

Microbiologia da Otorreia Espontânea em Crianças Italianas com Otite Média Aguda

*Paola Marchisio, Elena Baggi, Calogero Sathya Sciarrabba,
Luca Ruggiero, Leonardo Terranova,
Susanna Esposito e Nicola Principi*

A otite média aguda (OMA) é uma doença comum em lactentes e crianças pequenas. Nos primeiros três anos de vida, quase todas as crianças experimentam pelo menos um episódio desta doença e cerca de 50% delas sofrem de episódios recorrentes¹. A OMA é principalmente uma doença bacteriana e o *Streptococcus pneumoniae*, o *Haemophilus influenzae* não tipável, a *Moraxella catarrhalis*, e o *Streptococcus pyogenes* do grupo A são os patógenos que desempenham o papel etiológico principal². Na maioria dos casos, mesmo os mais graves, a membrana timpânica (MT), apesar de muito hiperiada e abaulada, permanece intacta. No entanto, em várias crianças, ocorre perfuração espontânea da MT e o fluido da orelha média passa para o conduto auditivo externo, gerando a otorreia³. Como na maioria dos casos, a perfuração da MT tem reparação espontânea dentro de poucos dias, sem qualquer outro problema clínico, esta é considerada uma complicação leve da OMA. As diretrizes mais recentes para o diagnóstico e abordagem da OMA não consideram a OMA, com presença de otorreia espontânea, uma doença especial, com características peculiares. Somente, em alguns casos, a perfuração da MT com otorreia espontânea, indicaria certa gravidade, levando à prescrição sistemática de antibióticos para evitar novas intercorrências clínicas⁴⁻⁶. Além disso, sua prevenção, em crianças com episódios recorrentes de OMA, é significativamente mais difícil do que a prevenção de casos não complicados^{7,8}. O conhecimento da etiologia da OMA com otorreia pode ser útil para planejar medidas terapêuticas e preventivas adequadas às crianças, incluindo a vacinação anti-pneumococos, especialmente para aquelas com OMA recorrente.

Avaliamos a etiologia da OMA complicada pela perfuração espontânea da MT, com otorreia, em crianças residentes em Milão, na Itália, durante o período de um ano, quando, a partir de 2011, mais de 90% das crianças no primeiro ano de vida, receberam a vacina PCV13.

Pacientes e métodos

Foram analisadas amostras do fluido da orelha média de crianças com OMA com perfuração espontânea da MT e otorreia, observadas entre Abril de 2015 e Março de 2016. Foram excluídas do estudo crianças com tubos de ventilação, anomalias craniofaciais ou condições crônicas da orelha média (incluindo perfuração crônica da MT), imunodeficiência primária ou secundária, síndromes dismórficas ou genéticas, que receberam antibióticos nas duas semanas anteriores e aquelas que receberam tratamento tópico (tanto na orelha quanto no nariz).

O diagnóstico de OMA com otorreia espontânea teve como base os sintomas agudos (febre, irritabilidade ou otalgia) com duração ≤ 3 dias, e com presença de otor-

reia dentro de 12 horas após a perfuração da MT, confirmado por um médico treinado e validado. O fluido da orelha média foi obtido, após remoção do grande volume de otorreia, e, na sequência, o conduto auditivo externo foi limpo com um cotonete de algodão seco. Sob a visualização otoscópica direta, o fluido remanescente foi coletado, muito próximo da perfuração da MT, usando um *swab* de cotonete com fio flexível extra-fino (meio de transporte e preservação Copan eNAT, Brescia, Itália). Se ambas as MT estivessem perfuradas, apenas uma delas foi considerada no estudo, e o *swab* retirado de cada paciente, para análise. Todos os *swabs* foram processados dentro de 4 horas da coleta.

