

Microbiologia da Otorréia Espontânea em Crianças Italianas com Otite Média: um Estudo de Dez Anos

Paola Marchisio, Elena Baggi, Sara Torretta, Miriam Fattizzo, Giada Albertario, Lorenzo Pignataro, Nicola Principi e Suzanna Esposito

Introdução

A otite média aguda (OMA) é a doença mais comum que acomete lactentes e crianças e possui implicações clínicas, sociais e econômicas¹. Em relação à etiologia bacteriana da OMA, sabemos que o *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), o *Haemophilus influenzae* não tipável (NTHi), a *Moraxella catarrhalis* (*M. catarrhalis*) e o *Streptococcus pyogenes* (*S. pyogenes*) são as causas mais comuns de OMA na maioria das áreas geográficas e faixas etárias².

O *S. pneumoniae* é a causa mais relevante e comum de doença grave, embora tenha sido isolado em menor frequência em áreas onde a vacina conjugada heptavalente contra o pneumococo é administrada. A PCV-7 também alterou a frequência de sorotipos pneumocócicos como principais agentes etiológicos. Quando a PCV-7 não era utilizada, os sorotipos mais encontrados na Europa e nos Estados Unidos eram 23F, 19F, 19A, 14, 6A e 6B; a introdução da vacina reduziu a frequência dos sorotipos de vacina e levou a um aumento limitado na incidência de doenças causadas por sorotipos não vacinais, que não invalida a redução nos sorotipos vacinais. Entre os sorotipos não vacinais, o sorotipo 19A (uma cepa invasiva e geralmente resistente aos antibióticos normalmente utilizados) recebeu relevância especial, principalmente em casos de mastoidite³⁻⁵. Atualmente, o NTHi é responsável por um terço dos casos de OMA e sua frequência absoluta aumentou nos EUA desde a introdução da PCV-7 devido à redução do *S. pneumoniae*. *M. catarrhalis* está geralmente presente em infecções mistas e é frequentemente encontrado em crianças jovens, com desfecho clínico positivo de recuperação espontânea e menor risco de ruptura espontânea da membrana ou mastoidite. O *S. pyogenes*, o otopatógeno mais comumente encontrado na era pré-antibiótica, é considerado responsável por uma porcentagem limitada de casos de OMA. Está significativamente associado a episódios agudos mais graves em termos de otorréia espontânea e risco mais elevado de complicações intracranianas, inclusive mastoidite⁶⁻⁷.

Desde o início dos anos 90, a Unidade Ambulatorial de Otite Média em Milão tem registrado a prevalência de microorganismos isolados da secreção da orelha média em crianças com OMA. A Unidade está localizada no Departamento Pediátrico da Universidade de Milão e é referência para crianças com doenças da orelha média. As informações obtidas das crianças que chegam à Unidade com

OMA são digitadas sistematicamente em uma base de dados de microbiologia e posteriormente usadas para determinar as tendências na distribuição bacteriana. No ano 2000, o uso de timpanocentese foi suspenso por ser um procedimento difícil e invasivo, a ser realizado somente em casos especiais de etiologia supostamente rara⁸. Por outro lado, favoreceu-se a coleta precoce de secreção da orelha média no caso de ruptura espontânea da membrana timpânica.

Nosso objetivo foi descrever as características microbiológicas e mudanças da OMA com otorrêia espontânea em um período de dez anos.

Pacientes e métodos

Este estudo retrospectivo incluiu todos os otopatógenos isolados de amostras de secreção da orelha média oriundos de otorrêia espontânea entre 1 de janeiro de 2001 e 30 de junho de 2010 na Unidade Ambulatorial de Otite Média em Milão. O estudo incluiu lactentes e crianças entre seis meses e seis anos de idade que atendiam a critérios rigorosos para OMA. Com exceção da OMA, de um modo geral todas as crianças foram consideradas saudáveis.

O diagnóstico de otite média aguda teve como base a evidência de secreção na orelha média (demonstrada por otoscopia, mostrando opacificação não atribuída a cicatrização ou nível de ar-líquido, ou ausência de mobilidade da membrana timpânica (MT), comprovada por otoscopia pneumática), acompanhada de alterações bem definidas e indicativas de inflamação aguda da MT (inclusive abaulamento, além de descoloração marcante, como hiperemia, cor branca ou amarela), sintomas agudos (febre, irritabilidade ou dor de ouvido), e (b) otorrêia no período de 12 horas após ruptura espontânea da MT.

