

Otite Média Aguda: É Possível Prever a Gravidade da Doença?

Tal Marom e Sharon Ovnat Tamir

Introdução

A otite média aguda (OMA) é a infecção mais comum das vias aéreas superiores na infância¹. As evidências até esta data sugerem que a OMA pode não ser uma doença bacteriana pura, mas sim uma doença polimicrobiana, na qual as bactérias e os vírus respiratórios participam e interagem, na sua patogênese. Na maioria dos casos, uma infecção viral do trato respiratório superior (IVAS) ocorre antes e / ou concomitantemente com a OMA^{2,3}. Também foi demonstrado que cerca de um terço das crianças com IVAS viral desenvolveu OMA dentro de 4 semanas a partir do seu início. É importante verificar que as alterações da membrana timpânica (MT), na OMA, podem ser observadas logo no primeiro dia de infecções virais sintomáticas.⁴ O advento de vacinas importantes, isto é, a vacina contra a influenza e as vacinas pneumocócicas conjugadas (PCV), em todo o mundo, alterou dramaticamente a microbiologia da OMA, quando comparada com a era pré-vacina^{5,6}. A avaliação do médico, com relação à gravidade da OMA, é um passo importante para tomada de decisão, quando instituir o tratamento antimicrobiano, ou a espera vigilante serão considerados.

Estudos retrospectivos, em crianças não vacinadas, identificaram indicadores específicos, associados a um episódio de OMA mais grave, prolongado e complicado, como a presença de leucocitose, temperatura alta, e MT intensamente amareladas / vermelhas, com abaulamento à otoscopia⁷⁻⁹. Esses estudos tiveram como objetivo prever a presença do *Streptococcus pneumoniae* (Sp) na orelha média como patógeno infeccioso bacteriano, na OMA, e distinguir sua infecção de outros otopatógenos. Outros estudos prospectivos, tanto em crianças vacinadas como nas não vacinadas, utilizaram sistemas de pontuação clínica com base no relatório dos pais, sobre a condição da criança, mímica da face ao exame, e aparência da MT à otoscopia¹⁰⁻¹². Eles também não conseguiram prever um episódio de OMA grave, com base nas observações / escores iniciais. Além disso, muitas dessas variáveis não estão em uso na vida real, na prática diária. Em vez disso, a integração pragmática de sinais, sintomas e achados de otoscopia da MT, são suficientes para a avaliação subjetiva e julgamento do médico.

Fatores que influenciam a gravidade da OMA

Fatores relacionados com o hospedeiro

Até à data, os fatores relacionados ao hospedeiro, associados a um episódio de OMA grave, incluem: idade <2 anos, uso de chupeta, sexo masculino, pais propensos à otite, curta duração do aleitamento materno, presença de hipertrofia adenoideana, níveis altos de mediadores pró-inflamatórios, como a interleucina-10, níveis elevados de lactato desidrogenase, e fazer parte de uma população com risco, como a de origem aborígine australiana, os inuits, os índios nativos americanos¹³.

A OMA bilateral parece ser clinicamente mais grave do que a OMA unilateral ¹⁴. A antibioticoterapia no mês anterior, e qualquer diagnóstico de OMA no último mês são indicadores para um episódio mais grave, e com possibilidade de taxa de falha maior, ao tratamento. As crianças com OMA recorrente (definida como ≥ 3 episódios nos últimos 6 meses, ou ≥ 4 nos últimos 12 meses, com o último episódio recente) têm tendência a uma doença mais grave, semelhante às crianças que tiveram o primeiro episódio de OMA, antes da idade de 7 meses ¹⁵.

Fatores relacionados com a infecção

Os fatores relacionados com infecções incluem as infecções pneumocócicas (em especial as com sorotipos não cobertos pela PCV7, tais como o 19A ¹⁶), as crianças não vacinadas, a formação de biofilme na cavidade da orelha média (em particular pelo *Haemophilus influenzae*) ¹⁷, a não susceptibilidade bacteriana à penicilina e o trato respiratório com cargas virais elevadas e a detecção de vírus múltiplos nas secreções nasofaríngeas, durante o episódio da OMA ^{18,19}.