A história clínica dos pacientes foi revisada, e seus dados demográficos e clínicos foram inseridos em um banco de dados computadorizado. As crianças que, no momento de entrar no estudo, tinham uma história de ≥ 3 episódios de OMA nos 6 meses anteriores, ou ≥ 4 no ano anterior, foram consideradas como tendo AOM recorrente. O calendário da vacinação pneumocócica das crianças foi estabelecido, através de consulta da carteira oficial de vacinação, emitida pelo Serviço de Vacinação da Região da Lombardia. O esquema de vacinação pneumocócica recomendado pelo Ministério da Saúde Italiano inclui três doses de PCV no primeiro ano de vida. Na Itália, a PCV7 foi utilizada de Setembro de 2002 a Novembro de 2010 e foi, posteriormente, substituída pela PCV13. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética de Milão Área B, da Itália, e obtido o consentimento informado por escrito, dos pais das crianças ou seus responsáveis legais.

O DNA genômico bacteriano foi extraído das amostras clínicas, pelo sistema semi-automático de extração do DNA. A presença do *S. pneumoniae* (e seus serotipos), do *H. influenzae*, da *M. catarrhalis*, e do *S. pyogenes* (*Streptococcus pyogenes* do grupo A, ou beta hemolítico - GAS) foi detectada em tempo real, através de PCR, usando *sets* de sondas oligo-específicas.

Resultados

Fizeram parte do estudo um total de 177 crianças: 103 (58,2%), do sexo masculino; idade média \pm desvio padrão, $3,5 \pm 2,7$ anos; 65 (36,7%) tinham < 2 anos de idade, 70 (39,6%) 2-4 anos, e 42 (23,7%) ≥ 5 anos; 100 (56,5%) tinham história de OMA recorrente (**Tabela 1**). Amostras de fluido da orelha média foram positivas em 144 (81,3%) das crianças e negativas em 33 (18,6%). O *S. pneumoniae* foi isolado em 48 (27,1%) das crianças, o *H. influenzae* não tipável em 90 (50,8%), a *M. catarrhalis* em 46 (26,0%) e o *Streptococcus pyogenes* do grupo A (GAS) em 62 (35,0%). Ver na **Tabela 2**.

Tabela 1. População estudada

População estudada	Nº crianças 177 = (%)
Sexo (masculino)	103 (58,2)
Idade (grupos)	
< 2 anos	65 (36,7)
2-4 anos	70 (39,6)
> 5 anos	42 (23,7)
História de OMA recorrente	100 (56,5)
PCV7 ou PCV13	162 (91,5)

Tabela 2. Microbiologia de 177 crianças italianas com otorreia (Abril de 2015 a Março de 2016)

<i>S. pneumoniae</i>	27,1%
<i>H. influenzae</i>	50,8%
<i>M. catarrhalis</i>	26,0%
<i>Streptococcus pyogenes</i> do grupo A (GAS)	35,0%

Comparamos estes resultados da etiologia da otorreia, obtidos com o PCR, com um estudo prévio do nosso grupo ⁹, obtido a partir de cultura tradicional (**Figura 1**).

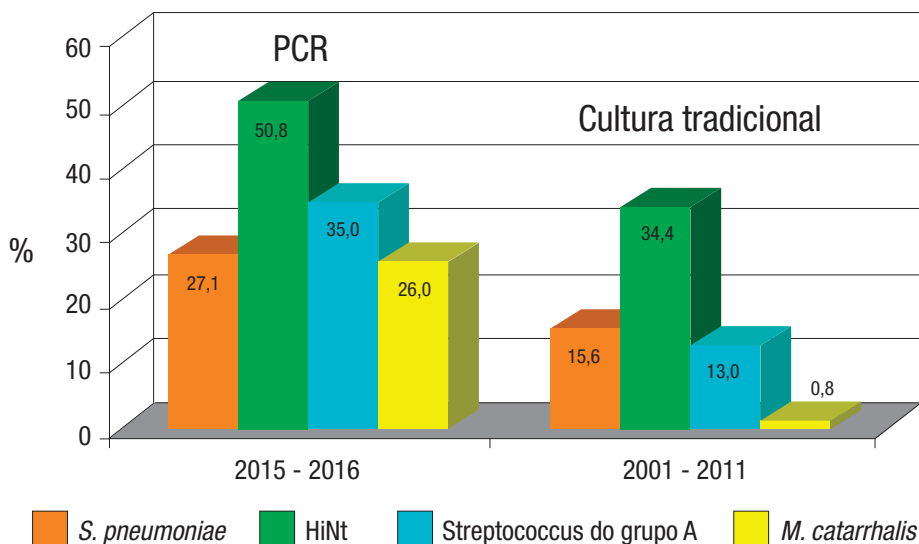


Figura 1. Etiologia da otorreia por cultura tradicional e por PCR

Uma etiologia mista foi detectada em mais da metade das crianças. A co-deteção mais comum foi com o *H.influenzae* não tipável e com a *M.catarrhalis* (**Tabela 3**).