Excluímos as crianças com anomalias craniofaciais, nas tubas, com problemas crônicos na orelha média (inclusive a perfuração crônica), crianças que receberam antibióticos nas duas semanas anteriores ao estudo ou que foram submetidas a tratamentos tópicos.

A secreção da orelha média foi coletada por aspiração: a MT foi visualizada após realização de *swab* da secreção procedente da otorrêia e o conduto auditivo externo limpo com um cotonete seco. Após remoção da secreção da otorrêia, a efusão restante da orelha média foi aspirada com uma seringa e uma agulha para punção lombar de calibre 18 e 45 graus de curvatura através da perfuração. No caso de doença bilateral, apenas uma das orelhas foi puncionada ou aspirada.

As amostras da orelha média foram inoculadas em tubos de meio de transporte Stuart e processadas por duas horas. Os procedimentos de isolamento inicial foram realizados com placas de ágar sangue e chocolate. Todas as cepas isoladas foram identificadas por procedimentos laboratoriais padrão e realizou-se teste de susceptibilidade *in vitro*. O processamento microbiológico permaneceu o mesmo ao longo de todo o período do estudo. Um antibiograma padrão foi determinado com o método de disco-difusão de Kirby-Bauer, seguido de determinação do MIC (*minimal inhibitory concentration* – concentração inibitória mínima).

A PCV-7 foi progressivamente introduzida em nossa comunidade em 2005. Desta forma, o estudo foi dividido em três períodos: a) 2001-2004; b) 2005-2007, e c) 2008-2010.

Resultados

Seiscentas e uma amostras foram coletadas de 388 crianças. A maioria, meninos (221; 57,0%), e aproximadamente 75% com menos de 36 meses (**Tabela 1**). Otopatógenos foram identificados em 71% dos episódios. A distribuição média dos patógenos no período de 10 anos foi: *S. pneumoniae* 15,6%, NTHi 34,4%, *S.pyogenes* 13,0%, e *M. catarrhalis* 0,8%. A frequência de *S. pneumoniae* caiu (18,7%, 15,6%, 13,7%) enquanto a de NTHi aumentou (32,5%, 33,5%, 36,2%) nos períodos 1 a 3.

Tabela 1. Características da população do estudo

	Nº de crianças: 388 (%)	Nº de amostras: 601 (%)
Sexo (masculino)	221 (57)	
Idade (grupo)		
< 18 meses	153 (39,4)	214 (35,6)
19-36 meses	131 (33,8)	212 (35,3)
37-72 meses	104 (26,8)	175 (29,1)
Período		
2001-2004	124 (31,9)	166 (27,6)
2005-2007	110 (28,4)	173 (28,8)
2008-2010	154 (39,7)	262 (43,6)
Nº OMA nos 6 meses anteriores		
Nenhum	47 (12,1)	47 (7,8)
1 – 2	147 (37,9)	218 (36,3)
3 ou mais	194 (50,0)	336 (55,9)
Vacinação prévia com PCV-7	86 (22,2)	169 (28,1)

Observou-se uma queda do *S. pneumoniae* à medida que a faixa etária aumentava, enquanto o NTHi permaneceu estável e depois diminuiu, e *S. pyogenes* aumentou com a idade (**Figura 1**). **O número de episódios prévios e recorrentes de OMA foi associado à maior prevalência de NTHi (Figura 2)**. Não houve diferença substancial na distribuição de otopatógenos entre as crianças vacinadas ou não com PCV-7 (*S. pneumoniae* 18,9% x 14,3%, NTHi 35,5 % x 34,0%, *S. pyogenes* 13,0% x 12,9% em crianças vacinadas *versus* não vacinadas, respectivamente).

A resistência do *S. pneumoniae* e a NTHi à penicilina/ampicilina e macrolídeos foi limitada, ao passo que a resistência de *S. pyogenes* a macrolídeos foi de até 20% (**Tabela 2**).

