

A Carga de Otite Média e o Papel das Intervenções: uma Perspectiva do Norte da Austrália

Peter Morris e Amanda J. Leach

Introdução

As infecções do trato respiratório superior (incluindo a otite média) representam as doenças mais comuns em crianças¹. O termo ‘otite média’ (OM) cobre um amplo espectro de doenças. Normalmente o termo é utilizado para descrever doenças que apresentam sintomas predominantemente na orelha média, entre as quais: Otite Média com Efusão (OME), Otite Média Aguda sem Perfuração (OMAsP, Otite Média Aguda com Perfuração (OMAcP), e Otite Média Crônica Supurativa (OMCS)². As crianças normais apresentam entre 6 - 8 episódios de infecção de vias aéreas superiores (IVAS) por ano³. Praticamente todas as crianças terão pelo menos uma ocorrência de OM na infância. Na média, ocorre um episódio de otite média aguda (OMA) por ano, nos primeiros três anos de vida da criança⁴.

Em países desenvolvidos, a OM é a principal causa para a indicação de antibióticos e cirurgias em crianças pequenas. Nos Estados Unidos, os custos anuais foram estimados em 3 - 5 bilhões de dólares, na década de 1990⁵. Os custos por pessoa são provavelmente mais altos em populações de alto risco.

O que é normal?

A alta frequência de casos de otite média em grande número de crianças pequenas sugere a seguinte pergunta: Quando devemos considerar a OM uma doença? No seu texto de epidemiologia clínica, David Sackett *et al.* discutem os diferentes enfoques para a definição de doença⁶. A classificação de ‘anomalia’ pode ter como base: i) a distribuição na curva de Gauss; ii) o percentil aceitável; iii) a presença de fatores de risco; iv) os sintomas ou sinais não desejáveis do ponto de vista cultural; v) os critérios de diagnóstico aceitáveis; ou, vi) a resposta terapêutica a uma intervenção. No caso da otite média, o uso de uma definição ‘terapêutica’ de anomalia permite identificar as crianças que podem ser beneficiadas por uma identificação rápida e exata.

Os ensaios clínicos controlados, randomizados oferecem a avaliação mais exata do efeito terapêutico de uma intervenção. O principal interesse está nos ensaios que medem o impacto nos resultados relevantes do ponto de vista clínico. No caso da OM, estes resultados incluem: i) a presença de dor ou desconforto; ii) a baixa qualidade de vida; iii) a redução da audição; iv) o atraso no desenvolvimento ou na educação; v) os custos adicionais; e, vi) o aumento no risco de complicações. De todas as condições observadas na OM, a infecção persistente com supuração é a que mais está relacionada com estes resultados.

Nossa experiência local

A região denominada Território Norte da Austrália (TN) cobre uma grande área territorial (equivalente à França, Espanha e Itália juntas), mas conta com baixa densidade populacional. O clima é tropical na região norte e árido na região central. A população do TN é de 220.000 pessoas, entre as quais aproximadamente 25% são aborígenes. Grande parte da população aborígene do TN mora em comunidades rurais, afastadas e em condições socioeconômicas precárias. O nível de desemprego é alto nessas comunidades, os resultados educacionais são baixos, há falta de moradias e a expectativa de vida é curta (para os parâmetros da Austrália). As doenças bacterianas e parasitárias ainda persistem e são comuns.

A Escola Menzies de Pesquisas em Saúde (*The Menzies School of Health Research*) tem realizado estudos sobre a saúde auditiva no TN desde a década de 1980. O programa de pesquisa contribuiu com um grande número de publicações que abordam o curso clínico da OM em populações de alto risco⁷. As principais pesquisas sobre a OM incluem crianças com idade entre seis e 30 meses e foram realizadas entre 2001 e 2003 (ver **Tabela 1**)⁸⁻⁹. O diagnóstico de OM é realizado mediante otoscopia pneumática e timpanometria, e confirmado por revisão das imagens de vídeo-otoscopia. Utilizam-se critérios de diagnóstico consistentes com as diretrizes com base em evidências e desenvolvidas para esta população em particular¹⁰. Neste grupo de idade entre seis e 30 meses, observamos que somente 10% das crianças apresentam ouvido médio aerado. Aproximadamente 20% tem membrana timpânica perfurada e 20% apresentam OMA sem perfuração. O interessante é que a maioria dessas crianças tem tímpanos abaulados assintomáticos.

