

Otite Média Aguda Difícil de Tratar (Complicada, Recalcitrante): Implicações Microbiológicas e Prevenção pela Vacinação

Eugene Leibovitz

Introdução

A otite média aguda (OMA) difícil de tratar (complicada, recalcitrante) é um problema pediátrico comum, afetando quase 20% das crianças no seu primeiro ano de vida ¹. Inclui duas entidades importantes: OMA persistente e OMA recorrente. Ainda se discute se a característica persistente ou recorrente da OMA reflete a persistência da infecção original ou se se trata de uma nova infecção.

A erradicação bacteriana na OMA, ainda que seja desejável, pode ser difícil de ser conseguida na prática diária. O uso do método de “timpanocentese dupla” tornou possível a avaliação da erradicação bacteriana durante o tratamento da OMA com antibióticos, e também a associação entre a erradicação bacteriana e a cura clínica². Este método requer a obtenção de uma cultura do fluido da orelha média (FOM) por timpanocentese imediatamente antes e também após o início do tratamento (geralmente 3-5 dias após o início do tratamento com antibióticos).

Vamos discutir a importância da erradicação bacteriológica do FOM e também dos patógenos nasofaríngeos na OMA, com ênfase maior na prevenção dos episódios recorrentes. Também será apresentada a informação disponível sobre o possível impacto da vacina pneumocócica conjugada 7-valente (PCV-7) sobre a ocorrência de OMA de tratamento difícil em crianças

OMA persistente (não responsiva)

Se os sinais e sintomas da OMA persistirem por $\geq 48-72$ horas após o início dos antibióticos, é provável que a terapêutica tenha falhado, a infecção original não tenha sido tratada. Contudo, pode-se debater se a OMA persistente reflete a persistência da infecção original (como resultado da falta de resposta à terapêutica com antibiótico e a não erradicação dos patógenos iniciais) ou uma nova infecção (persistência ou reaparecimento de sinais e sintomas clínicos, e isolamento de um novo patógeno).

Um estudo sobre o efeito do tratamento com antibióticos sobre a prevalência dos patógenos isolados do FOM em casos de OMA, em que houve falha da terapêutica com antibiótico, verificou que o *Streptococcus pneumoniae* era mais prevalente em pacientes com OMA após um tratamento recente com antibióticos ³. Além disso, a resistência à penicilina das cepas de *S. pneumoniae* isoladas foi mais elevada naqueles pacientes que haviam recebido antibióticos, em comparação com os que não tinham sido tratados recentemente.

OMA recorrente (OMA-R)

As crianças com menos de dois anos de idade estão sob um risco maior de OMA-R e efusão persistente da orelha média, após um episódio de OMA^{1,4}. Além da idade, outros fatores determinantes da recidiva depois de um episódio de OMA incluem sexo masculino, histórico de irmãos com OMA recorrente, não ter sido amamentado, falha do tratamento clínico primário, doença bilateral, ser fumante passivo, frequentar berçário, a estação do ano e um histórico de OMA-R.

A OMA-R clínica é definida como o reaparecimento de OMA depois de um tratamento bem sucedido com antibióticos, com melhora clínica/cura de um episódio inicial de OMA. A OMA-R com confirmação bacteriológica é definida pela presença de uma recorrência de um microorganismo idêntico ao isolado no episódio original da OMA. A OMA-R é comum em crianças com tendência a otite (definidas como sendo as crianças com ≥ 3 episódios de OMA nos seis meses anteriores ou ≥ 4 episódios no ano anterior à OMA). Com um ano de idade, mais de 60% das crianças tiveram um episódio de OMA e 17% tiveram pelo menos três episódios de OMA. É importante entender a dinâmica da recorrência de OMA para sua conduta terapêutica adequada.