Fatores relacionados ao ambiente

Os fatores de risco relacionados ao meio ambiente incluem o inverno (quando há muitas infecções respiratórias), exposição passiva à fumaça do tabaco, frequência à creche e presença de outros irmãos com otite na família. O nível socioeconômico mais baixo também é um fator chave que pode influenciar na gravidade da OMA, através da promoção de outros fatores de risco. É importante saber que os fatores que afetam negativamente a qualidade de vida dos pais incluem: o aumento da percepção dos mesmos sobre a gravidade da OMA, a idade da criança muito jovem, e episódios recorrentes de OMA.

Gravidade do *Streptococcus pneumoniae* - causando OMA

No passado, vários estudos tentaram relacionar a gravidade de um episódio de OMA à presença do Sp, um importante otopatógeno. Coffey *et al.* relataram a associação do Sp com a meringite bolhosa ²⁰. Outros relatos, como o de Howie *et al.* mostraram que as crianças com OMA causada pelo Sp estavam propensas a apresentar febre alta e níveis de dor aumentados ⁹. Rodriguez *et al.* descreveram na OMA, uma temperatura mais alta e uma MT intensamente amarela / vermelha, com abaulamento ²¹, quando a etiologia era pelo Sp. Estes estudos provocaram investigações semelhantes, por muitos estudiosos de OMA, com relação a pontuações, que poderiam prever a gravidade da OMA, como descrito anteriormente.

Shaikh *et al.* desenvolveram um escore de sintomas para a OMA chamado de "Escore de sintomas para avaliar a gravidade de uma OMA" (*OMA SOS SCORE*) ²². Essa pontuação indicou a gravidade com 7 comportamentos passíveis de observação direta da mímica facial da criança com OMA: manipulação intensa da orelha, choro, agitação, sono perturbado, diminuição da vontade de brincar, queda do apetite, e febre. Os autores observaram que as crianças com OMA causada pelo Sp apresentaram escores maiores para estes sinais.

Estes achados levaram outros pesquisadores procurar sintomas que indicariam a OMA mais grave, tais como o escore de pontuação facial para a OMA, por Friedman *et al.* ¹². Esse escore classificou a expressão facial dos lactentes com OMA e tentou encontrar a correlação dessas alterações faciais, com a gravidade da OMA. Neste estudo, não foi encontrada correlação entre o escore da mímica

facial e o Sp causando a OMA. Um estudo de McCormick *et al.*¹⁰ agrupou como os pais graduariam a doença, em 5 itens; febre ($0 \leq 38^\circ \text{C}$, $4 = 38-39^\circ \text{C}$ ou $7 \geq 39^\circ \text{C}$); dor de ouvido (0 = nenhum, 4 = ocasional ou 7 = frequente); irritabilidade (0 = nenhum, 4 = ocasional, ou 7 = frequente); alimentação (0 = alimenta bem, 4 = diminuição ligeira do apetite ou 7 = muito fraco apetite); e sono (0 = sono normal, 4 = sono um pouco inquieto ou 7 = sono muito fraco). Os autores tentaram provar uma correlação entre a pontuação destes sinais e sintomas com os patógenos bacterianos da OMA, mas não foi possível demonstrar uma correlação clara.

