

# *Otite Média Aguda Recorrente – Quando Suspeitar de Imunodeficiência*

*Nadejda Maria Ávila da Silva Varginha e  
Isabela Ávila Varginha de Moraes e Silva*

## **Introdução**

A otite média aguda (OMA), a otite média aguda recorrente (OMR) e a otite média com efusão (OME) - ou efusão persistente ou otite média secretora são as doenças mais comuns na infância. São responsáveis pela maioria (33%) dos atendimentos pediátricos em centros médicos dos Estados Unidos e por aproximadamente 42% das prescrições de antibióticos para crianças abaixo de 10 anos de idade. Sua elevada incidência ocorre principalmente na faixa de idade pré-escolar. Até o fim do terceiro ano de vida, 50% a 70% das crianças terão apresentado pelo menos um episódio de otite média aguda e, até o sexto ano de vida, 75% das crianças terão adquirido a doença uma ou mais vezes, configurando custos elevados tanto econômicos quanto sociais<sup>1,2</sup>.

A otite média aguda recorrente é definida quando ocorrerem três ou mais episódios de otite média aguda em 6 meses consecutivos ou quatro ou mais episódios em doze meses consecutivos, sempre com períodos assintomáticos entre os mesmos<sup>3</sup>.

Além das características anatômicas e do sistema imune imaturo inerentes às crianças, vários fatores são considerados de risco para a recorrência da otite média aguda. Entre eles, podemos citar a ocorrência do primeiro episódio antes de um ano de idade, história familiar de otites, condições clínicas que cursem com disfunção tubária, permanência em creches ou berçários, curta duração ou ausência de aleitamento materno, posição da alimentação com mamadeira, pais fumantes e deficiências imunes específicas. Segundo Howie, as crianças com estas condições são classificadas como “crianças portadoras de condições favoráveis à otite”<sup>1,2,4,5</sup>.

Nas imunodeficiências há a predisposição a quadros infecciosos frequentes e graves, elevada morbidade e possível mortalidade na infância. O não reconhecimento ou o atraso no diagnóstico desta etiologia são fatores relevantes, e um maior esclarecimento dos profissionais envolvidos no tratamento da otite média aguda é determinante para um melhor prognóstico. Ressaltaremos neste capítulo, portanto, as imunodeficiências primárias (PIDs), com o objetivo de aumentar a suspeição diagnóstica, com adequada investigação e posterior tratamento. Não pretendemos abordar profunda e completamente o assunto, mas sim, trazê-lo ao universo do otorrinolaringologista para, de uma forma simples e objetiva, investigar melhor as infecções respiratórias recorrentes na infância presentes como desafio frequente em nossa especialidade.

### Considerações sobre o Sistema Imune

**O sistema imune humano compreende o sistema imune inato, responsável pela imunidade natural e o sistema imune adaptativo, responsável pela imunidade adquirida.** Ambos contêm componentes humorais e celulares. O sistema imune inato é composto por barreiras físicoquímicas, fagócitos, sistema complemento, células “*natural killer*”, proteínas de fase aguda e citocinas. O sistema adaptativo é formado pelos linfócitos B e plasmócitos, responsáveis pela imunidade humoral, e pelos linfócitos T, responsável pela imunidade celular. Os mediadores químicos da imunidade humoral são os anticorpos (IgG, IgA, IgM, IgD e IgE) e os da imunidade celular são as linfocinas (fator de inibição do macrófago e interleucinas como IL1, IL2, dentre outras).

É importante ressaltar que há interação entre os mecanismos de imunidade inata e adaptativa. Com certa frequência, a resposta imunitária inata é suficiente para a eliminação de antígenos estranhos. Quando isso não ocorre, são ativados os mecanismos adaptativos, que comumente os eliminam. Persistindo o estímulo antigênico, são ativados os mecanismos de hipersensibilidade (tipos I, II, III, IV), que podem não se acompanhar de manifestações clínicas. Finalmente, quando alguns dos mecanismos de defesa são ineficazes, surgem quadros mais graves como infecções recorrentes, alergia, auto-imunidade e neoplasias<sup>6,7</sup>.