Tabela 3. Etiologia mista

Nº de crianças com etiologia mista	76/144 (52,8%)
2 patógenos*	53 (36,8%)
3 patógenos	21 (14,6)
4 patógenos	2 (1,4%)

* patógenos mais comuns: HiNT (*H. influenzae* não tipável) + *M. catarrhalis*

Entre os casos positivos para o *S. pneumoniae*, 96% e 93% nos grupos de crianças <2 anos e 2-4 anos de idade, respectivamente, resultou de crianças totalmente imunizadas com o PCV13. Das crianças com idade ≥5 anos, 60% tinham tomado a PCV7 e 40% tomaram a PCV13. Todas as crianças tomaram a vacina an-

tipneumocócica antes de um ano de idade. A distribuição dos sorotipos do pneumococo é apresentada na **Figura 2**. Na maioria dos casos, encontramos sorotipos não contemplados na PCV13, independente da idade e da historia de OMA recorrente.

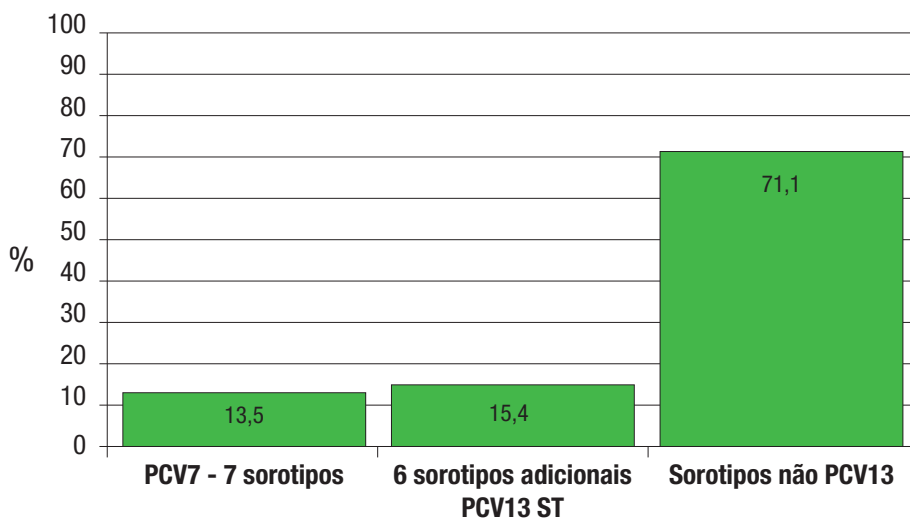


Figura 2. Distribuição dos sorotipos de pneumococos

Comentários

A etiologia da OMA está mudando nas crianças italianas, com implicações relevantes na prática clínica diária. O *H.influenzae* não tipável é o patógeno predominante na OMA associada com otorreia, decorrente de perfuração espontânea da MT, em crianças italianas. O GAS (*Streptococcus pyogenes* do grupo A, beta hemolítico) é a etiologia bacteriana principal, na otorreia espontânea. O papel da *M.catharralis* está emergindo, de modo definitivo.

O papel do *S.pneumoniae* é ainda relevante, apesar da imunização ampla com a PCV13. Na grande Milão, na Itália, após cinco anos da introdução da PCV13, a maioria dos casos de OMA pelo pneumococo está associada com os sorotipos não contemplados na vacina. Apesar de não dispormos de dados relacionados com os sorotipos associados com a OMA complicada com otorreia, na era pré-vacinação anti-pneumococo, nesta área geográfica, estes achados sugerem o desenvolvimento de um fenômeno de substituição significativo, reduzindo o efeito potencial da PCV13 na incidência da OMA.

