



IAPO-Interamerican Association of
Pediatric Otorhinolaryngology

A Otite Média na América Latina

Adriano Arguedas

Gostaria de comentar alguns dados importantes sobre a otite média (OM) na América Latina. Primeiramente destacarei alguns aspectos gerais, bem como dados de microbiologia no mundo e na América Latina. Também discorrerei sobre padrões de resistência em nossos países, mas não abordarei as terapêuticas antimicrobianas. Gostaria, no entanto, de mostrar alguns resultados de estudos com diferentes vacinas, sendo que uma delas já está disponível comercialmente e outras duas estão sendo testadas em estudos fase 3 em diferentes países, muitos dos quais na América Latina.

A OM é uma das patologias mais importantes na população pediátrica especialmente naquelas com menos de cinco anos de idade.¹ Na América Latina, na verdade, não temos dados sobre a incidência da doença, mas estamos coletando dados em um estudo conduzido no Panamá. Só nos Estados Unidos, sabe-se que há mais de 30 milhões de casos por ano de OM em crianças e, aproximadamente 2/3 das crianças acompanhadas por Teele² e Klein³ em estudos retrospectivos tiveram pelo menos um episódio de OM antes dos três anos de idade, e 25% das crianças de três anos tiveram três ou mais episódios. Este fato representa um número elevado nos Estados Unidos e conseqüentemente, implica em custos muito altos.

A microbiologia do que poderia ser encontrado na orelha média, até os anos 90, provavelmente era razoavelmente estável. Quando isolávamos bactérias sabíamos que o microorganismo mais freqüentemente isolado nos EUA era o *Streptococcus pneumoniae* seguido pelo *Haemophilus influenzae*. Gostaria de ressaltar que, quando falamos de ***H. influenzae* na orelha média, queremos dizer *H. influenzae* não tipável**. Digo isso porque em um estudo concluído com 2.000 pediatras em todo o mundo, apenas 40% sabia que quando falamos de *H. influenzae* na orelha média estamos tratando do *H. influenzae*, não tipável, e isso é importante. Também sabemos que o terceiro microorganismo isolado em pacientes com OM é a *Moraxella catarrhalis*.

Entretanto, após a introdução da vacina contra o *S. pneumoniae* houve um desvio na proporção de casos de OM média causada pelo pneumococo e *H. influenzae* nos Estados Unidos⁴⁻⁶. Antes da introdução da vacina Prevenar® (PCV7), 48% das bactérias isoladas da orelha média eram *S. pneumoniae* e 41% eram *H. influenzae*; após a PCV7, houve uma redução na proporção — não no número de casos, mas na proporção de casos de pneumococos isolados da orelha média,

com um aumento de até 56% no número de casos de *H. influenzae* não tipável, causando OM nos EUA. Dados dos EUA, dados da Dra. Sih do Brasil ⁷ e dados do Chile ⁸ também mostraram que entre 1998 e 1999 nossa microbiologia não era tão diferente, apenas que na América Latina, semelhante ao que ocorre em vários outros países, o *Streptococcus pyogenes* era mais freqüente que a *M. catarrhalis*. Na Costa Rica, entre 2002 a 2007 fizemos aproximadamente 1.108 timpanocenteses em crianças que vieram para a nossa clínica com OM, e as dividimos em três grupos: crianças com otite média aguda (OMA), crianças com otite média recorrente (OMR) e crianças cujo tratamento havia falhado, e vimos como nesses dois primeiros grupos o ***S. pneumoniae* era o mais freqüente — na otite média aguda e na otite média recorrente** — e vimos como **pacientes cujo tratamento havia falhado tinham mais freqüentemente *H. influenzae*** (provavelmente devido ao biofilme que o *H. influenzae* é capaz de produzir na orelha média) do que o *S. pneumoniae* — dados semelhantes aos de outros países nos quais o ***H. influenzae* não tipável era o mais freqüente**.

Comparando essas milhares de timpanocenteses com uma amostra semelhante de timpanocenteses que fizemos entre 1991 e 2001, observamos como a *M. catarrhalis* em nosso país — semelhante ao que aconteceu no México — está aumentando, ultrapassando o *S. pyogenes*, nesse período, pelo menos em nossa região. Quando falamos sobre a microbiologia da OM e a escolha de um antibiótico, é importante conhecer o padrão de sensibilidade da bactéria encontrada na orelha média. Nos EUA entre 1983 e 1988 a porcentagem de cepas de *H. influenzae* produtores de beta-lactamase na orelha média era de apenas 10%. Ela aumentou, atualmente, para cerca de 35% ou 40%.

