca de 10 % dos casos, ocorrendo sobretudo nos doentes com imunodeficiências.

Na panóplia de fungos, o mais encontrado é o *Aspergillus fumigates*.¹⁶

Outros fungos menos frequentes, incluem:^{16, 29}

- *Aspergillus Níger*;
- *Aspergillus flavus*;
- *Candida* spp;
- *Scedosporium apiospermum*, *Pseudallescheria boydii*, e *Malassezia sympodialis*;

5. Fisiopatologia:

Ainda que a OEM seja uma entidade reconhecida há mais de um século, pouco se sabe sobre a sua fisiopatologia. Tal como todas as doenças infecciosas, diversos fatores devem ser reunidos para que um dado agente cause doença. Assim, a interação entre um hospedeiro susceptível, um agente patogénico e um ambiente favorável à sobrevivência e proliferação do microrganismo condicionam o desenvolvimento da doença (Figura 1):

Fatores do hospedeiro:

Co-morbilidades permissivas ao desenvolvimento da infeção, principalmente imunodeficiências e diabetes^{15,19}

Fatores ambientais:

O pH aumentado do cerúmen dos diabéticos, o reduzido teor de lisozima e a lavagem auricular parece associar-se a humidade excessiva do CAE que contribui para maior risco de infeção a *P. aeruginosa*.^{15, 19}

Fatores do agente patogénico:

A *P. aeruginosa* apresenta fatores que facilitam a infeção: a presença de uma camada mucóide resistente à fagocitose, a produção de várias enzimas líticas (colagenase, elastase) e exotoxinas que causam vasculite e necrose permitindo a invasão dos tecidos adjacentes.¹²

Assim, podemos dividir o processo evolutivo da infeção em **3 estadios**, os quais são variáveis e podem ou não ser subsequentes:

Estadio 1- Infeção do CAE e tecidos moles adjacentes¹²:

- a) Celulite pré-auricular e condrite;

Estadio 2- Disseminação da infeção ao osso temporal e base do crânio^{10, 12}:

- b) Disseminação da infeção via fissura de Santorini ou timpano-escamosa para a base do crânio. Fora do canal, dissemina medialmente pela sutura tímpano-

mastoideia e através dos planos das fácias, com atingimento dos seios durais e extensão para o ápex petroso e posteriormente, desenvolvimento de osteomielite do osso temporal e base do crânio.¹²

- c) Envolvimento dos buracos da base do crânio, do qual podem resultar várias neuropatias de pares cranianos¹⁰
- O nervo facial é o mais frequentemente atingido e de uma forma mais precoce devido à proximidade entre o CAE e o foramen estilomastoideu;
 - Numa fase mais tardia, pode haver envolvimento de outros pares cranianos à medida que ocorre propagação ao foramen jugular: nervo glossofaríngeo (IX), nervo Vago (X) e nervo espinhal (XI) produzindo o Síndrome de Vernet.
 - O canal do hipoglosso pode ser atingido produzindo parésia do XII par craniano e Síndrome de Collet-Sicard;
 - Se a infecção continua a propagar-se medialmente os nervos contidos no seio cavernoso podem ser afetados (nervo trigémio, nervo óptico e nervo abducente^{15,16}). No entanto o envolvimento destes pares cranianos é mais raro e implica pior prognóstico.
- d) Complicações potencialmente fatais como trombose séptica dos seios durais, meningite e abscesso cerebral podem ocorrer mas são situações excepcionais.

Estadio 3- Disseminação intracraniana contralateral e extracraniana:

- e) Na fase mais tardia da infecção pode acessar à região contralateral do crânio e ao pescoço;