Tabela 1: Prevalência das diferentes formas de otite média em 1300 crianças, com idade entre 6 e 30 meses, pertencentes a comunidades rurais e afastadas, no Território Norte da Austrália⁹.

	Porcentagem de 1300 crianças entre 6-30 meses [IC 95%]	
Normal	10%	[8, 11]
*OME	42%	[39, 44]
**OMAsP	25%	[23, 28]
***OMAcP	5%	[4, 7]
****OMCS	15%	[13, 17]

*OME: Otite média com efusão, **OMAsP: Otite média aguda sem perfuração, ***OMAcP: Otite média aguda com perfuração, ****OMCS: Otite média crônica secretora IC: intervalo de confiança

As taxas altas de doença grave estão associadas à colonização precoce e intensa da nasofaringe por patógenos respiratórios de origem bacteriana (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, e *Moraxella catarrhalis*)¹¹⁻¹². Assim, nosso atual programa de pesquisa está focalizado no impacto da imunização, intervenções de higiene, antibióticos e abordagem mais eficiente dos casos. Acreditamos que as intervenções que se mostraram eficazes para essa população de alto risco deveriam ser aplicadas, de forma mais ampla, em outros subgrupos de crianças de alto risco.

Estimativas da carga global da otite média

Na Austrália, 5-10% das consultas médicas na infância estão associadas ao diagnóstico primário da OM. Outros países desenvolvidos reportam taxas similares. Para a população em geral, um grande número de estudos tem avaliado a carga da OM em diferentes contextos⁵. Até o presente, esses estudos não foram realizados com a devida consistência. Para uma interpretação adequada, é necessário considerar se os pesquisadores estão coletando dados de prevalência ou de incidência, o tipo ou tipos de OM avaliados, a idade do grupo de amostra, e o método de diagnóstico. Observando os itens anteriores, as taxas de OMA documentadas em estudos de incidência variam entre 0,1 - 2 episódios por criança, por ano.

Nos casos mais graves, a Organização Mundial de Saúde (OMS) estima a ocorrência de 51.000 óbitos de crianças com idade inferior a cinco anos atribuídos a complicações resultantes da OMA (~0,5%), e um número entre 65 e 330 milhões de pessoas que apresentam OMCS (~1-5%)¹³. As estimativas demonstram variação geográfica significativa, e comprovou-se que as taxas de doença grave são particularmente altas entre as populações indígenas⁴.

Recentemente, Hasantha Gunasekera completou uma revisão sistemática de mais de 100 estudos de prevalência e incidência de OM, como parte da sua tese de doutorado¹⁴. Embora exista um grande número de estudos provenientes da Europa, algumas regiões (como, por exemplo, a América do Sul) têm apresentado poucos estudos sobre o assunto. Há também uma falta significativa de consistência em todas as regiões onde foram realizados os estudos (Américas, Europa, Ásia, Oriente Médio, África e Pacífico Ocidental). Inclusive em países desenvolvidos, a prevalência de OME varia entre menos de 5% a quase 50%. Praticamente todos os estudos que documentam taxas altas de perfuração timpânica ou OMCS têm sido realizados com populações indígenas, em diferentes partes do mundo (Austrália, Nova Zelândia, América do Norte e Europa do Norte). Os motivos que levam a níveis tão altos de doença grave ainda não foram suficientemente esclarecidos.