Na América Latina a porcentagem de cepas de *H. influenzae* produtores de beta-lactamase é diferente. No Chile em 1998-1999 apenas 10% — números semelhantes aos dos Estados Unidos muitos anos atrás — dos *H. influenzae* eram produtores de beta-lactamase.

Na Costa Rica observamos um fenômeno interessante. Nessa mesma época, no ano de 2003, apenas 5% dos *H. influenzae* eram produtores de beta-lactamase. Em 2007 esse número aumentou e atualmente, em nosso país, 14% dos *H. influenzae* são produtores de beta-lactamase. Isto mudou ou alterou, até certo ponto, as recomendações de tratamentos antimicrobianos em nosso país. ⁹

Por quê? Temos visto não apenas na Costa Rica, mas também no México, um aumento considerável nas cepas de *H. influenzae* produtoras de beta-lactamase. Acredito que este fato esteja relacionado ao aumento e ao uso inadequado de antibióticos em nossos países. Ao longo dos anos houve um aumento do *H. influenzae* produtor de beta-lactamase e, em nossos países (México e Costa Rica) houve um incremento substancial no uso da amoxicilina nos serviços de saúde pública — antes ela não era usado nos serviços públicos — e quando cresceu a utilização de amoxicilina, também houve um aumento na porcentagem de cepas produtoras de beta-lactamase.

O *S. pneumoniae* também é motivo para preocupação, sendo importante conhecer a porcentagem de resistência em nossos países — há dados de publicações da Dra. Sih, do Brasil ⁷sobre cepas da orelha média — na Costa Rica ⁹ temos aproxima-

damente 20% de resistência, sendo a maioria de cepas intermediárias; no Chile ⁸ a porcentagem em 2007 era de aproximadamente 40%.

Também conseguimos fazer a sorotipagem de cepas de pneumococos da orelha média (dados a serem publicados) de crianças com OM; 110 cepas de pneumococos foram isoladas de crianças com OM, 207 isoladas da nasofaringe e orofaringe de crianças pequenas, das quais a maioria — 65% — eram crianças com menos de dois anos de idade. Nesse grupo de dados, o sorotipo mais freqüente foi o 14 e para nossa surpresa, em nosso país observamos um grande aumento no sorotipo 3.

Isso é importante pois o sorotipo 3 tem algumas características: primeiro, ele normalmente tende a ser um sorotipo mais insignificante, quando comparado com outros pneumococos. Além disso, ele tende a ser sensível a antibióticos. Relatos de Ron Dagan sugerem que quando o sorotipo 3 é detectado na nasofaringe existe um grande risco relativo de que ele também seja isolado da orelha média, ou seja, é um sorotipo que quando presente na nasofaringe tem uma maior predisposição de estar também na orelha média.

Quais são os objetivos da terapêutica?¹⁰ Na verdade, as vacinas contra pneumococos não são a panacéia. Não serão elas que irão fazer a otite média desaparecer do mundo. E quando falamos de vacinas conjugadas contra o *S. pneumoniae*, é importante lembrar que não estamos falando da vacina 23-valente não conjugada, mas estamos falando de outros tipos de vacinas onde há um carreador protéico. Atualmente existe apenas uma vacina licenciada, a Prevenar® (PCV7) da Wyeth, que contém sete dos sorotipos mais freqüentes nos Estados Unidos, e não no resto do mundo. A cobertura da PCV7 na América Latina oscila entre 60% e 70%, a cobertura na Ásia é de apenas 40%. Portanto podem ser esperadas diferenças em imunogenicidade, bem como diferenças na prevenção das infecções entre um país cuja cobertura é de mais de 90% e outro onde a cobertura é de cerca de 60% a 70% ¹¹. No entanto, existem outras vacinas em fases de pesquisa: a vacina 10-valente é muito interessante para a área da otite média. Essa é uma vacina que cobre os sete sorotipos de *S. pneumoniae* que estão na PCV7 além de três sorotipos importantes para a região da América Latina: sorotipos 1, 5 e 7F. Além disso, ela tem um carreador, a proteína D que está presente no *H. influenzae* não tipável e que produz otite média e sinusite. Existe uma outra vacina 13-valente que está em estudos fase 3. Ela inclui todos esses tipos e também o sorotipo 3, que é o sorotipo que está substituindo os sorotipos vacinais, na orelha média, em populações recebendo a PCV7. Ela tem cobertura contra 6A e também contra o sorotipo “killer”, o sorotipo 19A que proliferou nos EUA e que também é resistente a múltiplos antibióticos.

