

# *Spray Nasal com Estreptococo Alfa-Hemolítico como Profilaxia a Longo Prazo contra a Otite Média Recorrente*

---

*Krister Tano*

## **Introdução**

Crianças com otite média aguda recorrente (OMAR) constituem um grande problema de saúde. Assumindo que em meu país (Suécia) a incidência de otite média aguda (OMA) seja a mesma da Finlândia, episódios de OMA devem ser responsáveis por, aproximadamente um milhão de visitas aos médicos por ano (Suécia, nove milhões de habitantes). Ao redor de 5% das crianças são “otitis prone”, ou seja, crianças com tendência a ter vários episódios de otite e, ao redor de seis episódios de OMA durante um ano. Muitas estratégias para a prevenção das OMAs têm sido testadas, sendo o tratamento profilático mais comum, nos dias de hoje, a colocação de tubos de ventilação. Seis meses de seguimento ou *follow-up*, demonstram que a inserção de tubos é eficaz. Entretanto, a colocação de tubos tem suas desvantagens. Existem os riscos decorrentes da anestesia, cicatrização da membrana timpânica, mais as visitas seqüenciais ao médico, para controle dos tubos. Em alguns países, crianças com OMAR recebem profilaxia a longo prazo com antibióticos, sendo um fator de risco importante para o desenvolvimento de resistência aos antimicrobianos comumente utilizados.

Este é um problema global, aumentando a cada dia, por isto a procura de novas estratégias de tratamento na prevenção da OMAR.

A interferência bacteriana, no trato respiratório superior, tem sido amplamente estudada. Nestes trabalhos, há evidências que a flora bacteriana normal, em especial o estreptococo alfa-hemolítico ou alpha-haemolytic streptococci (AHS), poderia promover um sistema de defesa não específica contra infecções das vias aéreas superiores, tais como tonsilite e otite média. É bem conhecido o caso do iogurte que, contendo lactobacilos especiais, pode auxiliar no tratamento da diarreia, causada por bactérias patogênicas. Também já foi demonstrado que, na diminuição da recorrência de tonsilites, um “spray” oral contendo AHS, apresenta um bom efeito inibidor *in vitro*, no estreptococo beta-hemolítico (*Streptococcus pyogenes* do Grupo A – GAS). Sprunt et al mostraram que é possível restaurar a flora normal da garganta em crianças que receberam altas doses de antibióticos, instilando AHS através das narinas. Estes estudos demonstraram que este método de interferência bacteriana é seguro e poderia, com sucesso, ser empregado *in vivo*.

O objetivo do presente estudo foi investigar se um “spray” nasal contendo AHS, com boa atividade inibitória *in vitro* para os três patógenos mais habituais da otite

média (pneumococo, *H. influenzae* e *M. catarrhalis*), poderia ser uma profilaxia eficaz para crianças com OMAR e, portanto, uma alternativa tanto para o tratamento desta afecção com tubos de ventilação, quanto para antibióticos, sendo usados amplamente, a longo prazo.

### **Material e métodos**

Os pacientes foram selecionados entre crianças com história de OMAR, que foram referidas ao especialista, no Departamento de ORL em Boden e Umea (Suécia). As crianças incluídas no estudo tinham  $\leq 3$  anos de idade, com história de pelo menos três episódios de OMA, durante os últimos seis meses, ou seis episódios de OMA, no último ano. Foram incluídos um total de 43 pacientes de ambos os sexos, randomizados, para um grupo que recebeu o tratamento ativamente e para um grupo que recebeu placebo. A idade média foi de 21 meses, para ambos os grupos. O estudo teve início em 1998 e terminou em 2000. Todos os pacientes foram tratados e avaliados pelo mesmo especialista otorrinolaringologista (Krister Tano). Somente pacientes com orelhas médias aeradas (pneumotoscopia normal) foram incluídos no estudo.

Pacientes com otite média com efusão (OME), também conhecida como otite média serosa ou secretora, em uma ou ambas orelhas, foram excluídos do estudo. A randomização foi realizada por um técnico sem acesso a informações sobre os pacientes incluídos no estudo, ou ao médico envolvido no mesmo.

### **Terapêutica incluída no estudo**

Foi utilizada uma suspensão de 10% de leite magro (desnatado) e 0,9% NaCl com cinco cepas selecionadas de AHS (contendo mais de  $10^7$ CFU/ml) mantidas congeladas. Estas cepas de AHS foram escolhidas com base na boa atividade inibitória *in vitro*, no grupo dos três patógenos mais comuns na otite média: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* não tipável e *M. catarrhalis*. O AHS foi selecionado devido a sua excelente capacidade de adesão às células epiteliais da adenóide, quando testado *in vitro*.