Figura 1. Etiologia bacteriana de acordo com a faixa etária.

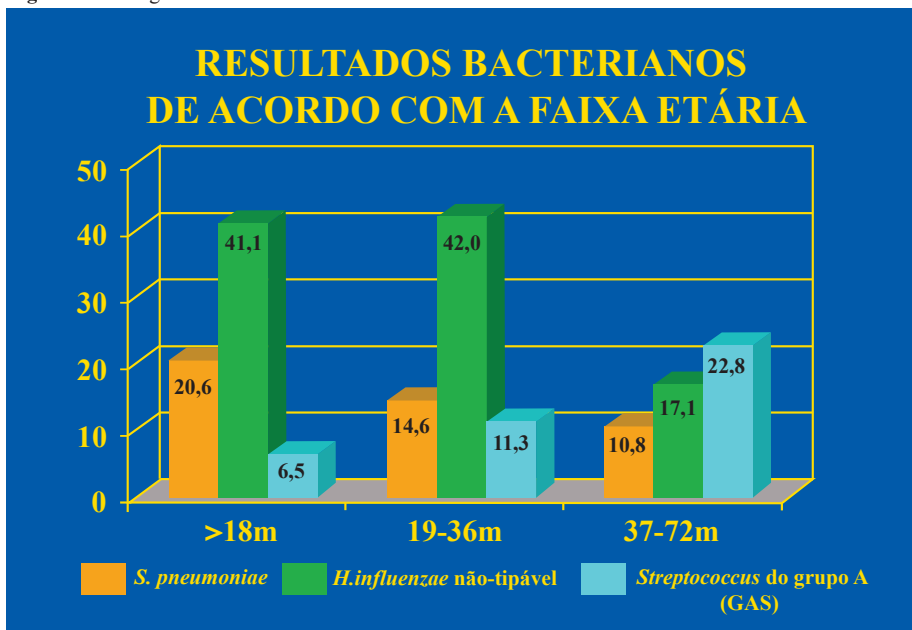


Figura 2. Etiologia bacteriana de acordo com a recorrência de otite média aguda.

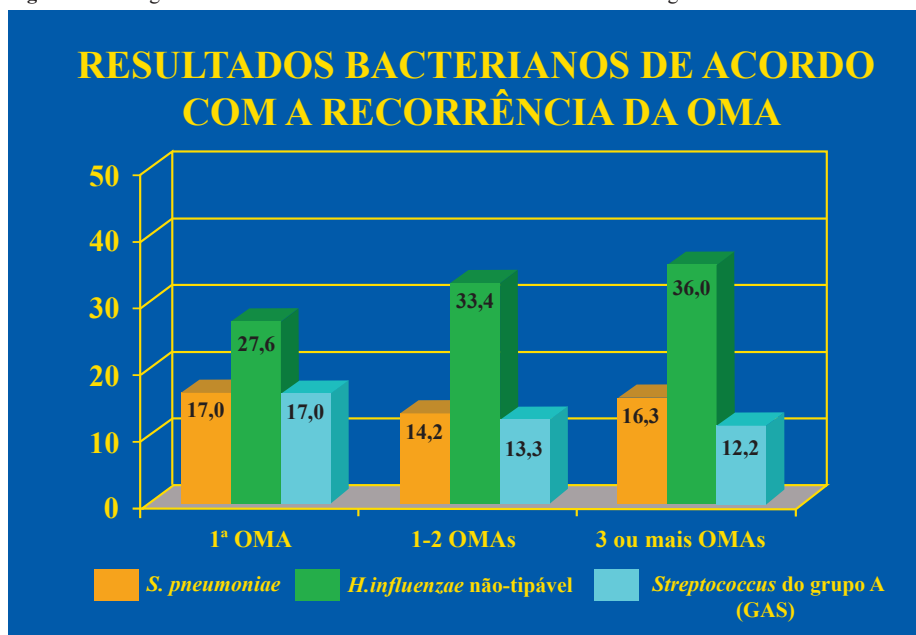


Tabela 2. Resistência dos otopatógenos a penicilina/amoxicilina e macrolídeos: comparação de resistência em cepas isoladas de OMA pediátrica e da população geral