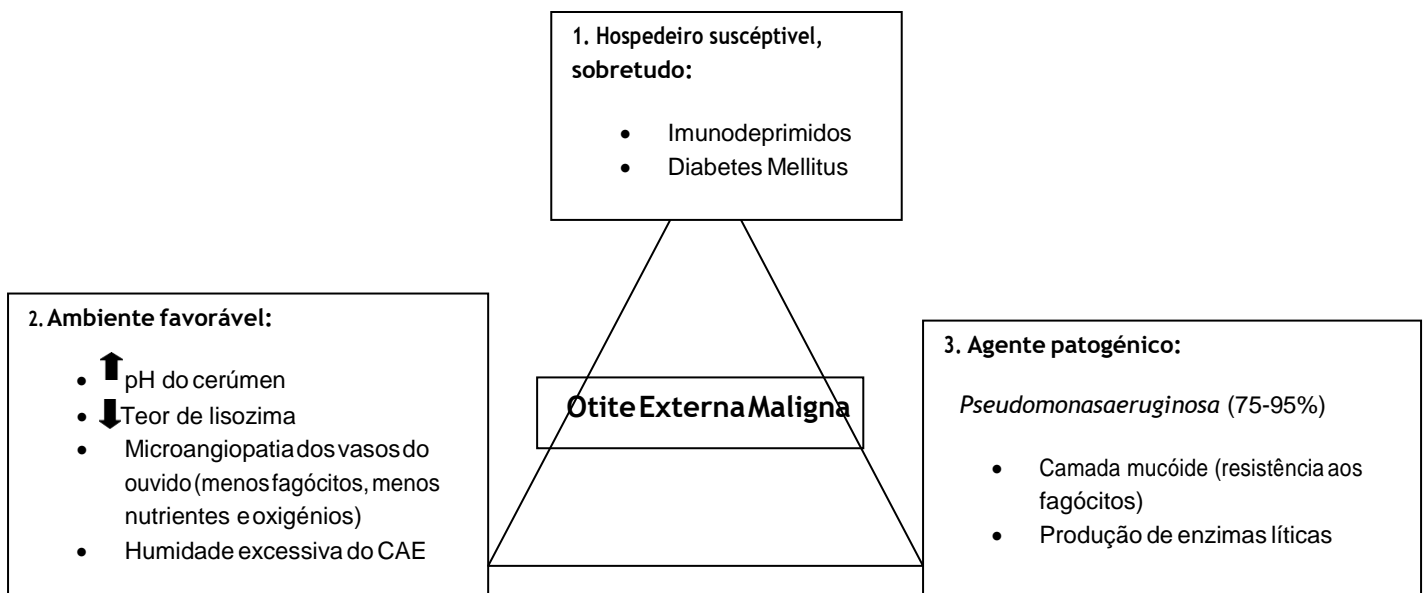


Figura 1- Modelo de doença da OEM causado por *Pseudomonas aeruginosa*;

6. Diagnóstico:

O diagnóstico desta entidade é frequentemente tardio, existindo em média um *delay* de 70 dias ³¹, facto este, justificado pela semelhança com o quadro clínico inicial da otite externa aguda. No entanto, o curso clínico da OEM é diferente já que é frequente o doente se apresentar com quadro de otite externa prolongada e refratária ao tratamento.

Na tabela 2 estão representados os critérios de diagnóstico clássicos propostos por Cohen e Friedman em 1987. Por falta de sensibilidade, outros têm sido propostos, mas presentemente não existem nenhuns que sejam globalmente aceites ²⁹.

Assim o diagnóstico tem que ser baseado na suspeita clínica perante uma anamnese e exame objetivo sugestivos e ulteriormente complementar com exames auxiliares de diagnóstico.

Critérios major/Obrigatórios
1. Otalgia intensa e prolongada
2. Otorreia purulenta
3. Edema
4. Tecido de granulação
5. Microabscessos
6. Cintigrafia óssea com Tc99 positivo no osso temporal (indicativo de osteomielite) ao fim de pelo menos 1 semana, o que demonstra falência terapêutica local.
Critérios minor/ Ocasionais
7. Isolamento cultural de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
8. Radiografias positivas
9. Diabetes mellitus
10. Envolvimento de pares cranianos
11. Co-morbilidades debilitantes
12. Idade avançada

Tabela 2- Adaptado de Cohen D, Friedman P: *The diagnostic criteria of malignant external otitis*, J Laryngol Otol, 1987;

6.1. História clínica:

Em relação à apresentação clínica dos doentes com OEM, referem na sua maioria, queixas unilaterais e persistentes (geralmente mais de um mês de evolução)²⁶:

1. Sinais e Sintomas comuns:

- Otalgia primária- É o sintoma mais frequente. Caracterizada por ser muito severa, persistente, profunda e que agrava durante a noite. Pode irradiar para a ATM;²⁶
- Otorreia purulenta e persistente;^{18, 26}
- Plenitude auricular;¹⁸
- Hipoacusia de condução¹⁸

2. Sinais e Sintomas pouco comuns:

- Cefaleias, geralmente localizadas na região temporal¹⁸

- Paralisia facial ^[26], apesar de menos típica na apresentação inicial dos adultos com OEM parece ocorrer mais precocemente na história natural da doença nas crianças devido a diferenças anatómicas (processo mastóide em desenvolvimento e localização mais medial da fenda de Santorini) ^{18, 15}
- Edema da região pré-auricular²⁶
- Febre (apesar de não ser típica na apresentação dos adultos, é característica das crianças com OEM)^{18, 26}
- Disfonia (por envolvimento do X par craniano)²⁶

Quanto aos antecedentes pessoais, estes são de extrema importância uma vez que podem representar fatores predisponentes para a OEM. Atentar na história pessoal de:

- Diabetes mellitus;
- Estados de imunossupressão: HIV/SIDA, neoplasias, quimioterapia, transplantados;
- Otite externa prévia, refratária à terapêutica convencional ou recorrente;
- Traumatismos ou cirurgia otológica;
- Contacto com a água, frequência de piscinas, praia, terapias no SPA, lavagem auricular para remoção de cerúmen;

6.2. Exame físico:

Os doentes apresentam-se geralmente sem febre e com queixas desproporcionadas em relação ao exame objetivo:

- Sinais inflamatórios do pavilhão auricular;
- Sinais inflamatórios do CAE: edema, hiperémia, dor;
- Lesões do CAE: Pólipos ou granulomas;
- Otorreia (geralmente purulenta);
- Tecido de granulação (Fig. 2) na porção inferior da junção da porção ósseo-cartilaginosa do CAE (local da fissura de santorini). Não é patognomónico, no entanto é altamente sugestivo. Pode não estar presente nos doentes com HIV. ¹⁸



Figura 1 - Otitite maligna externa numa mulher de 40 anos diabética. Note-se o edema e crostas no pavilhão auricular. O osso temporal também estava envolvido. Adaptado de Usatine R.P et al, The Color Atlas of Family Medicine, 2e; www.acessmedicine.com ³¹



Figura 2- Imagem de otoscopia. Presença de tecido de granulação no CAE, adaptado de S.Prasanna Kumar et al, *Malignant otitis externa: Emerging scourge*, Journal of Clinical Gerontology & Geriatrics. 2013;

- Membrana do tímpano intacta sem sinais inflamatórios; ¹⁸
- Neuropatias de pares cranianos (Fig.3), geralmente numa fase mais avançada da infecção, sendo as mais frequentes por ordem decrescente: ^{10, 18}
 1. Nervo facial (paralisia facial);
 2. Nervo glossofaríngeo (disfagia);
 3. Nervo vago (disfonia);
 4. Nervo Espinhal;

5. Nervo trigémio;
6. Nervo abducente;
7. Nervo Hipoglosso;



Figura 3- Doente com OEM e com múltiplas neuropatias (VII, XII), adaptado de S.Prasanna Kumaretal, *Malignant otitis externa: Emerging scourge*, Journal of Clinical Gerontology&Geriatrics. 2013;

6.3. Exames complementares de diagnóstico:

6.3.1. Análises laboratoriais:

Com pouca repercussão a nível laboratorial, os achados mais comuns apresentam-se abaixo:

- Hemograma completo: geralmente incharacterístico, podendo encontrar-se leucocitose ligeira com neutrofilia.¹⁰
- PCR e VS^{10, 15}:elevados, os valores variam entre as séries. Ainda que não específicos, são o achado laboratorial mais frequentemente encontrado. São parâmetros úteis na monitorização da atividade da doença e relacionam-se com o prognóstico. No caso da VS pode ajudar no diagnóstico diferencial dado que a otite externa aguda não cursa habitualmente com a VS elevada.¹¹
- Glicémia¹⁰:a avaliação desta deve ser requerida em todos os doentes.

6.3.2. Microbiologia:

-Exame direto e cultura da otorreia com TSA¹⁵(para bactérias aeróbias, anaeróbias e fungos): deve ser realizada antes do início da terapêutica antibiótica.

Como já referido, o agente mais frequentemente isolado é a *Pseudomonas aeruginosa* (75-95%). Os fungos, são agentes raramente isolados, no entanto devemos suspeitar quando a clínica não remite com a terapêutica adequada para a OEM. É necessário pedir cultura para fungos nestes casos suspeitos.

6.3.3. Biópsia e Anatomopatologia:

-Biópsia do tecido do CAE deve ser realizada geralmente aos doentes refratários à terapêutica, sobretudo para excluir carcinoma de células escamosas ou doenças granulomatosas com expressão no canal.^{12, 18}

6.3.4. Imagiologia:

O estudo com exames de imagem são essenciais para o diagnóstico, determinar a extensão da doença e para follow-up:

Tomografia Computarizada (TC) e Ressonância Magnética:

A Tomografia Computarizada é o exame de primeira linha na suspeita de OEM. É um exame que é usado sobretudo para o diagnóstico da entidade. A sua principal potencialidade é o facto de ser uma modalidade ideal para identificar erosão óssea e desmineralização³⁰. No entanto, como o processo de osteomielite só é identificada por este método quando já ocorreu entre 30-50% de desmineralização, a TC pode ser insuficiente para o diagnóstico precoce.¹¹ No estadio inicial os achados imagiológicos não são específicos podendo identificar-se, geralmente, espessamento dos tecidos moles e estreitamento dos planos de adiposos.³¹ À medida que o processo infeccioso se dissemina é possível identificar erosão das estruturas ósseas, o que tal como dito anteriormente, ocorrer geralmente em fases mais tardias.

O achado mais típico é o acometimento do osso temporal que pode levar à destruição da ATM e erosão do clivus.³¹ Além dito, os buracos da base do crânio, sobretudo o foramen jugular, estilomastoideu e lácero podem apresentar-se irregulares ou erodidos.^{11, 31}

O envolvimento dos tecidos moles também pode ser procurado e visualizado, embora com menor resolução que a RM.

Como já dito no capítulo da fisiopatologia da OEM, a disseminação da infecção é variável e a sua identificação por TC é um processo tardio, por isso é necessário um reconhecimento das alterações anatómicas e estruturais que podem suscitar potencial envolvimento intracraniano (por exemplo a identificação da afecção do foramen lácero).