Compreender o espectro da doença

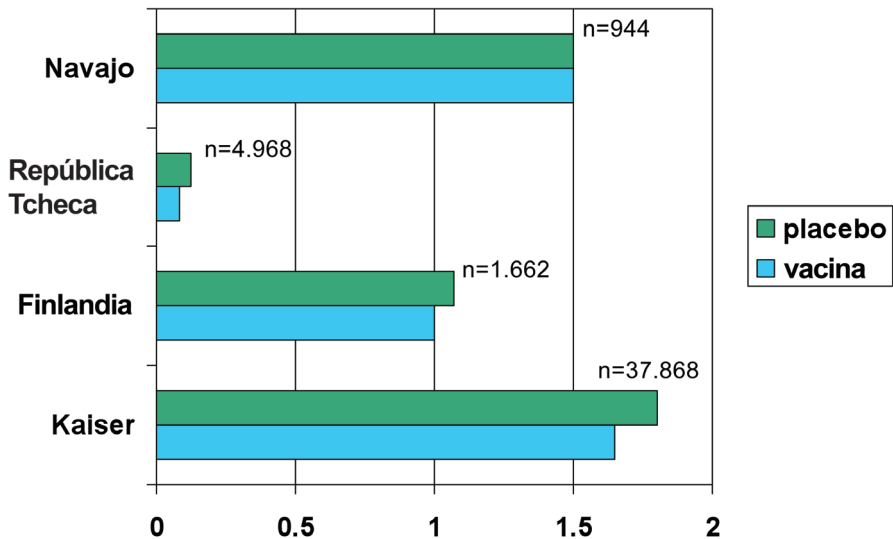
Nossa experiência de trabalho com crianças na cidade de Darwin (com baixo risco de OMCS) e em comunidades remotas de aborígenes (com alto risco de OMCS) tem auxiliado na compreensão do amplo espectro da doença associada com a OM. Atualmente, consideramos 'normais' aquelas crianças que apresentam aeração constante da orelha média. Em países desenvolvidos, aproximadamente 5% das crianças sofrem episódios frequentes de OMA (OMA recorrente > 3 episódios de AOM nos últimos seis meses), OME crônica, ou OME crônica com episódios de AOM. Nós consideramos que essas crianças não são normais e apresentam níveis significativos de doença na orelha média. Por último, há um grupo de crianças que apresentam OMA crônica (membrana timpânica abaulada persistente) ou OMCS. Estas crianças possuem OM grave e, desafortunadamente, muitas crianças aborígenes australianas formam parte deste último grupo.

Intervenções para melhorar os resultados

Recentemente, realizamos uma revisão da literatura que descreve os estudos sobre as intervenções para prevenir e tratar as diferentes formas de OM². Com o propósito de minimizar o viés, nossa revisão limitou-se a ensaios controlados e randomizados (RCT-*randomized controlled trials*) e revisões sistemáticas desses ensaios. Sabemos que os resultados adversos associados à OM em países desenvolvidos diminuíram significativamente nos últimos 50 a 100 anos, entretanto, este fato não está refletido nos ensaios clínicos. Um grande número de estudos avaliou as intervenções mais comuns, e não foi possível identificar qualquer efeito benéfico sobre os resultados relevantes do ponto de vista clínico. Até as intervenções que provaram ser eficazes em ensaios clínicos, normalmente apresentam benefícios limitados.

Para a prevenção da OM, foram identificados RCT com a vacina pneumocócica e com a vacina contra a influenza (ver **Figuras 1 e 2**). A imunização de lactentes para a prevenção da OM é uma intervenção interessante pelos seguintes motivos: i) a OM tem alta prevalência; ii) a OM é difícil de diagnosticar; e iii) a adesão aos programas de vacinação costuma ser boa. Até a presente data, somente as vacinas pneumocócicas e contra a influenza foram testadas em ensaios rigorosos. Vários grupos de pesquisadores no mundo todo trabalham atualmente com vacinas específicas contra a OM, mas nenhum desses estudos encontra-se na fase de avaliação clínica em larga escala.