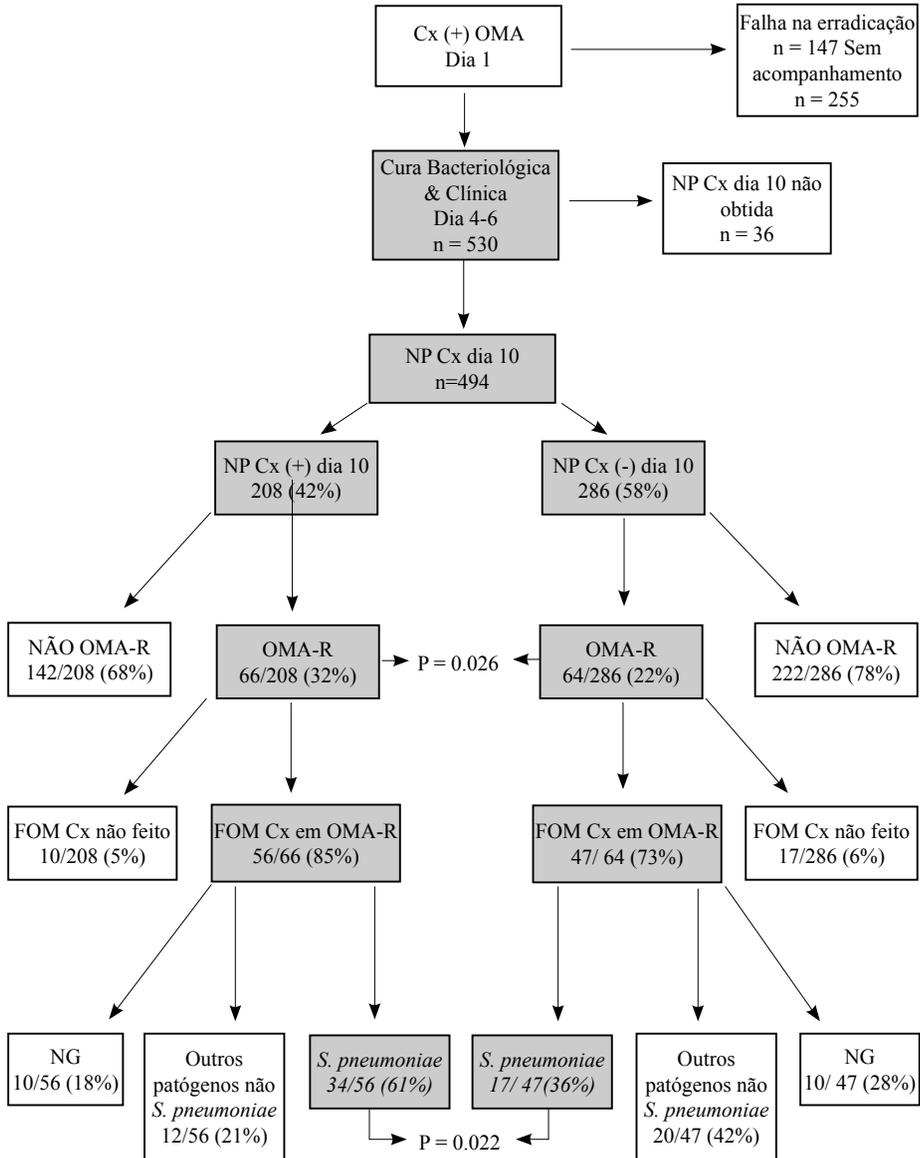
Microbiologia da OMA recorrente: correlação com os patógenos da OMA inicial

Em um estudo realizado para determinar a relação entre os patógenos isolados de OMA em 108 casos de OMA-R na fase precoce (3-4 semanas após completar o tratamento com antibióticos para o episódio que iniciou a OMA) estudando e analisando os patógenos causadores do episódio inicial da OMA, Leibovitz e colaboradores⁴ verificaram que a maioria dos episódios de OMA-R que ocorriam dentro de um mês desde o final da terapêutica com antibióticos eram infecções novas. As recidivas bacteriológicas representaram apenas 28% de todos os casos. Destes, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* não tipável ou estes dois patógenos (infecção mista) foram isolados em 43%, 40% e 17% dos casos, respectivamente. A maioria das recidivas de OMA-R com confirmação bacteriológica desenvolviam-se dentro das duas primeiras semanas depois de completada a terapêutica com antibióticos, mas mesmo dentro deste período de tempo, a maioria das recorrências foram causadas por um novo patógeno. O *H. influenzae* não causou as recorrências de OMA-R com confirmação bacteriológica, depois de decorridos 14 dias após o término da terapêutica⁴.

Eradicação dos patógenos no episódio inicial de OMA e a relação com a ocorrência e a microbiologia dos episódios subseqüentes de OMA recorrente

A relação entre a erradicação de patógenos presentes no nasofaringe e no FOM e a recorrência de OMA foi objeto de dois estudos recentes^{5,6}. Libson e colaboradores⁵ exploraram a relação entre a colonização da nasofaringe por *S. pneumoniae* ao final da terapêutica de um episódio inicial de OMA e a etiologia do episódio seguinte de OMA, ocorrendo dentro de três semanas após completada a terapêutica. As culturas de material da nasofaringe (NP) foram obtidas de 494 (93%) dos 530 pacientes (Cx) ao final do tratamento bem sucedido de OMA com antimicrobianos (erradicação bacteriológica e melhora clínica/cura). Estes dados estão mostrados no **Algoritmo** que se segue.