Em relação à RM ainda que tenha pior resolução para as alterações ósseas, é um excelente método para identificar a extensão do envolvimento dos tecidos moles, nervos, vasos e alterações da medula óssea³⁰. É também uma técnica superior no que diz respeito à identificação de complicações intra-cranianas (como a trombose de seios venosos e disseminação intra-craniana).

Na RM do doente com OEM, podemos observar hipointensidade do sinal na ponderação T1 devido ao espessamento dos tecidos moles. Esta alteração também se observa no osso à medida que há infiltração inflamatória da medula óssea.

Nesta ponderação podemos ainda identificar o envolvimento dos planos adiposos em relação com a base do crânio, característico do processo de osteomielite.³¹

As áreas suspeitas identificadas na ponderação anterior, apresentam-se usualmente hipointensas em T2. Este facto parece estar relacionado com a angiopatia característica dos doentes diabéticos que leva a uma resposta inflamatória menos exuberante que os indivíduos saudáveis.³¹

Esta ponderação é ainda útil para identificar o envolvimento das estruturas vasculares.

Importa esclarecer que estes métodos imagiológicos não são usado tipicamente, para *follow-up* porque a remineralização que ocorre quando há resposta à terapêutica é um processo lento que só pode ser identificado meses mais tarde. No entanto, a resolução do processo inflamatório das partes moles poderá ter alguma utilidade no reconhecimento dessa resposta^{15, 30}

Em suma, a TC apesar da elevada dose de radiação é mais acessível, menos demorada e portanto não necessita de imobilização prolongada dos doentes,³⁰ pelo que é recomendada como exame de imagem de 1º linha e a RM como exame complementar do primeiro, pela capacidade de identificação da extensão da doença e para *follow up*.¹⁵

Imaging findings	frequency	
	CT	MRI
<i>Soft tissue density in EAC</i>	+++	+++
<i>Fluid in mastoid or middle ear</i>	++	+++
<i>Cortical bone erosion of EAC</i>	+++	-
<i>Disease around Eustachian tube</i>	+	+
<i>Sub-temporal extension (deep fascial spaces of the neck)</i>	++	++
<i>Petro-occipital bone destruction</i>	+	+
<i>Involvement of para-pharyngeal space</i>	+	+
<i>Masticator space disease</i>	+	+
<i>Mass effect in nasopharynx</i>	+	+
<i>Bone erosion or sclerosis of clivus</i>	+	+/-
<i>Intracranial extension</i>	+/-	+

Figura 4- Frequência dos achados imagiológicos na OEM com RM e TC. Adaptado de A. Romsauerova, J. Brunton. *How not to miss malignant otitis externa: The secrets of radiological diagnosis*. European Society of Radiology. 2010



Figura 5- TC de homem 65-year-old diabético com queixa de otalgia severa noturna com 2 meses de evolução. Foi referenciado por paralisia do VII pc. A TC mostra destruição óssea do osso temporal direito. Note-se a ausência da parede posterior do CAE. Células mastoideias envolvidas e estão opacificadas. Adaptado de Hanzadel O, Halperin D, Necrotizing (Malignant) External Otitis. *Am Fam Physician*. 2003 Jul 15;68(2):309-312;³⁴



Figura 6- Idoso, 74 anos, sexo masculino, diabético com otalgia direita persistente e edema do CAE. Imagem de TC-CE: A, B (corte axial) - espessamento dos tecidos moles no CAE direito com erosão do osso subperiosteal adjacente. C (corte coronal) - Pequena erosão do scutum direito Adaptado de A. Romsauerova, J. Brunton. How not to miss malignant otitis externa: The secrets of radiological diagnosis. *European Society of Radiology*. 2010;

6.3.5. Medicina nuclear:

A utilidade dos exames de medicina nuclear permanece controversa¹⁵, já que não oferece uma solução para o desafio que é o diagnóstico desta entidade, mas pode ter alguma utilidade no diagnóstico inicial e no follow-up:

Cintigrafia óssea ^{99m}Tc MDP- Neste exame, o rádionucleótido, acumula-se em locais de atividade osteoblástica. É um exame que se torna positivo no estadio inicial de osteomielite mas não é específico já que outras entidade podem cursar com atividade osteoblástica aumentada como tumores e displasias ósseas. Uma vez que o exame é baseado na atividade dos osteoblastos, permanece positivo durante um longo período de tempo após a remissão clínica da doença porque há remodelação óssea em resposta à terapêutica e portanto não é adequado para *follow up*.^{11, 15, 18}

Cintigrafia óssea com Citrato de Gálio-67- O radioisótopo é incorporado nos granulócitos e nas bactérias, isto é, células em divisão.¹⁵

É uma exame sensível, e ainda que especificidade seja baixa, é ligeiramente superior à cintigrafia com Tecnésio. É o exame mais útil e utilizado no *follow-up* já que a sua normalização acompanha a resposta ao tratamento.³¹