Figura 1: O impacto da vacina pneumocócica conjugada sobre as taxas de OMA por criança, por ano, em ensaios controlados randomizados¹⁵⁻¹⁸.

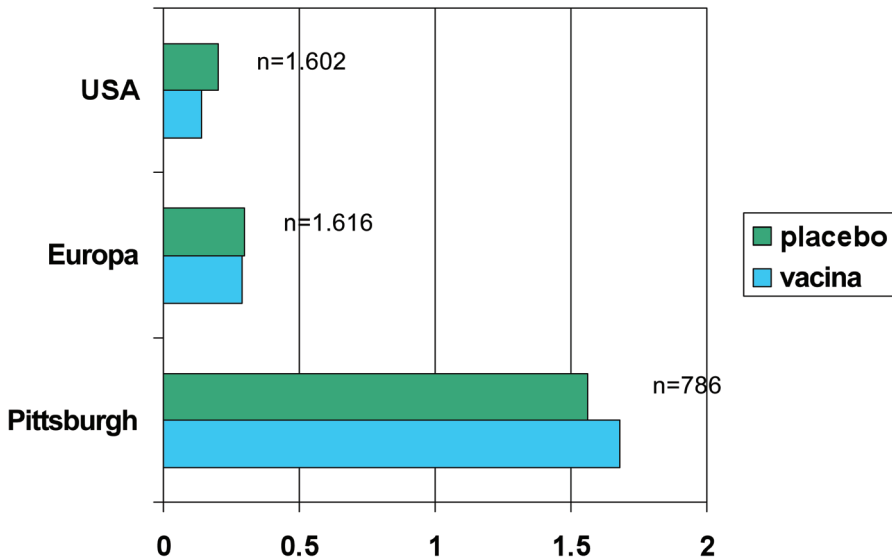


Episódios por criança / ano.

A **Figura 1** reforça alguns dos principais aprendizados resultantes dos ensaios clínicos sobre a OM. Quatro estudos bem desenhados e conduzidos apresentaram taxas de OMA muito diferentes, tanto no grupo das intervenções quanto no grupo controle. O estudo que apresentou o maior benefício (em relação à redução de risco relativo) também indicou as menores taxas de OMA. Em geral, a vacina pneumocócica conjugada é eficaz na prevenção da OMA, embora os benefícios sejam limitados.

O impacto da vacina contra a influenza sobre as taxas de AOM não é tão claro. Enquanto alguns estudos indicam um efeito benéfico limitado no período imediatamente após a imunização¹⁹, outros ensaios não apresentaram nenhuma diferença²⁰⁻²¹. Mais uma vez, apareceram diferenças significativas nas taxas de OMA descritas nos ensaios (ver **Figura 2**).

Figura 2: O impacto da vacina contra a influenza sobre as taxas de otite média aguda por criança ano, em ensaios controlados e randomizados¹⁹⁻²¹.



Episódios por criança / ano.