Com a PCV7, o estudo que me parece ser o mais importante — o mais bem delineado — foi um estudo conduzido na Finlândia ¹² mostrando uma redução de 6% nos casos de OM, 34% nos casos de OM positiva para *S. pneumoniae* e 57% nos casos positivos para um dos sorotipos.

Um outro ponto importante é que a vacina também previne a colocação de tubos de timpanostomia ou de ventilação (TV). Na verdade, ela reduz a necessidade de colocação dos TV.

Durante o estudo conduzido na Finlândia, observou-se que não havia muita diferença no número de colocações dos TV entre pacientes que receberam a PCV7 e o grupo controle. No entanto, na prática médica diária com pediatras, médicos de família e otorrinolaringologistas vemos uma diferença, e nos pacientes vacinados com a PCV7 vemos uma redução na colocação dos TV de aproximadamente 40%. Para concluir, gostaria de mencionar dados da vacina 10-valente, o estudo POET de Prymula e cols¹³. Essa é a vacina que protege contra sorotipos de *S. pneumoniae* e principalmente contra *H. influenzae* não tipável. Esse foi um estudo randomizado conduzido na República Checa, onde, com a vacina, foi observada uma redução de 58% nos episódios de OM causada pelos 10 sorotipos da vacina; houve uma redução de 9% quando comparado ao grupo controle aos tipos não incluídos na vacina; 52% de proteção em todos os episódios por *S. pneumoniae*; e mais importante, houve uma redução de 37% nos casos de otite média por *H. influenzae*.

Atualmente estão sendo conduzidos estudos na América Latina com essa vacina em uma tentativa de repetir os resultados do estudo na República Checa. Esse estudo já foi iniciado na Argentina e no Panamá, e dentro de dois anos provavelmente teremos os resultados dessa vacina que pode ser o produto ideal para o tratamento da otite média bacteriana. No estudo, publicado no Lancet em 2006, foram registrados 333 episódios de OMA no grupo vacinado (n= 2455) e 499 no grupo controle (n= 2452). É importante notar os intervalos de confiança 95% dos dados referidos acima: incidência total de OMA - redução de 33,6% (IC95%: 20,8 – 44,3); OMA causada por sorotipos da vacina – redução de 52,6% (IC95%: 35,0 – 65,5); OMA causada por *H. influenzae* não tipável – redução de 35,3% (IC95%: 1,8- 57,4%).

A otite média tem vários fatores de risco a serem considerados, sendo a microbiologia da mesma, apenas um dos aspectos. O meio ambiente (creches e escolas), a genética (pais portadores de otites na infância), e a disfunção da tuba auditiva são outros fatores de risco importantes. Este verdadeiro “mosaico” etiopatogênico faz da otite média um constante desafio.

Referências bibliográficas

1. Geenberg D. et al. The burden of acute otitis media on the patient and the family. Eur J Pediatr, 162: 576-81, 2003.
2. Teele DW et al. Epidemiology of otitis media during the first seven years of life in children in greater Boston: a prospective, cohort study. J Infect Dis. 1989;160:83-94.
3. Klein, JO. Otitis media. Clin Infect Dis, 19(5): 823–32, 1994.
4. Leibovitz E et al. *Haemophilus influenzae*: a significant pathogen in acute otitis media. Pediatr Infect Dis J. 2004;23:1142–1152.
5. Murphy, TF. Nontypeable *Haemophilus influenzae* as a pathogen in children. Pediatr Infect Dis J, 28(1): 43-8, 2009.
6. Pichichero, ME. Evolving shifts in otitis media pathogens: relevance to a managed care organization. Am J Manag Care, 1(6 Suppl): S192-201, 2005.

7. Sih TM. Acute otitis media in Brazilian children: analysis of microbiology and antimicrobial susceptibility. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2001;110:662-6.
8. Rosenblüt A et al. Bacterial and viral etiology of acute otitis media in Chilean children. *Pediatr Infect Dis J.* 2001;20:501-7.
9. Aguilar L et al. Microbiology of the middle ear fluid in Costa Rican children between 2002 and 2007. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2009 Aug 13. [Epub ahead of print]
10. Segal N et al. Acute otitis media-diagnosis and treatment in the era of antibiotic resistant organisms: Updated clinical practice guidelines. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* (2005) 69, 1311—1319.
11. Cripps, AW. et al. Bacterial otitis media: a vaccine preventable disease. *Vaccine*, 23:2304-10, 2005.
12. Eskola J et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med.* 2001;344:403 – 409.
13. Prymula R. et al. Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both *Streptococcus pneumoniae* and nontypable *Haemophilus influenzae*: a randomised double-blind efficacy study. *Lancet*, 367: 740-8, 2006.