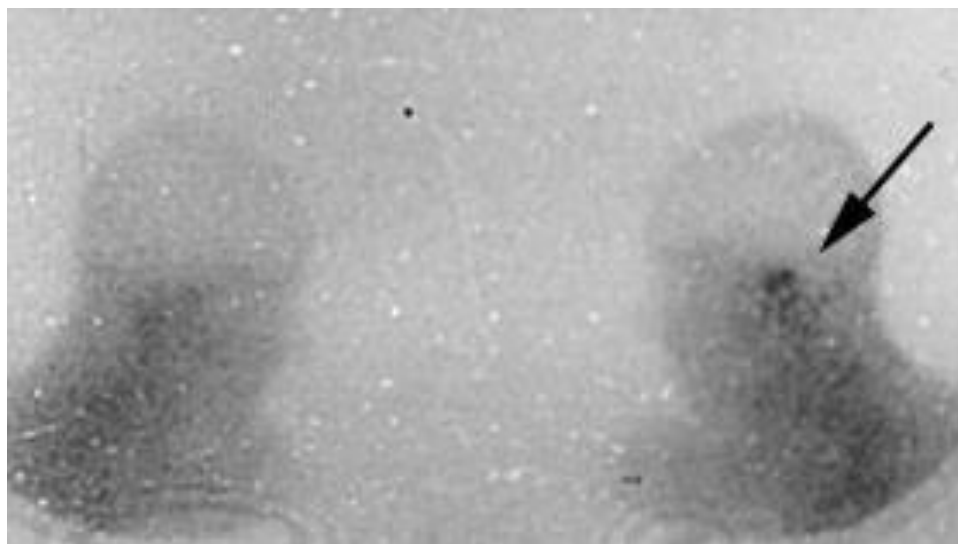


Figura 7- Cintigrafia de Citrato de Gálio-Ga 67 num homem com a 74 e diabético com OEM. A persistência da infecção mostra um uptake de Ga67 no osso temporal esquerdo. Adaptado de Hanzadel O, Halperin D, Necrotizing (Malignant) External Otitis. *Am Fam Physician*. 2003 Jul 15;68(2):309-312;³⁴

Estes isótopos-gama (Técnesio e Gálio) têm baixa resolução espacial e pobre resolução anatômica. A falta de resolução espacial é melhorada com a técnica SPECT-TC enquanto a utilização de radioisótopos-beta melhora ligeiramente a resolução anatômica.³¹ Aquele que é mais usado é o FDG, que apesar de não ser específico de infecção permite uma avaliação da extensão e da resposta ao tratamento melhor. É dotado de boa resolução espacial e requer menos radiação pelo que pode ser usado em primeira linha em alternativa ao Gálio.³¹

Recentemente surgiram as técnicas de fusão imagiológicas como a PET-TC e PET-RM (mais recente e superior). Com estes métodos além do detalhe anatômico ser superior, a duração do exame é encurtado em relação à TC ou RM convencional. Outra vantagem é o facto da combinação da RM e PET reduzir significativamente a dose de radiação.³¹ Combinando a caracterização estrutural e funcional da RM à sensibilidade da PET para o metabolismo celular podemos ter um exame facilitador do diagnóstico.

Tendo em conta todas estas propriedades melhoradas (Figura 4), se disponível, é adequado o uso para o estudo diagnóstico e *follow-up* da PET-RM³¹.

Evaluation characteristics	Radiology		Nuclear	Hybrid	
	CT	MRI	SPECT (Tc-99 m- MDP)	FDG-PET/CT	FDG-PET/MRI
Bone erosion	++	-	-	+	-
(Bone) metabolism	-	-	+	+	+
Soft tissue	±	+	-	±	++
Spatial resolution	+	++	-	±	+
Radiation	-	+	-	-	±
Follow-up	-	-	-	±	+

PET-MRI is the most effective imaging method for proper diagnosis and follow-up

Figura 8- Comparação das modalidades imagiológicas utilizadas para diagnóstico e follow-up da OEM: Adaptado de A. M. J. L. van Kroonenburghet al. Advanced Imaging Techniques in Skull Base Osteomyelitis Due to Malignant Otitis Externa. Current Radiology Reports. 2018.

7. Complicações:

A capacidade invasiva desta doença dita o surgimento de complicações. Entre as mais frequentes destacam-se¹⁸:

- Osteomielite da base do crânio e do osso temporal;
- Neuropatias dos nervos cranianos sendo o nervo facial, o mais frequentemente afetado, seguido do nervo glossofaríngeo e o nervo vago;

As complicações mais raras da doença, também estão associadas à maior mortalidade e podem ser¹⁸:

- Meningite;
- Abscesso cerebral;
- Trombose séptica dos seios da dura-máter;
- Necrose da membrana do tímpano;
- Deformidades auriculares;
- Estenose do canal auditivo externo;
- Surdez neurossensorial e de condução;

8. Diagnóstico diferencial:

Em relação ao diagnóstico diferencial podemos considerar:

- Otite externa severa;
- Otite média aguda;
- Otite média crónica supurativa;
- Colesteatoma;
- Carcinoma de células escamosas do CAE;
- Carcinoma da nasofaringe;
- Doença de Paget¹⁸;
- Granulomatose com poliangite¹⁸;
- Histiocitose de células de Langerhans¹⁸;

9. Tratamento:

O tratamento desta entidade é essencialmente médico. A antibioterapia sistémica dirigida é a pedra basilar. Hoje em dia a antibioterapia tópica não tem papel no tratamento desta entidade. Simultaneamente outras medidas terapêuticas aplicadas são controlo da glicemia, pela sua relação com a progressão da doença e limpeza do canal auditivo externo. Eventualmente pode recorrer-se ao oxigénio hiperbárico.^{11,15}

A cirurgia passou de terapêutica de primeira linha no século passado, a papel controverso nos dias que correm. No entanto ainda tem algumas indicações que são discutidas abaixo.