Como os sintomas não eram indicadores suficientes da gravidade da AOM, Freidman *et al* decidiram acrescentar um dado importante ao exame físico: a avaliação da MT. Eles classificaram a pontuação como "sistema otológico-8" (OS-8)¹². Esta pontuação inclui vários estágios de alterações da MT na evolução da OMA: 0 = normal ou efusão sem eritema; 1 = eritema apenas, sem efusão; 2 = eritema, nível de fluido do ar, líquido límpido; 3 = eritema, efusão completa, sem opacificação; 4 = eritema, opacificação com nível de ar-líquido ou bolhas de ar, sem abaulamento; 5 = eritema, efusão completa, opacificação e não abaulamento; 6 = eritema, abaulamento "arredondado" da membrana timpânica; e 7 = eritema, abaulamento, efusão completa e opacificação com formação de *bulla*. Os autores concluíram que, na presença de eritema, preenchimento total de efusão e opacificação (grau 5 ou acima) tinham maior probabilidade de diagnosticar e tratar com antibióticos. Além disso, o exame físico, e não a história, tiveram uma grande influência nas decisões de abordar a OMA.

McCormick *et al*¹⁰ mostraram a relação entre a presença de uma MT abaulada e a OMA causada pelo Sp. Concluiu-se que uma MT abaulada estava associada, de maneira muito forte, ao achado de patógenos bacterianos ou de combinações bacterianas / virais, em comparação com culturas puras ou negativas ($p = 0,01$). Eles ainda afirmaram que encontrar a MT abaulada poderia prever uma OMA bacteriana, com um valor preditivo positivo de 74% e um valor preditivo negativo de 45%. As MT abauladas também foram observadas, de modo um pouco mais frequente, em orelhas infectadas pelo Sp.

Para concluir, os achados relativos à possível previsão da gravidade da OMA, ou da OMA causada pelo Sp são um tanto ambíguos: fatores de risco - não diferenciam; sistemas de pontuação feitos pelos pais - não diferenciam; expressões faciais - não diferenciam; sintomas e sinais pontuação - não diferenciam. Somente os achados otoscópicos, como o abaulamento da MT podem indicar, até certo ponto, a gravidade da OMA ou da OMA induzida pelo Sp.

Achados laboratoriais e a gravidade da OMA

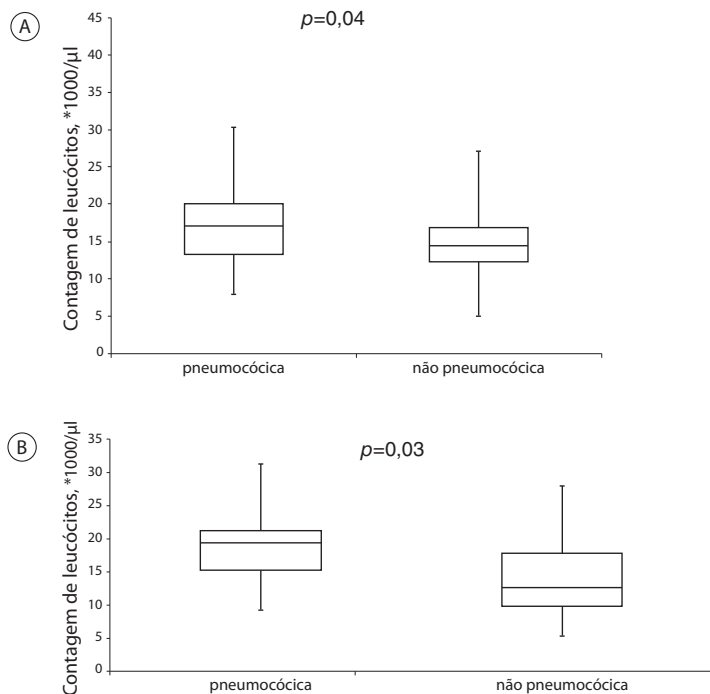
Uma abordagem diferente e mais pragmática foi procurar achados laboratoriais na OMA causada pelo Sp e a causada por todas as outras causas. A possibilidade de ter como base os resultados laboratoriais é interessante e realista, para fins de tomada de decisão, particularmente para diferenciar a OMA pneumocócica da não pneumocócica, num ambiente de cuidados de emergência.