O papel dos sorotipos não contemplados na PCV13, como causa de doença pneumocócica, já foi relatado em estudos sobre doença pneumocócica invasiva e OMA. No entanto, a prevalência de OMA com otorreia devido a esses sorotipos, encontrados no nosso estudo, é a maior já relatada. Nesse sentido, nossos dados são diferentes dos relatados por outros autores, que evidenciaram apenas um papel limitado de sorotipos não-PCV13 como causa da OMA¹⁰ e, em contraste com aqueles relatados por Ben-Shimon *et al.* Estes autores encontraram apenas um fenômeno de substituição marginal, não estatisticamente significativa¹¹. Essas di-

ferenças podem ser explicadas pelo fato de que o nosso estudo, ao contrário dos outros, foi realizado vários anos após a introdução do PCV13, e as crianças eram provenientes de uma área com cobertura vacinal para a PCV13 muito alta¹². Para concluir, nosso estudo sugere que o papel dos patógenos potencialmente capazes de produzir beta lactamase, deve ser levado em conta, ao planejar estratégias terapêuticas para OMA, e isso inclui o debate do papel da amoxicilina como antimicrobiano de primeira escolha para OMA complicada por otorrêa.

De maneira adicional, nosso estudo demonstra a importância do monitoramento estrito da distribuição pneumocócica, após a introdução da PCV, para avaliar a proteção real oferecida pelas vacinas disponíveis, e a necessidade de proteção para diferentes OMA pneumocócicas.

Referências bibliográficas

1. Teele DW, Klein JO, Rosner B. 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.
2. Ngo CC, Massa HM, Thornton RB, Cripps AW. Predominant Bacteria Detected from the Middle Ear Fluid of Children Experiencing Otitis Media: A Systematic Review. *PLoS One*. 2016;11: e0150949.
3. Berger G. Nature of spontaneous tympanic membrane perforation in acute otitis media in children. *J Laryngol Otol*. 1989;103:1150-1153.
4. Marchisio P, Bellussi L, Di Mauro G, Doria M, Felisati G, Longhi R, *et al*. Acute otitis media: From diagnosis to prevention. Summary of the Italian guideline. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2010;74:1209-1216
5. Kitamura K, Iino Y, Kamide Y, Kudo F, Nakayama T, Suzuki K, *et al*. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of acute otitis media (AOM) in children in Japan - 2013 update. *Auris Nasus Larynx*. 2015;42:99-106.
6. Lieberthal AS, Carroll AE, Chonmaitree T, Ganiats TG, Hoberman A, Jackson MA, *et al*. The diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics*. 2013;131:e964-999.
7. Marchisio P, Consonni D, Baggi E, Zampiero A, Bianchini S, Terranova L, *et al*. Vitamin D supplementation reduces the risk of acute otitis media in otitis-prone children. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32:1055-1060
8. Marchisio P, Esposito S, Bianchini S, Dusi E, Fusi M, Nazzari E Efficacy of injectable trivalent virosomal-adjuvanted inactivated influenza vaccine in preventing acute otitis media in children with recurrent complicated or noncomplicated acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28:855-859.
9. Marchisio P, Bianchini S, Baggi E, Fattizzo M, Galeone C, Torretta S, Principi N, Esposito S. A retrospective evaluation of microbiology of acute otitis media complicated by spontaneous otorrhea in children living in Milan, Italy. *Infection*. 2013; 41: 629-35
10. Rodrigues F, Moraes-Aza B, Turner KM, Sikora P, Gould K, Hinds J. Multiple Streptococcus pneumoniae serotypes in aural discharge samples from children with acute otitis media with spontaneous otorrhea. *J Clin Microbiol* 2013; 51: 3409-11.
11. Ben-Shimol S, Givon-Lavi N, Leibovitz E, Raiz S, Greenberg D, Dagan R, *et al*. Near-elimination of otitis media caused by 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV) serotypes in southern Israel shortly after sequential introduction of 7-valent/13-valent PCV. *Clin Infect Dis* 2014; 59: 1724-32.
12. Jokinen JT, Ahman H, Kilpi TM, Mäkelä PH, Käyhty MH. Concentration of antipneumococcal antibodies as a serological correlate of protection: an application to acute otitis media. *J Infect Dis* 2004; 190: 545-50.