Patógeno	Antibiótico	% R em OMA episódios (média, 2001-2010)	% R na Itália (população geral, 2008)
<i>S. pneumoniae</i>	penicilina	8	23
<i>S. pneumoniae</i>	macrolídeos	18	40
<i>H. influenzae</i> não tipável	amoxicilina	8	22
<i>H. influenzae</i> não tipável	macrolídeos	4	-
<i>S. pyogenes</i>	macrolídeos	20	25
<i>M. catarrhalis</i>	amoxicilina	90	90

Discussão

Nosso estudo em crianças italianas com OMA revela que o NTHi é o otopatógeno predominante, seguido pelos *S. pneumoniae* e *S. pyogenes*. Os achados diferem de outros estudos⁹⁻¹⁰, porém estão alinhados com aqueles descritos por nosso grupo na Itália nos anos 90¹¹. A microbiologia da OMA mudou lentamente nesses 10 anos: o *S. pneumoniae* foi diminuindo ao longo do tempo, ao passo que o papel do NTHi tornou-se mais relevante. Pode ser que a tendência ao longo do tempo resulte, em parte, da introdução da PCV-7 in 2005. O papel menos significativo do *S. pneumoniae* é consenso nos estudos dos Estados Unidos e da França que descreveram, nos primeiros anos após a introdução universal da PCV-7, uma mudança no otopatógeno predominante, de *S. pneumoniae* para NTHi^{4,5,12}. Entretanto, nossos dados enfatizam a importância de se considerar tanto o impacto da vacinação com PCV-7 por si só quanto à imunidade de rebanho; se considerarmos apenas crianças vacinadas versus não vacinadas, a diminuição do papel de *S. pneumoniae* torna-se menos evidente. Além disso, deve-se salientar que a queda na prevalência de *S. pneumoniae* foi anterior à introdução da PCV-7, indicando o possível papel exercido pelas tendências seculares. O NTHi foi o principal otopatógeno encontrado em nossa população ao longo de todo o período do estudo. **A predominância pode ser explicada apenas em parte pelo fato de que aproximadamente 50% das crianças em nossa casuística apresentavam um histórico de OMA recorrente, e sabe-se que a OMA recorrente está associada ao exercido importante papel do *H. influenzae*¹³.**

O papel do *S. pyogenes* na etiologia da OMA foi considerado relevante e predominante em crianças com mais de três anos de idade com drenagem espontânea através da orelha externa. Este achado corrobora os dados de Israel⁷ e pode ter impacto na prática clínica. Os macrolídeos estão entre as possíveis

opções para tratamento de OMA e principalmente os macrolídeos novos, como azitromicina, são considerados eficazes em esquemas de tratamento bem simples¹⁴. Até o momento, a resistência entre as cepas de *S. pneumoniae* foi considerada a principal razão para limitar o uso generalizado dos macrolídeos. Nossos achados, que ressaltam o papel do *Streptococcus pyogenes* do grupo A (GAS) também conhecido como beta-hemolítico, apoiam ainda mais o uso cauteloso dessa classe de antimicrobianos no tratamento da otite média aguda em áreas como a Itália, onde a resistência a macrolídeos é considerada relevante¹⁵.

A resistência aos antibióticos de cepas de *S. pneumoniae* e de NTHi isoladas da secreção da orelha média foi limitada. Ao contrário de outros países, **a resistência do *S. pneumoniae* à penicilina na Itália ainda permanece ao redor de 20%, sendo que apenas a metade das cepas resistentes apresenta MIC superior a 4mcg/mL, enquanto a resistência aos macrolídeos e azalídeos é de 40%**¹⁵. Além disso, **a produção de beta-lactamases ocorre em até 40% das cepas de *H. influenzae* e 80 % de *M. catarrhalis***. Nossos achados são portanto interessantes, ao indicarem que no caso de OMA não devemos confiar em dados derivados de levantamentos microbiológicos, incluindo dados de vários sítios de infecção, doenças e pacientes. **Sempre que possível, devemos lidar com a questão de escolher o antibiótico certo com base na resistência real e específica dos otopatógenos aos antibióticos.**