**As imunodeficiências são didaticamente divididas em primárias e secundárias. As imunodeficiências primárias são classificadas em oito grupos:**

- **deficiências predominantemente humoral;**
- **deficiências predominantemente de células T;**
- **deficiências por desregulação imune;**
- **doenças autoinflamatórias;**
- **distúrbios de fagócitos;**
- **deficiências de complemento;**
- **imunodeficiências associadas a síndromes bem definidas;**
- **deficiências combinadas de células T e B.**

Em relação à imunidade humoral, a imunoglobulina G (IgG) é quantitativamente maior que as outras ao nascimento, com nível sérico semelhantes ou até maior que o materno, devido a passagem transplacentária a partir da 28ª semana de gestação. Nos primeiros três a quatro meses de vida, a IgG transferida pela placenta é catabolizada progressivamente, apresentando queda gradual de sua concentração sanguínea. Este declínio atinge seu ápice por volta do sexto mês de vida. Posteriormente, com a produção própria, os níveis de IgG aumentam, porém, diferentemente para cada subclasse. A IgG<sub>2</sub> é a subclasse que se normaliza mais tardiamente, atingindo valores plenos na puberdade. Há, portanto, uma fase de hipogamaglobulinemia fisiológica entre os 3 e 7 meses de vida. O prolongamento deste período, até os 2 anos de vida, caracteriza a hipogamaglobulinemia transitória da infância, fato que pode ser um dos fatores predisponentes a um número maior de infecções na criança nesta faixa etária<sup>2,6,7</sup>.

**A deficiência seletiva de IgA é considerada o tipo mais frequente de PID (1/800), cursando com episódios recorrentes de tonsilites, otites, pneumonia**

e giardíase. Porém esta imunodeficiência pode permanecer completamente assintomática. As deficiências de subclasses de IgG (IgG<sub>1</sub>, IgG<sub>2</sub>, IgG<sub>3</sub>, IgG<sub>4</sub>) manifestam-se, da mesma forma, por infecções recorrentes do trato respiratório.

**Diversos autores têm descrito a relação entre a deficiência de anticorpos tipo IgG<sub>2</sub>, IgG<sub>3</sub> e IgG<sub>4</sub> com quadros recorrentes de otite média e tonsilite agudas<sup>2,7</sup>.**

**As imunodeficiências secundárias, também denominadas de adquiridas, compreendem prejuízos da imunidade deflagrados por fatores externos. Neste contexto, podemos exemplificar com leucopenia decorrente do uso de fármacos imunossupressores ou infecções; o acometimento da imunidade humoral, também observada em uso de imunossupressores, infecções congênitas, parasitoses ou desnutrição; da imunidade celular, gerada por viroses, micoses, parasitoses, desnutrição, neoplasia, imunossupressores ou infecções congênitas; e, ainda, a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), associada à infecção pelo vírus HIV<sup>7</sup>.**

Clinicamente, as imunodeficiências são distúrbios raros na infância e devem ser suspeitados perante infecções bacterianas recorrentes e/ou graves, persistentes, resistentes aos tratamentos preconizados ou causadas por microorganismos oportunistas. Pensamos em imunossupressão, também, em caso de déficit ou retardo no desenvolvimento infantil secundário a quadros infecciosos <sup>6</sup>.

### **Imunodeficiências Primárias (PIDs) e Otites Médias Recorrentes**

As imunodeficiências primárias (*primary immunodeficiencies* - PIDs) compreendem mais de 200 diferentes entidades nosológicas, com frequência de 1:2000 nascidos vivos. A deficiência de IgA é definida por níveis séricos abaixo de 7 mg/dL, ocorre em 1:600 à 1:1000 indivíduos, e apresenta-se frequentemente assintomática<sup>6,7,8,9</sup>.

O diagnóstico das PIDs tem como base dados clínicos e laboratoriais que, geralmente, indicam o tipo de imunodeficiência. Clinicamente, podem-se diferenciar as imunodeficiências primárias das secundárias pela idade de instalação das infecções, agente etiológico, localização, intensidade (gravidade) e frequência das mesmas <sup>6,7</sup>.

As deficiências de imunidade celular, que comprometem linfócitos T, apresentam infecções tipicamente no primeiro mês de vida, apesar da proteção dos anticorpos maternos <sup>6</sup>. Nestas imunodeficiências são comuns as infecções recidivantes por fungos, vírus, protozoários, micobactérias e bactérias intracelulares. Como exemplo, vemos quadros recorrentes, graves ou persistentes de candidíase, micoses profundas, toxoplasmose e mononucleose<sup>6</sup>.