9.1. Terapêutica médica:

9.1.1. Antibioterapia:

Apesar de não existirem *guidelines* universalmente estabelecidas para o tratamento desta entidade, várias séries e experiência profissional sugerem como primeira linha as fluoroquinolonas.^{7,15}

As fluoroquinolonas, são antibióticos que revolucinaram o tratamento desta patologia quando foram introduzidas no final dos anos 80, já que atingem elevadas concentrações nos tecidos moles e no osso e cobrem eficazmente a *P.aeruginosa*, são seguras em idosos e diabéticos mesmo com redução da função renal e a sua baixa toxicidade não requer ajuste da dose, daí condicionaram taxas de sucesso na ordem dos 90%. A ciprofloxacina mantém-se o antibiótico de eleição¹⁵:

Nos adultos:

- Oral-750 mg de 12 em 12 horas¹⁵;
- Endovenoso-400 mg de 8 em 8 horas¹⁵;

Nas crianças:

- Oral- 20-30 mg/kg por dia a cada 12 horas (não exceder 1500 mg/dia)¹⁵;
- Endovenoso-20-30 mg/kg por dia a cada 12 horas (não exceder 800mg/dia)¹⁵;

Os doentes devem ser internados e iniciar ciprofloxacina intravenosa até obter resposta clínica e/ou laboratorial (melhoria dos sintomas e/ou redução dos parâmetros inflamatórios VS ou PCR) podendo completar-se o esquema com a ciprofloxacina oral em ambulatório.^{11, 15}

É recomendado antibioterapia prolongada com duração média de 6 a 8 semanas.¹⁵ A resposta ao tratamento pode ser avaliada com os estudos imagiológicos e de medicina nuclear.

Com o uso desmedido e inapropriado das fluoroquinolonas sistêmicas e tópicas, condicionou-se a emergência de espécies de *P.aeruginosa* resistentes às mesmas. Num estudo retrospectivo de Carlton D. A et al, onde se incluíram 12 casos de doentes com OEM, em 6 (50%) foram identificadas *P.aeruginosa* resistentes ou que desenvolveram resistência no curso do tratamento^{7, 15}. Nestes casos foi evidenciado pior prognóstico, tendo alguns sucumbido à doença.^{7, 15}

Assim, nos doentes em que é isolado *P.aeruginosa* resistente às fluoroquinolonas é necessário antibiótico endovenoso, usando-se geralmente um beta-lactâmico que cubra *pseudomonas* (durante 6-8 semanas¹⁵) como a piperacilina-tazobactam, ceftazidima ou cefepime.^{7,15}

9.1.2. Antifúngicos:

Se são isolados fungos, como o microorganismo *Aspergillus spp*, o tratamento prolongado com antifúngicos deve ser iniciado, sendo que o voriconazole é atualmente preferido como agente de 1ª linha.¹⁵ Algumas séries recomendam como terapêutica alternativa a anfotericina B lipossômica.¹⁵

Pode administrar-se inicialmente por via endovenosa e posterior oral. Por via oral é relativamente seguro e não agrava a função renal. No entanto a maioria dos seus efeitos secundários reportados prendem-se com perturbações visuais (visão a cores), enzimas hepáticas alteradas, alteração da função renal e fotossensibilidade cutânea.^{11,15}

9.1.3. Oxigénio hiperbárico:

Apesar de não existir evidência que mostre a eficácia da terapêutica com oxigénio hiperbárico *vs* antibioterapia e/ou cirurgia, a mesma pode ser considerada como terapêutica adjuvante da antibioterapia nos casos com má resposta e na doença recorrente.^{11,15}

9.2. Cirurgia:

A remoção cirúrgica da zona lesada, condicionava no passado cirurgias extensas, muito agressivas com remoção de grande parte do osso temporal e por vezes do próprio CAE. Os doentes submetidos a estas cirurgias altamente mutilantes tinham maus resultados e muitos acabaram por falecer.⁷ Sabe-se hoje que dado o carácter invasivo e progressivo da infeção, mesmo com remoção do tecido lesado a infeção pode disseminar por via hematogénica e pelos planos condicionados pelas fâscias.¹¹

Presentemente, dada a eficácia dos antibióticos na cura desta doença, a cirurgia tem indicações estritas¹⁸:

- Realização de biópsias, para exclusão de neoplasia;
- Desbridamento do tecido de granulação do CAE;
- Drenagem de abscessos;
- Último recurso em doentes com doença extensa e refratária à terapêutica médica;