Num estudo que datava da era pré-PCV, Polachek *et al* encontraram contagens significativamente mais elevadas de leucócitos e da contagem absoluta de neutrófilos, nos casos de OMA causados pelo Sp, quando comparados com cul-

turas para o *Haemophilus influenza* positiva ou negativa, em casos de OMA.²³ Outro achado foi que níveis elevados da Proteína-C Reativa (PCR) estavam mais frequentemente associados à OMA causada por bactérias, que por vírus.

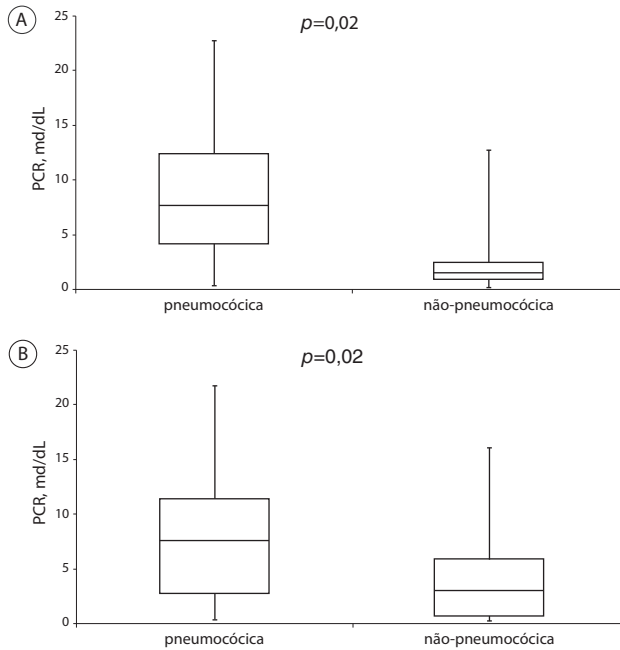
A fim de verificar se estes achados também seriam válidos na era pós-PCV, Ovnat Tamir *et al.*²⁴ publicaram recentemente um estudo, examinando a correlação entre achados laboratoriais comuns e o (s) agente (s) causador (es) de OMA, em um subconjunto de crianças pequenas com episódios de OMA grave, numa era em que as PCVs foram gradualmente implementadas em Israel. Os autores descobriram que as contagens de leucócitos (particularmente dos neutrófilos) e da proteína C-reativa (PCR) foram significativamente elevadas nos episódios de OMA pneumocócica *versus* na OMA não-pneumocócica. No grupo OMA pneumocócica, as contagens de leucócitos foram maiores em crianças "não imunizadas pela PCV", quando comparadas às crianças "imunizadas pela PCV7 / PCV13" (**Figura 1**). As diferenças nos níveis de PCR entre os três grupos de pacientes com OMA pneumocócica foram leves e não significativas (**Figura 2**). Os resultados atuais indicam que, com a mudança dos patógenos da OMA, confiar nos achados laboratoriais pode se tornar mais complexo e não mais confiável (**Figura 3A e B**).

Figura 1. Box plots mostrando a contagem de leucócitos, de acordo com o sexo.



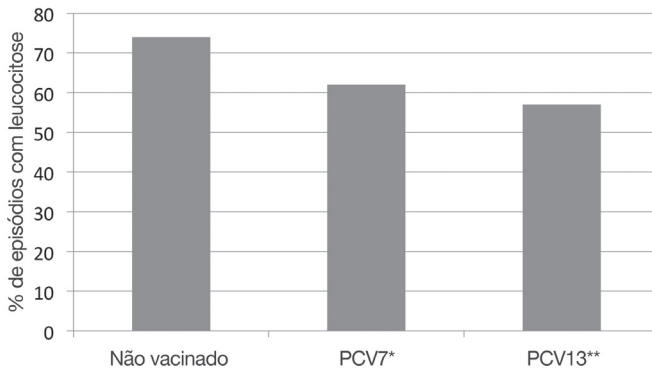
(A) Masculinos. Os resultados são mostrados para 29/39 pacientes do grupo pneumococo e para 18/22 pacientes do grupo não-pneumococo com contagem de leucócitos (B) Femininos. Os resultados são mostrados para 20/26 pacientes do grupo pneumococo e para 13/19 pacientes do grupo não-pneumococo com contagem de leucócitos.