Algoritmo. Relação entre a colonização do nasofaringe por *S. pneumoniae* ao final da terapia com antibiótico de um episódio inicial de OMA e a etiologia do episódio seguinte de OMA ocorrendo dentro de três semanas após completada a terapêutica.



CX= pacientes

NP= nasofaringe

NG= no growth (sem crescimento de microorganismos)

FOM= fluido de orelha média

Ao final da terapêutica, nas culturas de nasofaringe em 208 (42%) de 494 pacientes foram isolados *S. pneumoniae*. OMA-R foi encontrada em 130 (26%) de 494 pacientes: 66 (32%) de 208 com culturas da nasofaringe positivas para *S. pneumoniae* e 64 de 286 (22%) sem culturas da nasofaringe positivas para *S. pneumoniae* ao final da terapêutica ($P = 0,026$). O FOM foi positivo para *S. pneumoniae* durante OMA-R em 34 (61%) de 56 pacientes com culturas da nasofaringe positivas para *S. pneumoniae* ao final da terapêutica e 17 (36%) de 47 pacientes sem culturas da nasofaringe positivas para *S. pneumoniae* ao final da terapêutica ($P = 0,022$). O mesmo sorotipo foi identificado em 24 (80%) de 30 pares (nasofaringe ao final da terapêutica e FOM na ocorrência de OMA-R) de *S. pneumoniae*. Uma identidade completa entre as cepas isoladas foi encontrada por eletroforese em gel de campo pulsado em 22 (96%) de 23 pares de *S. pneumoniae* disponíveis para exame. Os autores concluíram que a presença de *S. pneumoniae* na nasofaringe ao final do tratamento bem sucedido de OMA com antimicrobianos predis põe a uma recorrência clínica precoce ⁵.

Em um estudo analisando o desfecho em 673 pacientes com OMA, com cultura positiva, incluídos em diversos estudos com timpanocentese dupla, Asher e colaboradores ⁶ relataram que a falha na erradicação dos patógenos do FOM durante tratamento com antibiótico estava associada com recorrências clínicas de OMA, mesmo em pacientes mostrando melhora clínica/cura ao final do tratamento. Entre os dias 4-6 do tratamento, 189/673 (28%) pacientes tiveram FOM com cultura positiva. Pacientes que tiveram melhora clínica/cura no dia 11-14 (final do tratamento), apesar de terem cultura positiva entre os dias 4-6, tiveram episódios de OMA recorrente com maior frequência (53/151, 35%) do que aqueles que tiveram FOM com cultura negativa (114/476, 24%; $P = 0,007$). Quarenta e um (77%) dos 53 pacientes com cultura positiva (no dia 4-6) e melhora clínica/cura entre os dias 11-14 foram submetidos à timpanocentese quando a OMA recidivou e 29/41 (71%) tiveram cultura positiva na recorrência. A identidade por eletroforese em gel de campo pulsado entre os patógenos na recorrência e aqueles que persistiam no FOM entre os dias 4-6 foi de 19/29 (66%), dado que pode ser comparado com 31/86 (36%) dos pacientes avaliados com recorrência e FOM com cultura negativa entre os dias 4-6 ($P=0,005$). Isto demonstra que as recorrências de OMA eram causadas, sobretudo, por patógenos inicialmente presentes no FOM e persistentes durante o tratamento.

Tendo por base os dois estudos, fica aparente que as taxas mais elevadas de OMA-R clínica são causadas principalmente pelos patógenos que persistem no FOM e/ou nasofaringe, e que não foram erradicados pelo tratamento inicial com antibióticos. Estes achados enfatizam a importância da erradicação bacteriológica na prevenção de episódios de OMA-R.

O papel da vacina pneumocócica conjugada 7-valente (PCV-7) na redução da carga de OMA difícil de tratar

Uma análise do impacto de PCV-7 sobre OMA no grupo inicial do estudo Northern California Kaiser Permanent com 37.868 crianças, acompanhadas durante três anos e meio depois da imunização, revelou que a PCV-7 reduziu as consultas em decorrência de otite em 7,8%, prescrições de antibióticos em 5,7% e