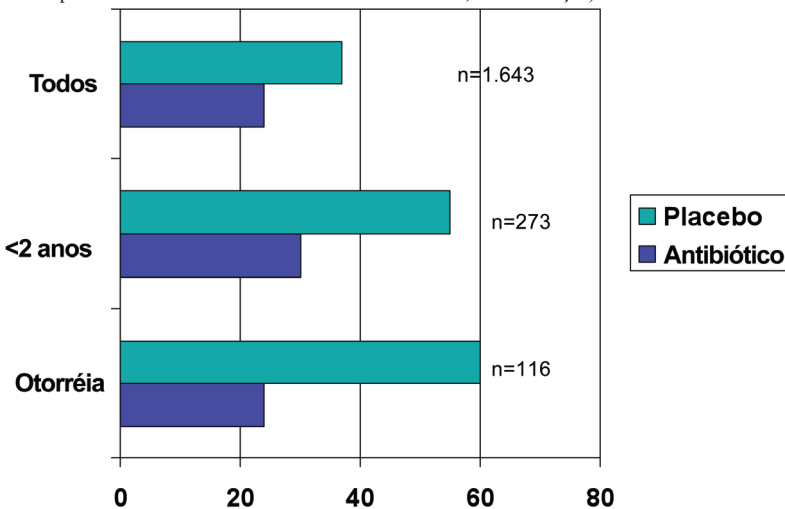
Para a prevenção de outros episódios de OMA em crianças suscetíveis à otite (geralmente aquelas com histórico de OMA recorrente), foram identificados ensaios com antibióticos profiláticos, adenoidectomia e tubos de ventilação². Embora haja fortes evidências no sentido de que os antibióticos profiláticos reduzem os episódios de OMA em 50% (passando de aproximadamente três episódios por ano para 1,5), essa intervenção está associada às preocupações sobre a resistência aos antibióticos. Entre as intervenções cirúrgicas, a inserção de tubos de timpanostomia ou de ventilação foi relacionada a um efeito similar (em um grupo pequeno de ensaios), e a adenoidectomia não foi eficaz.

Para o tratamento de episódios usuais de OM aguda ou crônica, identificamos RCT sobre descongestionantes e anti-histamínicos, antibióticos, tubos de

ventilação, adenoidectomia, auto-insuflação, combinações de antibióticos e corticóides, miringotomia e analgésicos. Os descongestionantes e os anti-histamínicos não tiveram sua eficácia comprovada nos RCT (para a OMA ou para a OME), e a miringotomia apresentou efeito deletério. Entre as intervenções clínicas, os analgésicos e antibióticos representam tratamentos eficazes para a OMA, quando acompanhada de dor ou febre. Mais uma vez, os efeitos benéficos dos antibióticos foram limitados. Aproximadamente 10 - 15 crianças precisaram receber o tratamento para prevenir em apenas uma delas a dor ou a febre persistentes por até sete dias. Uma meta-análise de dados individuais de pacientes identificou importantes subgrupos que provavelmente apresentem benefícios muito mais significativos do tratamento com antibióticos²². Este fato está ilustrado na **Figura 3**, em outra metanálise. Embora apenas um pequeno número de pacientes tenha sido randomizado, as crianças com otorréia provavelmente receberiam os maiores benefícios (número necessário para o tratamento, NNT = 3). Da mesma forma, crianças com idade inferior a dois anos, que apresentam OMA bilateral também se beneficiam em níveis muito acima da média (NNT = 4).

A inserção de tubos de timpanostomia reduz a perda auditiva em crianças com OME. Os ensaios não têm indicado melhoras na fala e na linguagem, e também não foi demonstrado que os benefícios para a audição persistam a longo prazo. A adenoidectomia pode reduzir a OME persistente, mas esse fato ainda não está totalmente esclarecido. Há evidências em alguns ensaios sobre os benefícios em curto prazo (duas semanas), tanto da auto-insuflação, quanto dos corticóides (com antibióticos) no tratamento da OME persistente. Entretanto, os benefícios em longo prazo ainda não foram demonstrados.

Figura 3: O impacto dos antibióticos sobre a proporção de crianças com dor e/ou febre persistentes, por até sete dias, em subgrupos de crianças com otite média aguda (dados obtidos da meta-análise de dados individuais de pacientes de ensaios controlados randomizados, com crianças)²³.



Os antibióticos tópicos mostraram eficácia no tratamento da CSOM²⁴⁻²⁵. As evidências apontam principalmente para o uso de gotas de quinolona (como, por

exemplo, ciprofloxacino), que não apresentam risco conhecido de ototoxicidade. A limpeza do ouvido sem as gotas de antibiótico não demonstrou eficácia.