10. Prognóstico:

As taxas de cura da OEM varia entre as séries, mas situam-se entre 87-100%^{11,15,16}. Quanto aos fatores de prognóstico, estes permanecem controversos.^{10,16} Apesar do debate permanente, a duração da diabetes, o nível elevado de marcadores inflamatórios e doença invasiva da base do crânio, parecem influenciar o prognóstico destes doentes.¹⁰ Além destes factores, o envolvimento de múltiplos pares cranianos, parece ditar um pior prognóstico nalgumas séries, enquanto noutras não mostraram significância estatística.^{10,16}

Além dos fatores expostos acima, é importante notar que o estado imunitário do doente, as co-morbilidades associadas, o atraso do diagnóstico, o uso inapropriado e

repetido de antibióticos, a seleção de estirpes bacterianas mais agressivas e resistentes aos pode também prenunciar um pior prognósticos nos doentes com OME.

Em relação ao grupo pediátrico, parecem apresentar melhor prognóstico que os adultos com OEM.¹⁸

10.1. Recorrência da doença:

As taxas de recorrência reportadas são de 15-20%.¹⁸

A infecção pode recorrer um ano depois do tratamento ter sido completado, daí que um doente só seja considerado curado depois desse período livre de sintomas.¹¹ O principal fator implicado na recorrência da doença é a interrupção precoce da terapêutica. De forma a minimizar esta taxa de recorrência a terapêutica só deve ser interrompida quando a VS normalizar e não existir evidência de doença nos exames de imagem.¹⁷

10.2. Mortalidade:

No seu estudo inicial, Chandler reportou uma taxa de mortalidade de 50% que teve um decréscimo após a introdução de antibioterapia.

Hoje em dia, tendo a ajuda de métodos de diagnósticos diferenciados e um maior *awaerness* para a doença, estudos referem uma taxa de mortalidade inferior a 10%.^{11, 18, 26}

As principais causas de morte são: meningite, tromboflebite séptica de grandes vasos ou rutura da mesma, choque séptico, AVC e pneumonia por aspiração (paralisia do nervo vago).¹⁶

11. Conclusão:

Perante a crescente problemática da resistência aos antibióticos, as doenças infecciosas que se julgavam ultrapassadas graças à descoberta dos antibióticos no início dos anos 20, merecem agora a preocupação por parte da população médico-científica. No caso da OEM, com o isolamento de estirpes de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes às fluoroquinolonas, principal microorganismo implicado, prevê-se uma alteração da terapêutica convencional, em que a ciprofloxacina isolada poderá deixar de ser eficaz nestes doentes o que terá repercussões importantes no seu prognóstico.

Como descrito em várias séries, a taxa de mortalidade relacionada com esta condição infecciosa, ainda que seja baixa (cerca de 10%) nos dias que correm, não é desprezível e devemos estar atentos à possibilidade do seu curso “maligno” e potencialmente fatal vir a aumentar no futuro graças ao uso indevido da antibioterapia.

De forma a minorar a morbi-mortalidade de alguns destes doentes é impreterível um diagnóstico precoce baseado na história clínica e exame objetivo sugestivo. Assim, num doente com fatores de risco, otalgia severa, insidiosa, com agravamento noturno, refratária à antibioterapia convencional para a OEA com envolvimento de nervos cranianos (como por exemplo a paralisia do nervo facial) é obrigatório pensar nesta entidade.

Até agora para a confirmação do diagnóstico, tem sido aceite a utilização dos exames culturais e exames de imagem apropriados, sendo a TC exame de primeira linha e os exames de medicina nuclear reservados para o *follow-up*. Hoje em dia e graças à evolução tecnológica, caso disponível, é adequado recorrer a exames imagiológicos híbridos como a PET-RM/TC por serem mais sensíveis e específicos tanto para diagnóstico como *follow-up*.

O facto de não existirem atualmente critérios de diagnóstico universalmente aceites e *guidelines* de tratamento, condicionam uma lacuna importante na abordagem a esta patologia, que condiciona um *delay* importante até ao diagnóstico, pelo que a suspeita clínica continua a ser a maior arma na intervenção da história natural da doença. Considera-se assim, de grande interesse a instituição dessas normas de forma a padronizar a abordagem e melhorar o prognóstico de todos os doentes.