Usar o “spray” uma vez ao dia deveria ser suficiente para assegurar que o AHS permanecesse na nasofaringe, durante o intervalo de tempo do tratamento. As cinco cepas de AHS incluíram duas cepas de *S. sanguis*, duas de *S. mitis* e uma de *S. oralis*, em proporções iguais.

O leite magro (desnatado) com 0,9% NaCl foi utilizado como placebo no grupo controle, e também mantido congelado. Os pacientes foram tratados com uma borrifada (50  $\mu$ l) em cada narina, uma vez ao dia, por quatro meses. Aos pais foram dados 8 vidros da suspensão congelada, por ocasião da primeira visita, e o paciente iniciou o tratamento neste mesmo dia.

Os pacientes visitaram o investigador (Krister Tano) a cada dois meses, durante 6 meses e foram examinados com o otomicroscópio, em todas as visitas. Foi feito um “swab” da nasofaringe na primeira visita - visita 1 (dia 0), na segunda visita - visita 2 (2 meses), na terceira visita - visita 3 (4 meses) e na visita 4 (6 meses).

Os pacientes receberam instruções para visitarem seu médico regular e habitual, a cada suspeita de um episódio agudo de otite média, e aos pais foi solicitado uma cópia dos dados médicos de cada um destes acontecimentos (para serem enviados ao nosso Departamento de ORL). Cada episódio de OMA diagnosticado (otalgia,

abaulamento e sinais de inflamação da membrana timpânica, com mobilidade reduzida) foi tratado com antibiótico. Entretanto, os pacientes ainda continuaram com o “spray” nasal.

Se os pacientes não apresentaram episódios de OMA durante o período de tratamento, o caso foi avaliado como sucesso. Se os pacientes apresentaram OME nas visitas de *follow up*, isto foi também registrado, mas o tratamento também foi avaliado como sucesso se estes pacientes não apresentaram um novo episódio de OMA.

### **Resultados**

Terminamos o estudo com 16 crianças do grupo ativo que recebeu o “spray” nasal com o AHS e com 20 crianças no grupo que recebeu placebo, pois somente estas completaram o período integral do tratamento. Em decorrência da OMA, sete crianças do grupo ativo (44%) e oito no grupo placebo (40%) foram avaliadas como falha, durante o período do estudo. Portanto, não houve diferença entre os grupos, com relação ao desempenho primário do tratamento. Cinco crianças, quatro do grupo ativo e uma do grupo placebo, apresentaram mais de um episódio de OMA. No grupo ativo, seis crianças tiveram OME em pelo menos uma orelha, em pelo menos uma das três visitas de *follow-up*. No grupo placebo este número foi de 10. A diferença não alcançou significância estatística. Não houve diferença em termos de episódios de OMA se a criança freqüentou ou não creche. Embora os números sejam muito pequenos para cálculos estatísticos, houve sim, uma tendência nas crianças do grupo AHS, que apresentaram seus episódios de OMA e OME no começo do tratamento, para uma diminuição da freqüência dos mesmos, a medida que ia chegando ao final do tratamento, enquanto o grupo placebo mostrou uma tendência oposta.

Não houve alterações significativas nos patógenos da orelha média, na nasofaringe, em ambos os grupos.

O patógeno predominante, o *S. pneumoniae*, foi identificado em 50% dos pacientes na inclusão do estudo, enquanto que 16% não apresentaram patógenos da orelha média em suas amostras da nasofaringe.

Os efeitos colaterais mais comuns, relatados foram a tosse ( $n = 3$ ) e a rinite ( $n = 3$ ). Treze dos 43 pacientes incluídos no estudo, seis no grupo placebo, receberam tubo de ventilação, seja durante o estudo, seja durante o período de *follow-up* entre 8-20 meses. Os outros 30 pacientes permaneceram sem tubos, mesmo após o término do estudo.