As deficiências humorais e de complemento apresentam predisposição principalmente para infecções causadas por bactérias encapsuladas. Em especial no acometimento humoral, essas infecções ocorrem sobretudo na árvore respiratória e na pele<sup>6,7</sup>.

Em se tratando de OMR, além da possibilidade da imunodeficiência primária com deficiência de IgA, IgG<sub>2</sub>, IgG<sub>3</sub> e IgG<sub>4</sub>, deve-se também levar em consideração não só as alterações humorais, mas também a história familiar de otites que, se presentes, podem apresentar nível mais elevado do antígeno leucocitário HLA-A2 do que em grupos controle<sup>7</sup>.

Com base nas características clínicas dos quadros apresentados, o Centro Diagnóstico para Imunodeficiências Primárias Fundação Jeffrey Modell compilou dez sinais de alerta para o diagnóstico das PIDs, dispostos na **Tabela 1**<sup>6</sup>.

**Tabela 1.** 10 Sinais de alerta para imunodeficiência primária

1. Oito ou mais novas infecções do ouvido em 1 ano	6. Abscessos recorrentes e profundos na pele ou órgãos
2. Duas ou mais sinusites graves em 1 ano	7. Úlceras persistentes na boca ou na pele, após um ano de idade
3. Dois ou mais meses com antibióticos com pouca eficácia.	8. Necessidade de antibióticos intravenosos para debelar infecções
4. Duas ou mais pneumonias em 1 ano	9. Duas ou mais infecções profundas
5. Dificuldade na infância para ganhar peso ou crescer normalmente	10. História familiar de imunodeficiência primária

Adaptado do Modelo da The Jeffrey Modell Foundation

O *Brazilian Group for Immunodeficiency* – BRAGID – adaptou o modelo da Jeffrey Foundation como mostrado na **Tabela 2**.<sup>10</sup> Crianças que apresentem dois ou mais destes sinais devem ser investigadas para imunodeficiência primária.<sup>6</sup> Outras condições devem ser consideradas no diagnóstico diferencial da PID:

- rinite alérgica promovendo rinosinusites;
- fibrose cística associada a déficit de desenvolvimento, pneumonias e doenças sinusais;
- asma, causando tosse crônica e aumentando a susceptibilidade para infecções respiratórias;
- corpos estranhos aspirados;
- dermatite atópica, alterando a barreira dérmica;
- se apenas um sítio está envolvido nas infecções recidivantes, avaliar alterações anatômicas;
- e, finalmente, excluir causas comuns de imunodeficiência adquirida ou secundária, como má nutrição, uso de agentes imunossupressores, doenças gastroenterológicas, hematológicas, perdas proteicas, neoplasias, AIDS, entre outras.

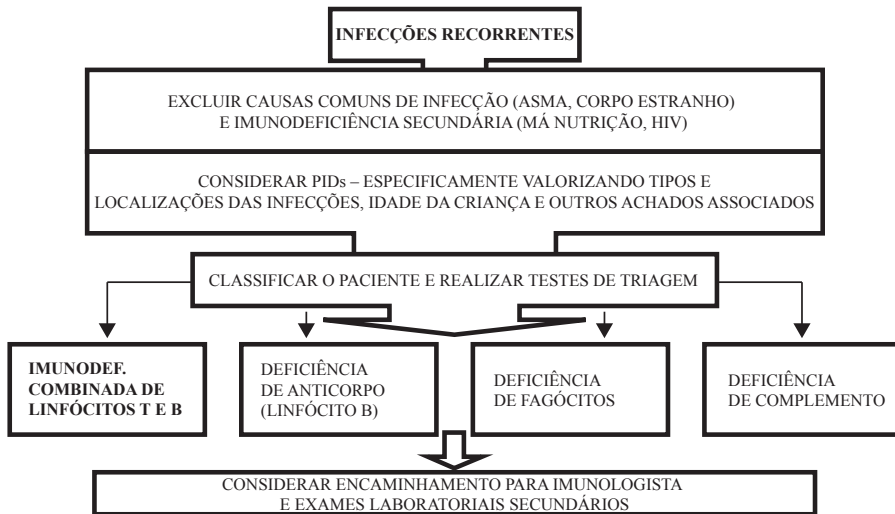
**Tabela 2.** Os 10 sinais de alerta para imunodeficiência primária na criança adaptados para o nosso meio:

1. Duas ou mais pneumonias no último ano
2. Quatro ou mais otites no último ano
3. Estomatites de repetição ou monilíase por mais de dois meses
4. Abscessos de repetição ou ectima
5. Um episódio de infecção sistêmica grave (meningite, osteoartrite, septicemia)
6. Infecções intestinais de repetição / diarreia crônica
7. Asma grave, doença do colágeno ou doença auto-imune
8. Efeito adverso ao BCG e/ou infecção por micobactéria
9. Fenótipo clínico sugestivo de síndrome associada à imunodeficiência
10. História familiar de imunodeficiência

### Como investigar PID (Figuras 1 e 2)

Quanto à investigação, para o médico não especialista em imunologia, é essencial a realização de exame de sangue com leucograma, eritrossedimentação e dosagem da proteína C reativa. O leucograma fornece dados importantes para o diagnóstico de leucopenias congênicas ou adquiridas, de infecções bacterianas em geral e para as deficiências celulares. A eritrossedimentação e a dosagem da proteína C reativa são fundamentais na avaliação da resposta inflamatória e, principalmente, da resposta ao tratamento instituído. Também é preconizada a dosagem sérica das imunoglobulinas (IgG, IgM, IgA e IgE), que é capaz de detectar cerca de 50% das PIDs. Os valores destas imunoglobulinas variam de acordo com a idade e com a consequente maturação dos linfócitos B. Portanto, é imperativo o uso de tabela de valores adequados a cada faixa etária. Além disso, deve-se lembrar de que pacientes portadores de síndromes de deficiência de anticorpos podem apresentar níveis séricos normais de imunoglobulinas, porém, incompetência na produção de um subtipo específico de anticorpos, como para bactérias encapsuladas, cursando com infecções recorrentes como pneumonias, otites, sinusites, meningites, celulites e sepsis.<sup>6,7</sup>

**Figura 1** Algoritmo para investigação das imunodeficiências primárias<sup>6</sup>



Adapted from Hauk P.J., Johnston, Jr R.B., Liu A.H. Immunodeficiency. In: Hay W.W.; Levin M. J.; Sondheimer J. M.; Deterding R. R. CURRENT – Pediatria (Lange) – Diagnóstico e Tratamento – 20a Edição – Macgraw Hill, 2012. p. 920- 41.

Para auxiliar na investigação e diagnóstico das suspeitas de imunodeficiências quando ocorre a OMR, a **Tabela 3** mostra um sumário básico com informações sobre as alterações mais comuns relacionadas com esta doença.

Após a triagem inicial, ao verificarmos uma condição de PID, compatível com o acompanhamento ambulatorial pelo médico otorrinolaringologista ou pediatra, ou mesmo, clínico, os tratamentos propostos serão definidos de acordo com a literatura vigente (antimicrobianos e microorganismos envolvidos),

**Figura 2.** Passos necessários para investigação laboratorial de PIDs Adaptado de Hauk P.J., Johnston, Jr R.B., Liu A.H. Immunodeficiency. In: Hay W.W.; Levin M. J.; Sondheimer J. M.; Deterding R. R. CURRENT – Pediatria (Lange) – Diagnóstico e Tratamento – 20ª Edição – McGraw Hill, 2012. p. 920- 41.

# 4 Estágios de Testes para Imunodeficiência primária

- 1**
  - História e exame físico, peso e altura
  - Hemograma
  - Dosagem de imunoglobulinas séricas IgG, IgM, IgA (relacionadas com a idade)
- 2**
  - Respostas a anticorpos específicos (tétano, difteria)
  - Respostas à vacina pneumocócica (pré e pós) após 3 anos de idade
  - Análise das subclasses de IgG
- 3**
  - Testes cutâneos para Candida e Tétano
  - Marcadores de superfície de linfócitos CD3/CD4/CD8/CD19/CD16/CD56
  - Estudos de respostas proliferativas de neutrófilos (usando mitógenos e estimulação antigênica)
  - Avaliação por *burst* (explosão) oxidativo de neutrófilos
- 4**
  - Triagem para complemento CH50, C3, C4
  - Medidas enzimáticas (adenosina diaminase, purina nucleosídeo fosforilase)
  - Estudos dos fagócitos (glicoproteínas de superfície, mobilidade, fagocitose)
  - Estudos de toxicidade NK
  - Mais estudos de complemento AH50
  - Neoantígenos para testar produção de anticorpos
  - Outra superfície / moléculas citoplasmáticas
  - Estudos de receptores de citocinas
  - Estudos genéticos /Familiares

sabendo-se, de antemão, que o paciente deverá receber dose adequada, por tempo suficiente para a cura do processo infeccioso e ser acompanhado rigorosamente em sua evolução para evitar-se quaisquer possíveis complicações. A participação do médico imunologista no processo diagnóstico/prognóstico/tratamento é imperativa.