12. Bibliografia:

- 1 Toulmouche MA. Observations on cerebral otorrhea: latest considerations [in French]. *Gaz Med Paris* 1838 ;6:422–6
- 2 Meltzer PE, Keleman G. Pyocutaneous osteomyelitis of the temporal bone, mandible and zygoma. *Laryngoscope* 1959;169:1300– 16
- 3 Chandler JR. Malignant external otitis. *Laryngoscope* 1968;78:1257 –94
- 4 Gentamicin Br. *Medzinhist J* 1967:1:158-9
5. Levenson MJ, Parisier SC, Dolitsky J, et al. Ciprofloxacin: drug of choice in the treatment of malignant external otitis (MOE). *Laryngoscope* 1991:101:821-4
6. Mahdyoun P, Pulcini C, Hahidel I, et al. Necrotizing otitis externa: a systematic review. *OtolNeurotol* 2013: 34:620-9
7. Daniel A. Carlton, Enrique E. Perez, Eric E. Smouha. Malignant external otitis: The shifting treatment paradigm. *American Journal of Otolaryngology* 2018; 39: 41-5
8. Z. Vourexakis, M-I Kos, J-P Guyot. Atypical presentation of malignant otitis externa. *The Journal of Laryngology & Otology* 2010: 124: 1205-8
9. Liu XL' et al. Malignant otitis externa in a healthy non diabetic patient. *European Arch Otorhinolaryngology* 2016: 273: 2261-5
10. Lee S K et al. Analysis of Prognostic Factors in Malignant External Otitis. *Clinical and Experimental Otorhinolaryngology* 2017: 3: 228-35.
11. Nussenbaum B. Malignant Otitis Externa. Disponível em: <https://emedicine.medscape.com/article/845525-overview>. Acedido a 12 de Dezembro de 2018;

12. Saravan P.K, Singh U, Journal of infectious diseases and therapy 2015, 3:1
13. Sobie S, Brodsky L, Stanievich JF 1987. Necrotizing external otitis in children: report of two cases and review of the literature. Laryngoscope 97: 598-601
14. Pacini DL et al. Malignant external otitis as the presentation of childhood acute lymphocytic leukemia. Pediatric Infectious diseases Journal 1996, 15 : 1132-4
15. Grandis JR. Yu VL, Malignant (necrotizing) externalotitis. Disponivel em: https://www.uptodate.com/contents/malignant-necrotizing-external-otitis?search=otite%20externa%20maligna&source=search_result&selectedTitle=1~12&usage_type=default&display_rank=1. Acedido no dia 18 de Novembro 2018
16. M. Mion, R. Bovo, R. Marchese-Ragona, A. Martini. Outcome predictors of treatment effectiveness for fungal malignant external otitis: a systematic review. 2015, 35: 307-13
17. N. Guevara et al. Initial management of nectrotizing external otitis: Errors to avoid. European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck diseases (2013) 130, 115—121
18. DynaMed Plus (internet) Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - . Record No. T259235, Malignantotitis externa; [atualizado a 2018 Nov 30, citado a 13 de Fevereiro 2019]. Disponivel em: <https://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T259235>. Acedido a 12 de Dezembro 2018.
19. Chawdhary G et al. Necrotising (malignant) otitis externa in the UK: a growing problem. Review of five cases and analysis of national Hospital Episode Statistics trends. 2015, 129(6):600-3
20. Schaefer P, Baugh RF. Acute otitis externa: nauptdate. Am Fam Physicians. 2012. 86(11) : 1055-61;

21. Minovi A, Dazert S. Diseases of the middle ear. *GMS current Topics in Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery*. *Eu Arch Otorhinolaryngol*. 2014;
22. Ridder GJ et al. Central skull base osteomyelitis : new insights and implications for diagnosis and treatment. *Eu Arch Otorhinolaryngol* 2015. 272(5): 1269:76 ;
23. Guerrero-Espejo A. et al. Malignant External otitis in Spain. 2017, 68(1):23-8;
24. Liu XL et al. Malignant otitis externa in a healthy non-diabetic patient. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016. 273(8):2261-5;
25. Saravan PK et al. Malignant otitis externa: Na emerging scourge. *Journal of clinical gerontology and geriatrics*. 2013, 4: 128-31;
26. Soudry E, Hamzany Y, et al. Malignant external Otitis: analysis of severe cases. *Otolaryngol Head and Neck Surg*. 2011. 144(5): 758-62;
27. N.Guevara, P. Mahdyoun, et al. Initial management of necrotizing external otitis: Erros to avoid. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck diseases*. 2013. 130: 115-21;
28. Hobson CE, Molly JD, et al. Malignant Otitis Externa: Evolving Pathogens and Implications for Diagnosis and Treatment. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014. 151(1): 112-6;
29. Grandis R. et al. The changing face of malignant (necrotizing) external otitis: Clinical radiological, and anatomic correlations. *Lancet Infect Dis*. 2004. 4(1): 34-9;
30. A. Romsauerova, J. Brunton. How not to miss malignant otitis externa: The secrets of radiological diagnosis. *European Society of Radiology*. 2010.
31. A. M. J. L. Van Kroonenburgh et al. Advanced Imaging Techniques in Skull Base Osteomyelitis Due to Malignant Otitis Externa. *Current Radiology Reports*. 2018.

32. Saharia PS, Sinha D. Clinical Atlas of ENT and Head & Neck diseases. JAYPEE 2013;
33. The Color Atlas of Family Medicine, 2e, 2013; Disponível em <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=685§ionid=45361064> . Acedido a 17/04/2019;
34. Hanzadel O, Halperin D, Necrotizing (Malignant) External Otitis. *Am Fam Physician*. 2003 Jul 15;68(2):309-312;