Figura 2: Box plots mostrando os níveis de Proteína C-reativa, de acordo com o sexo.



(A) Masculino. Os resultados são mostrados para 27/39 pacientes do grupo pneumococo e para 14/22 pacientes do grupo não-pneumococo que tinham níveis de Proteína-C reativa. **(B)** Feminino. Os resultados são mostrados para 19/26 pacientes do grupo pneumococo e para 12/19 pacientes do grupo não-pneumococo que tinham níveis de Proteína-C reativa.

Figura 3A. Proporção de episódios de OMA pneumocócica, com leucocitose, de acordo com o status vacinal para a PCV.



Os resultados são mostrados para 22/30 pacientes do grupo não imunizado, 15/22 do grupo PCV7 e de 12/13 pacientes do grupo PCV13 que tinham contagem no sangue

* $p=0,12$ para PCV7 vs. não imunizado

** $p=0,04$ para PCV13 vs. não imunizado.

Figura 3B. Proporção de episódios de OMA por pneumococo com Proteína- C elevada, de acordo com o *status* para PCV.



Os resultados são mostrados para 22/30 pacientes do grupo não imunizado, 12/22 do grupo PCV7 e 12/13 pacientes do grupo PCV13 que tinham Proteína-C elevada. As diferenças entre os grupos foi insignificante.

Conclusão

Diferenciar a OMA grave ou a OMA causada pelo Sp pode-se tornar cada vez mais complexo, no futuro. A necessidade de pesquisas nesta área ainda é muito grande, devido ao fato que a OMA é uma das infecções mais prevalentes na infância.

Referências bibliográficas

1. Smith DF, Boss EF. Racial/ethnic and socioeconomic disparities in the prevalence and treatment of otitis media in children in the United States. *Laryngoscope*. 2010;120(11):2306-12.
2. Henderson FW, Collier AM, Clyde WA, Denny FW. Respiratory-syncytial-virus infections, reinfections and immunity. A prospective, longitudinal study in young children. *N Engl J Med*. 1979;300(10):530-4.
3. Heikkinen T, Thint M, Chonmaitree T. Prevalence of various respiratory viruses in the middle ear during acute otitis media. *N Engl J Med*. 1999;340(4):260-4.
4. Kalu SU, Ataya RS, McCormick DP, Patel JA, Revai K, Chonmaitree T. Clinical spectrum of acute otitis media complicating upper respiratory tract viral infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(2):95-9.
5. van der Linden M, Imohl M, Busse A, Rose M, Adam D. Bacterial spectrum of spontaneously ruptured otitis media in the era of pneumococcal conjugate vaccination in Germany. *Eur J Pediatr*. 2015;174(3):355-64.
6. Gisselsson-Solén M, Henriksson G, Hermansson A, Melhus A. Effect of pneumococcal conjugate vaccination on nasopharyngeal carriage in children with early onset of acute otitis media - a randomized controlled trial. *Acta Otolaryngol*. 2015;135(1):7-13.
7. Leibovitz E, Satran R, Piglansky L, Raiz S, Press J, Leiberman A, *et al*. Can acute otitis media caused by *Haemophilus influenzae* be distinguished from that caused by *Streptococcus pneumoniae*? *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22(6):509-15.
8. Rodriguez WJ, Schwartz RH. *Streptococcus pneumoniae* causes otitis media with higher fever and more redness of tympanic membranes than *Haemophilus influenzae* or *Moraxella catarrhalis*. *Pediatr Infect Dis J*. 1999;18(10):942-4.