### **Discussão**

No presente trabalho, crianças com OMAR utilizaram o “spray” nasal contendo AHS, uma vez ao dia, durante quatro meses. Não houve diferença significativa nos episódios recorrentes de OMA entre o grupo que usou o “spray” de AHS e o grupo que utilizou placebo. Tampouco houve diferença significativa na flora da nasofaringe, para os patógenos da orelha média, entre os dois grupos. Episódios de OME foram observados nos dois grupos em aproximadamente 50% das crianças. Houve, sim, uma diminuição total de episódios de OMA em todo o grupo de crianças que recebeu o “spray” de AHS (100 episódios de OMA nos

meses que antecederam o estudo, para 20 episódios durante os seis meses subsequentes). No final do estudo, somente 13 das 43 crianças necessitaram de tubos de ventilação. Isto pode ser decorrente da história natural da doença OMAR. Embora não houvesse uma diferença significativa, existem três fatores no presente estudo, que sugerem um efeito positivo no grupo estudado (que recebeu o spray de AHS) no final do período de tratamento: a) somente uma falha ocorreu neste grupo entre os pacientes que iniciaram o tratamento durante o verão; b) uma diminuição da quantidade de *H. influenzae* no grupo estudado; c) no grupo que recebeu placebo, houve uma tendência ao aumento do número de episódios de OMA, após o término do tratamento, o que estaria indicando um efeito positivo no uso do “spray” nasal diário, caso tivéssemos a oportunidade de continuar o estudo, por um período de tempo mais prolongado. Provavelmente um estudo realizado com um maior número de crianças, teria revelado uma diferença estatística significativa entre os dois grupos estudados. Por outro lado, a terapêutica utilizada indica ser o “spray” de AHS uma alternativa verdadeira para o uso da profilaxia com antibióticos, ou a colocação de tubos de ventilação, mesmo neste grupo de 40 crianças.

O presente estudo indica ser difícil influenciar a flora normal da nasofaringe, embora os resultados pudessem sugerir um efeito positivo no grupo que recebeu o AHS ao final do período de tratamento. A flora bacteriana normal deve ter importância significativa na proteção contra infecções do trato respiratório superior. Várias hipóteses são possíveis para explicar porque o estudo presente com AHS falhou no sentido de demonstrar proteção quanto à OMA, quando comparado com placebo. Uma razão para a falha, poderia ser a baixa dosagem de bactérias usadas no “spray”. Sprunt et al. descobriram que era necessário haver uma certa quantidade injetada de AHS na nasofaringe, para obter uma mudança na flora. A pesquisadora achou que pelo menos  $10^6$  CFU/ml deveria ser dado às crianças para obter uma alteração mais estável da flora normal. Embora testes em crianças saudáveis mostrem que a presença de bactérias instiladas, pelo menos 12 horas após a colocação do “spray”, não indica necessariamente uma alteração mais permanente na flora da nasofaringe.

Uma outra possibilidade é que as crianças no presente estudo não receberam terapêutica antibiótica antes do início do tratamento com o spray nasal. Pode ser necessário erradicar a flora pré-existente, antes de usar o “spray”, portanto as cepas de AHS teriam, assim, uma chance melhor de aderir ao epitélio da nasofaringe. Para ser obtida uma colonização mais permanente com o “spray” nasal, uma alternativa seria selecionar cepas de AHS com aderência superior, usando um mecanismo de adesão mais competitivo.

Antes que novos estudos clínicos sejam conduzidos, com o intuito de usar a flora normal como profilaxia para a OMAR, é importante avaliar *in vivo* as possibilidades de alterar a flora normal, de uma maneira mais permanente. Serão necessários estudos *in vitro* e clínicos, para elucidar se, um “spray” nasal contendo AHS com boa atividade inibitória nos patógenos da orelha média, possa ter sua eficácia comprovada na profilaxia contra a OMAR.

**Leitura recomendada**

1. Niemelä M, Uhari M, Möttönen M, Pokka T. Costs arising from otitis media. *Acta Paediatr.* 88 (1999) 553-556.
2. Fujimori I, Hisamatsu P, Kikushima K, Goto R, Murakami Y, Yamada T. The nasopharyngeal bacterial flora in children with otitis media with effusion. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 253 (1996) 260-263.
3. Brook I, Gober A. In vitro bacterial interference in the nasopharynx of otitis media prone and non-otitis media prone children, *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 126 (2000) 1011-1013.
4. Tano K, Grahn-Håkansson E, Holm SE, Hellström S. Inhibition of OM pathogens by alpha-hemolytic streptococci from healthy children, children with SOM and children with rAOM. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 56 (2000) 185-190.
5. Sprunt K, Leidy G, Redman W. Abnormal colonization of neonates in an ICU: conversion to normal colonization by pharyngeal implantation of alpha hemolytic *Streptococcus* strain 215. *Pediatr. Res.* 14 (1980) 308-313.
6. Tano K. A nasal spray with alpha-haemolytic streptococci as long term prophylaxis against recurrent otitis media. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 62 (2002) 17-23.