colocação de tubo em 24% ⁷. Além disso, os episódios frequentes de otite média foram reduzidos em 10% em crianças com três consultas até 26% nas crianças que tinham 10 ou mais consultas devido a otite em um período de seis meses. Em um estudo populacional em Tennessee e Rochester, NY, depois da inclusão da vacina no programa de vacinação rotineira da infância nos Estados Unidos, Poehling e colaboradores ⁸ relataram uma redução significativa (muito maior do que a anteriormente relatada em diversos ensaios clínicos) nas consultas devidas à otite média, com uma diminuição de 118 e 430 consultas/1.000 crianças, respectivamente. Os episódios frequentes de otite média diminuíram em 17% e 28%, respectivamente (comparando 2000-2001 com a coorte de nascidos em 1998-1999), enquanto que a colocação de tubos de ventilação para igualar a pressão caiu em 16% e 23%, respectivamente. Recentemente, Zhou e colaboradores ⁹ relataram uma queda de 42,7% e 41,9%, respectivamente, no número de visitas ambulatoriais e prescrições de antibióticos atribuíveis a OMA entre 1997-1999 até 2004 em uma população pediátrica < 2 anos de idade vacinadas com PCV-7.

Em um estudo randomizado, duplo cego, 74 crianças belgas com idades entre um e sete anos, com histórico de OMA recorrente, foram imunizadas com PCV-7 seguida por um reforço usando polissacarídeo pneumocócico 23-valente, e depois acompanhadas durante 26 meses ¹⁰. Os autores relataram que não houve redução no número de episódios de OMA no grupo que recebeu a vacina pneumocócica em relação ao grupo controle, sem mudanças na presença de pneumococos no nasofaringe como um todo. Estes resultados são desapontadores e sugerem que o impacto da PCV-7 pode ser muito maior se for administrada na primeira infância, e a vacina pode não ser útil quando a recorrência de OMA estiver estabelecida.

Conclusões

Mostramos que, em sua maioria, os episódios de OMA-R ocorrendo dentro de um mês após a terapêutica bem sucedida com antibiótico são infecções novas. Demonstramos que a não erradicação patógenos de FOM e/ou da nasofaringe durante o tratamento do episódio inicial de OMA com antibiótico está associada com taxas mais elevadas de OMA-R clínica, mesmo que os pacientes tenham mostrado uma melhora clínica ou até mesmo a cura ao final da terapêutica. Foi demonstrado que a maioria destas recorrências é causada por FOM e/ou patógenos da nasofaringe não erradicados inicialmente pelo tratamento com antibiótico. Por isto, os estudos aqui apresentados claramente enfatizam a importância da erradicação bacteriológica na prevenção de episódios de OMA-R. A imunização rotineira com PCV-7 nos Estados Unidos levou a uma diminuição impressionante no número de casos de OMA de tratamento difícil.

Referências bibliográficas

1. Arrieta A, Singh J. Management of recurrent and persistent acute otitis media: new options with familiar antibiotics. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: S115–S124.
2. Dagan R, Schneider S, Givon-Lavi N, Greenberg D, Leiberman A, Jacobs M, Leibovitz E. Failure to achieve early bacterial eradication increases clinical failure rate in acute otitis media in young children. *Pediatr Infect Dis J* 2007

3. Leibovitz E, Raiz S, Piglansky L, Greenberg D, Yagupsky P, Fliss DM, et al. Resistance pattern of middle ear fluid isolates in acute otitis media recently treated with antibiotics. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 463–9.
4. Leibovitz E, Greenberg D, Piglansky L, Raiz S, Porat N, Press J, et al. Recurrent acute otitis media occurring within one month from completion of antibiotic therapy: relationship to the original pathogen. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 209–16.
5. Libson S, Dagan R, Greenberg D, Porat N, Trepler R, Leiberman A, et al. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* at the completion of successful antibiotic treatment of acute otitis media predisposes to early clinical recurrence. *J Infect Dis* 2005; 191: 1869–75.
6. Asher E, Dagan R, Greenberg D, Givon-Lavi N, Libson S, Porat N, et al. Persistence of pathogens despite clinical improvement in antibiotic-treated acute otitis media is associated with clinical and bacteriologic relapse. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 296–301.
7. Black S, Shinefield H, Fireman B, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 187-195.
8. Poehling KA, Szilagyi PG, Grijalva CG, et al. Reduction of frequent otitis media and pressure-equalizing tube insertions in children after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics* 2007; 119: 707-15.
9. Zhou F, Shefer A, Kong Y, Nuorti JP. Trends in acute otitis media-related health care utilization by privately insured young children in the United States, 1997-2004. *Pediatrics* 2008; 121: 253-260.
10. Veenhoven R, Bogaert D, Uiterwaal C, Brouwer C, Kiezebrink H, Bruin J, et al. Effect of conjugate pneumococcal vaccine followed by polysaccharide pneumococcal vaccine on recurrent acute otitis media: a randomized study. *Lancet* 2003; 361: 2189-2195.