Para o futuro, será necessário considerar novos RCT sobre as intervenções já conhecidas, direcionados a subgrupos específicos de crianças, RCT sobre novas intervenções, e RCT sobre combinações de terapias. As revisões Cochrane sistemáticas e metanálises de dados individuais de pacientes serão utilizadas com maior frequência na avaliação dos efeitos das intervenções. Esse tipo de estudos já exerce impacto significativo sobre as diretrizes clínicas. Assim que surgirem mais dados, será possível acordar sobre quais crianças com OM devem ser consideradas ‘anormais’, e quais as intervenções mais adequadas para seu tratamento. Assim, os pesquisadores que estudam a OM e desenham os ensaios sobre intervenções deveriam avaliar de que forma suas pesquisas podem contribuir com a informação já existente. Sempre que possível, os dados dos RCT devem ser apresentados em um formato que permita sua inclusão na revisão sistemática atualizada.

Conclusão

A otite média está relacionada com uma grande carga de doença ao redor do mundo. Entretanto, os estudos sobre a prevalência e incidência da doença apresentam grande heterogeneidade entre si. A otite média também é uma doença muito complexa, que se apresenta em muitas formas, e que pode afetar diversos resultados. Nossa compreensão sobre a fisiopatologia da otite média deveria poder ser aplicada globalmente. Até a presente data, os benefícios das diferentes intervenções têm sido limitados. Para abordar este fato é necessário enfoque maior nos resultados relevantes do ponto de vista clínico. Assim, todos poderão beneficiar-se dos esforços para a prevenção da OM na população em geral, e também de tratamentos mais eficientes, com foco nas crianças que apresentam as formas mais graves da doença.

Agradecimento

Gostaríamos de agradecer a todas as famílias e crianças que participaram em nossos estudos de pesquisa, e também a todos os colegas do Programa de Pesquisa em Otite Média da Escola Menzies de Pesquisas em Saúde. Somos especialmente gratos a todas as pessoas das comunidades de aborígenes que apoiaram diversos estudos nos últimos 25 anos. O presente artigo está baseado em uma palestra apresentada no Simpósio Internacional sobre Pneumococos e Doenças Pneumocócicas, em Tel Aviv, em 2010. O podcast pode ser acessado no seguinte endereço eletrônico: <http://www.multiwebcast.com/isppd/2010/7th/>.

Referências bibliográficas

1. Monto AS. Epidemiology of viral respiratory infections. Am J Med 2002 Apr 22;112 Suppl 6A:4S-12S.
2. Morris PS, Leach AJ. Acute and chronic otitis media. Pediatr Clin North Am 2009 Dec;56(6):1383-99.
3. Heikkinen T, Jarvinen A. The common cold. Lancet 2003 Jan 4;361(9351):51-9.