Nosso estudo apresenta algumas limitações. A timpanocentese não foi utilizada por ser difícil e invasiva. Contudo, é pouco provável que tivesse um impacto sobre nossos resultados, pois já se demonstrou que a cultura da otorréia é um procedimento preciso, uma vez que a cultura da secreção da orelha média é obtida através de perfuração da membrana timpânica¹⁶. O estudo foi retrospectivo, mas é improvável que tal fato tenha impacto nos resultados, dado a consistência da inclusão diagnóstica, à adoção dos mesmos critérios de inclusão e o fato de que o investigador responsável pelo exame das crianças foi o mesmo profissional que realizou a cultura da secreção da orelha média. Por último, não tentamos verificar os sorotipos ou a resistência das cepas isoladas de *S. pneumoniae*, uma vez que estavam além do escopo do estudo.

Concluindo, nossos dados apoiam o monitoramento contínuo das mudanças na microbiologia da OMA em um determinado país e trazem à tona novas questões referentes ao papel do NTHi, em relação ao papel das vacinas na prevenção da OMA.

Referências bibliográficas

1. Rovers MM. The burden of otitis media. *Vaccine* 2008; 26(suppl 7): G2-G4.
2. Vergison A. Microbiology of otitis media: a moving target. *Vaccine*. 2008;26 Suppl 7:G5-G10.
3. Murphy TF, Bakaletz LO, Smeeters PR. Microbial interactions in the respiratory tract. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: S121-S126.

4. Casey JR, Adlowitz DG, Pichichero ME. New patterns in the otopathogens causing acute otitis media six to eight years after the introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29: 304-309.
5. Dupont D, Mahjoub-Messai F, Francois M, Doit C, Mariani-Kurkdjian P, Bidet P, Bonacorsi S, Carol A, Bingen E. Evolving microbiology of complicated acute otitis media before and after introduction of the pneumococcal conjugate vaccine in France. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2010; 68: 89-92.
6. Wald ER. Expanded role of group A streptococci in children with upper respiratory infections. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18:663-665.
7. Segal N, Givon-Lavi N, Leibovitz E, Yagupsky P, Leiberman A, Dagan R. Acute otitis media caused by *Streptococcus pyogenes* in children. *Clin Infect Dis*. 2005; 41 :35-41.
8. Marchisio P, Bellussi L, Di Mauro G, Doria M, Felisati G, Longhi R, Novelli A, Speciale A, Mansi N, Principi N. Acute otitis media: From diagnosis to prevention. Summary of the Italian guideline. *International Journal of Pediatric otorhinolaryngology* 2010; 74 : 1209-16.
9. Brook I, Gober AE. Bacteriology of spontaneously draining acute otitis media in children before and after the introduction of pneumococcal vaccination. *Pediatric Infect Dis J* 2009; 28: 640-642.
10. Leibovitz E, Serebro M, Givon-Lavi N, Greenberg D, Broides A, Leiberman A, Dagan R. Epidemiologic and microbiologic characteristics of culture-positive spontaneous otorrhea in children with acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28 : 381-4.
11. Marchisio P, Principi N, Sala E, Sorella S, Tornaghi R: Etiology of acute otitis media in HIV infected children. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15:58-61.
12. Block SL, Hedrick J, Harrison CJ, Tyler R, Smith A, Findlay R, Keegan E. Community-wide vaccination with the heptavalent pneumococcal conjugate significantly alters the microbiology of acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J*. 2004; 23: 829-33.
13. Murphy TF, Bakaletz LO, Smeesters PR. Microbial interactions in the respiratory tract. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28:S121-6.
14. Arguedas A, Soley C, Kamicker BJ, Jorgensen DM. Single-dose extended-release azithromycin versus a 10-day regimen of amoxicillin/clavulanate for the treatment of children with acute otitis media. *Int J Infect Dis*. 2011;15:e240-8.
15. Stefani S, Mezzatesta ML, Fadda G, et al. Antibacterial activity of cefditoren against major community-acquired respiratory pathogens recently isolated in Italy. *J Chemother*. 2008;20:561-9.
16. Brook I, Gober AE. Reliability of the microbiology of spontaneously draining acute otitis media in children . *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:571-573.