Finalmente, o médico responsável deverá orientar a família quanto às condições especiais do pequeno paciente, além de tranquilizá-la, já que grande parte dos mesmos ficará clinicamente bem com o crescimento.

**Tabela 3.** Deficiência de Anticorpos – Doenças que podem cursar com a OMR

Doença	Ig Sérica	Células B Circulantes	Mutação genética	Modo da Herança	Aspectos clínicos
Imunodeficiência comum variável	Baixos níveis de IgG e usualmente de IgA e IgM	Normal ou diminuídas	Variável, mutação no gene, TAC1 (AD). Outros defeitos envolvidos, muitos desconhecidos.	Variável	Infecções bacterianas recorrentes
Deficiência de subclasses de IgG	Níveis baixos de 1 ou mais isotipo de IgG	Normal ou imaturas	Defeitos de diferenciação de isotipos	Desconhecida	Nem sempre sintomáticas
Deficiência de IgA	Níveis baixos de IgA <sub>1</sub> e IgA <sub>2</sub>	Células IgA-positivas normais ou baixas	Falha na diferenciação de cél. B em cél. IgA-positivas	Variável	Doenças auto-ímines ou alérgicas, alguns têm infecções
Deficiência de anticorpos específicos	Normal	Normal	Desconhecido	Desconhecida	Incapacidade de formar anticorpos para antígenos específicos
Hipogamaglobulinemia transitória da infância	Níveis baixos de IgG e IgA, mas IgM normal	Normal	Defeito da diferenciação. Maturação retardada da função das células Helper	Desconhecida	Assintomático, infecções respiratórias ou otites médias

Adaptado do Hauk P.J., Johnston, Jr R.B., Liu A.H. Immunodeficiency. In: Hay W.W.; Levin M. J.; Sondheimer J. M.; Deterding R. R. CURRENT – Pediatria (Lange) – Diagnóstico e Tratamento – 20ª Edição – McGraw Hill, 2012. p. 920- 41.

## Agradecimento

*Agradecemos a participação da Dra. Anete Grumach, Livre-Docente da Faculdade de Medicina do ABC pela exaustiva revisão e sugestões feitas neste capítulo.*

## Referências bibliográficas

1. Sih T. Otites Médias Aguda e Recorrente. In: Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Tratado de Oto Rino Laringologia e Cirurgia Cervicofacial. – 2.ed. - São Paulo: Roca, 2011. V.2. p. 70-83.
2. Baisch EQ, Tomita S, Lima MAMT, Baisch MB. Importância da Imunoglobulina G Subclasse 2 e de Anticorpos Específicos na Otite Média Aguda Recorrente na Infância: Uma Revisão Sistemática. Int. Arch. Otorhinolaryngol. 2007;11(3):317-323.
3. Consenso sobre Otites Médias. Revista Brasileira de Otorrinolaringologia, 2002; 68(3 supl. 2):1-16.
4. Howie, VM, Ploussard, JH, Sloyer, J. The “otitis prone” condition. Am J Dis Child, 1975; 129(6):676-78.
5. Stenström C, Ingvarsson L. Otitis-prone children and controls: a study of possible predisposing factors. Acta Otolaryngol (Stockh), 1997; 117(1):87-93.
6. Hauk P.J., Johnston, Jr R.B., Liu A.H. Immunodeficiency. In: Hay W.W.; Levin M. J.; Sondheimer J. M.; Deterding R. R. CURRENT – Pediatria (Lange) – Diagnóstico e Tratamento – 20ª Edição – McGraw Hill, 2012. p. 920- 41.
7. Tonelli E. Infecção Recorrente em Pediatria. In: Penna F. J. Tópicos em Pediatria. Guanabara Koogan (Grupo GEN) – p. 13 – 43.
8. Notarangelo et al, J Allergy Clin Immunol 2006; 117:883-96
9. Bonilla FA *et al*, Annals Allergy, 2005; 94:S1-S63
10. www.bragid.org.br
11. www.abri.com.br
12. www.info4pi.org
13. imunopediatria.org.br (Deficiência de Complemento)