4. Bluestone CD. Epidemiology and pathogenesis of chronic suppurative otitis media: implications for prevention and treatment. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1998 Jan;42(3):207-23.
5. Rovers MM, Schilder AG, Zielhuis GA, Rosenfeld RM. Otitis media. *Lancet* 2004 Feb 7;363(9407):465-73.
6. Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH, Tugwell P. *Clinical Epidemiology; A Basic Science for Clinical Medicine*. Boston: Little Brown; 1991.
7. Morris PS, Richmond P, Lehmann D, Leach AJ, Gunasekera H, Coates HL. New horizons: otitis media research in Australia. *Med J Aust* 2009 Nov 2;191(9 Suppl):S73-S77.
8. Morris PS, Leach AJ, Silberberg P, Mellon G, Wilson C, Hamilton E, et al. Otitis media in young Aboriginal children from remote communities in Northern and Central Australia: a cross-sectional survey. *BMC Pediatr* 2005 Jul;20;5:27.
9. Morris PS, Leach AJ, Halpin S, Mellon G, Gadil G, Wigger C, et al. An overview of acute otitis media in Australian Aboriginal children living in remote communities. *Vaccine* 2007 Mar 22;25(13):2389-93.
10. Morris P, Ballinger D, Leach A, Koops H, Hayhurst B, Stubbs L, et al. Recommendations for Clinical Care Guidelines on the Management of Otitis Media in Aboriginal and Torres Strait Islander Populations. Canberra: Office of Aboriginal and Torres Strait Islander Health; 2001.
11. Leach AJ, Boswell JB, Asche V, Nienhuys TG, Mathews JD. Bacterial colonization of the nasopharynx predicts very early onset and persistence of otitis media in Australian aboriginal infants. *Pediatr Infect Dis J* 1994 Nov;13(11):983-9.
12. Leach AJ, Morris PS. The burden and outcome of respiratory tract infection in Australian and aboriginal children. *Pediatr Infect Dis J* 2007 Oct;26(10 Suppl):S4-S7.
13. Vergison A, Dagan R, Arguedas A, Bonhoeffer J, Cohen R, Dhooge I, et al. Otitis media and its consequences: beyond the earache. *Lancet Infect Dis* 2010 Mar;10(3):195-203.
14. Gunasekera H. Epidemiology and management of otitis media in Indigenous and non-Indigenous children. PhD Thesis, University of Sydney. 2009.
15. O'Brien KL, David AB, Chandran A, Moulton LH, Reid R, Weatherholtz R, et al. Randomized, controlled trial efficacy of pneumococcal conjugate vaccine against otitis media among Navajo and White Mountain Apache infants. *Pediatr Infect Dis J* 2008 Jan;27(1):71-3.
16. Prymula R, Peeters P, Chrobok V, Kriz P, Novakova E, Kaliskova E, et al. Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both *Streptococcus pneumoniae* and non-typable *Haemophilus influenzae*: a randomised double-blind efficacy study. *Lancet* 2006 Mar 4;367(9512):740-8.
17. Eskola J, Kilpi T, Palmu A, Jokinen J, Haapakoski J, Herva E, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med* 2001 Feb 8;344(6):403-9.

18. Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. *Pediatr Infect Dis J* 2000 Mar;19(3):187-95.
19. Belshe RB, Gruber WC. Safety, efficacy and effectiveness of cold-adapted, live, attenuated, trivalent, intranasal influenza vaccine in adults and children. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2001 Dec 29;356(1416):1947-51.
20. Vesikari T, Fleming DM, Aristegui JF, Vertruyen A, Ashkenazi S, Rappaport R, et al. Safety, efficacy, and effectiveness of cold-adapted influenza vaccine-trivalent against community-acquired, culture-confirmed influenza in young children attending day care. *Pediatrics* 2006 Dec;118(6):2298-312.
21. Hoberman A, Greenberg DP, Paradise JL, Rockette HE, Lave JR, Kearney DH, et al. Effectiveness of inactivated influenza vaccine in preventing acute otitis media in young children: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003 Sep 24;290(12):1608-16.
22. Rovers MM, Glasziou P, Appelman CL, Burke P, McCormick DP, Damoiseaux RA, et al. Antibiotics for acute otitis media: a meta-analysis with individual patient data. *Lancet* 2006 Oct 21;368(9545):1429-35.
23. Rovers MM, Glasziou P, Appelman CL, Burke P, McCormick DP, Damoiseaux RA, et al. Antibiotics for acute otitis media: a meta-analysis with individual patient data. *Lancet* 2006 Oct 21;368(9545):1429-35.
24. Macfadyen CA, Acuin JM, Gamble C. Topical antibiotics without steroids for chronically discharging ears with underlying eardrum perforations. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(4):CD004618.
25. Macfadyen CA, Acuin JM, Gamble C. Systemic antibiotics versus topical treatments for chronically discharging ears with underlying eardrum perforations. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(1):CD005608.