9. Howie VM, Ploussard JH, Lester RL, Jr. Otitis media: a clinical and bacteriological correlation. *Pediatrics*. 1970;45(1):29-35.
10. McCormick DP, Lim-Melia E, Saeed K, Baldwin CD, Chonmaitree T. Otitis media: can clinical findings predict bacterial or viral etiology? *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19(3):256-8.
11. Shaikh N, Wang EE, Arguedas A, Dagan R, Soley C, Song J, *et al*. Acute otitis media severity of symptom score in a tympanocentesis study. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(3):253-5.
12. Friedman NR, McCormick DP, Pittman C, Chonmaitree T, Teichgraeber DC, Uchida T, *et al*. Development of a practical tool for assessing the severity of acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25(2):101-7.
13. Hoffman HJ, Daly KA, Bainbridge KE, Casselbrant ML, Homøe P, Kvestad E, *et al*. Panel 1: Epidemiology, natural history, and risk factors. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;148(4 Suppl):E1-E25.
14. Uitti JM, Laine MK, Tähtinen PA, Ruuskanen O, Ruohola A. Symptoms and otoscopic signs in bilateral and unilateral acute otitis media. *Pediatrics*. 2013;131(2):e398-405.
15. Ben-Shimol S, Givon-Lavi N, Leibovitz E, Raiz S, Greenberg D, Dagan R. Impact of Widespread Introduction of Pneumococcal Conjugate Vaccines on Pneumococcal and Nonpneumococcal Otitis Media. *Clin Infect Dis*. 2016.
16. Ochoa-Gondar O, Figuerola-Massana E, Vila-Corcoles A, Aguirre CA, de Diego C, Satue E, *et al*. Epidemiology of *Streptococcus pneumoniae* causing acute otitis media among children in Southern Catalonia throughout 2007-2013: Incidence, serotype distribution and vaccine's effectiveness. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2015;79(12):2104-8.
17. Mizrahi A, Cohen R, Varon E, Bonacorsi S, Bechet S, Poyart C, *et al*. Non typable-Haemophilus influenzae biofilm formation and acute otitis media. *BMC Infect Dis*. 2014;14:400.
18. Pettigrew MM, Gent JF, Pyles RB, Miller AL, Nokso-Koivisto J, Chonmaitree T. Viral-bacterial interactions and risk of acute otitis media complicating upper respiratory tract infection. *J Clin Microbiol*. 2011;49(11):3750-5.
19. Chonmaitree T, Alvarez-Fernandez P, Jennings K, Trujillo R, Marom T, Loeffelholz MJ, *et al*. Symptomatic and asymptomatic respiratory viral infections in the first year of life: association with acute otitis media development. *Clin Infect Dis*. 2015;60(1):1-9.
20. Coffey JD, Jr. Otitis media in the practice of pediatrics. *Bacteriological and clinical observations*. *Pediatrics*. 1966;38(1):25-32.
21. Rodriguez WJ, Khan WH, Sait T, Chhabra OP, Guarinello A, Smith AW, *et al*. Sultamicillin (sulbactam/ampicillin) versus amoxicillin in the treatment of acute otitis media in children. *The Journal of international medical research*. 1990;18 Suppl 4:78d-84d.
22. Shaikh N, Hoberman A, Paradise JL, Rockette HE, Kurs-Lasky M, Colborn DK, *et al*. Responsiveness and construct validity of a symptom scale for acute otitis media. *The Pediatric infectious disease journal*. 2009;28(1):9-12.
23. Polachek A, Greenberg D, Lavi-Givon N, Broides A, Leiberman A, Dagan R, *et al*. Relationship among peripheral leukocyte counts, etiologic agents and clinical manifestations in acute otitis media. *The Pediatric infectious disease journal*. 2004;23(5):406-13.
24. Ovnat Tamir S, Roth Y, Goldfarb A, Grotto I, Marom T. Severity of pneumococcal versus non-pneumococcal acute otitis media in children. *Clinical otolaryngology : official journal of ENT-UK ; official journal of Netherlands Society for Oto-Rhino-Laryngology & Cervico-Facial Surgery*. 2015;40(4):370-7.