



Brazilian Journal of OTORHINOLARYNGOLOGY

www.bjorl.org



EDITORIAL

Acute otitis media in children: a vaccine-preventable disease? ☆



Otite média aguda na infância: uma doença prevenível por vacinas?

A otite média aguda (OMA) é uma das mais frequentes doenças na infância, sendo a principal causa de consulta médica e de prescrição de antimicrobianos em países desenvolvidos, onde lactentes usam em média mais de 40 dias de antimicrobianos por ano. Na era anterior à introdução das vacinas pneumocócicas conjugadas estimava-se que quatro em cada cinco crianças apresentariam um episódio de OMA até completar três anos, com o pico de incidência entre seis e 18 meses, e que 40% delas teriam pelo menos seis episódios recorrentes até completar sete anos.

Outro aspecto de vital importância em saúde pública é que a carga da doença e suas complicações têm um impacto muito mais significativo em países em desenvolvimento. Estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS) mostram que aproximadamente 51.000 mortes ocorrem anualmente, em crianças menores de cinco anos, atribuídas às complicações da OMA, como, por exemplo, as infecções intracranianas. Adicionalmente, aproximadamente 60% das centenas de milhões de indivíduos que evoluem com otite crônica supurativa apresentam prejuízo na audição e alterações do comportamento.¹

Essas características da OMA tornam a possibilidade de preveni-la, através de vacinas, a principal e mais atrativa opção para o seu manejo. Em relação aos patógenos bacterianos causadores de OMA, inúmeros estudos demonstraram que o *S. pneumoniae* junto com o *Haemophilus influenzae* não tipável (HiNT) e a *Moraxella catarrhalis* são os principais agentes etiológicos envolvidos. *Streptococcus pyogenes* e *Staphylococcus aureus* são patógenos também encontrados, porém em muito menor proporção. Finalmente, os

agentes virais [influenza, vírus sincicial respiratório (VRS), adenovírus, parainfluenza e outros] respondem, isoladamente, por aproximadamente 30% dos casos e, em conjunto com bactérias, por aproximadamente 15% dos casos de OMA.²

A incorporação das vacinas pneumocócicas conjugadas em programas de imunização rotineiro de lactentes em um número cada vez maior de países no mundo, assim como a ampliação das recomendações da vacina de influenza para diversos grupos etários pediátricos, criaram uma expectativa de redução da morbidade relacionada às OMAs nessas populações. A experiência obtida com a consolidação desses programas em todo o mundo nos ensinou importantes lições, que merecem uma análise neste editorial.

A avaliação do impacto da vacina de influenza na redução de episódios de OMA, em estudos randomizados e controlados, mostrou resultados conflitantes em relação à eficácia da vacina de gripe para prevenção de episódios de OMA em crianças. A presença de um amplo espectro de vírus respiratórios potencialmente implicados na OMA em crianças, além da menor eficácia da vacina de influenza em lactentes – o grupo etário mais acometido pelas otites – são os principais motivos da limitada eficácia das vacinas de influenza em prevenir episódios de OMA em crianças.³

Apesar de terem sido desenvolvidas com o objetivo precípuo de prevenir as doenças pneumocócicas invasivas (meningite, sepsis e pneumonia bacteriêmica), a contribuição das vacinas pneumocócicas conjugadas (PCVs) para a diminuição das infecções mucosas (em especial das otites) sempre foi um tema de grande debate. Os resultados dos estudos pré-licenciamento dessas vacinas apontavam para uma potencial redução de no máximo 10% dos episódios de OMA entre crianças vacinadas. Entre as principais razões do limitado desempenho das PCVs na prevenção da OMA destacamos o fato de que os sorotipos contemplados nas diversas vacinas existentes (PCV7, PCV10 e PCV13) são responsáveis por uma pequena parcela desses casos, se levarmos em conta o número total de sorotipos de pneumococos circulantes

DOI se refere ao artigo:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2017.02.004>

☆ Como citar este artigo: Sáfiadi MA, Jarovsky D. Acute otitis media in children: a vaccine-preventable disease? Braz J Otorhinolaryngol. 2017;83:241–2.

(pelo menos 98 já foram identificados). Além disso, os estudos mostraram uma tendência de substituição dos patógenos causadores de OMA nas populações vacinadas, com aumento na prevalência de outros otopatógenos e de sorotipos de pneumococos não incluídos nas vacinas (fenômeno de *replacement* – substituição).⁴ Ainda nesses estudos foi verificada uma maior eficácia para desfechos considerados mais graves, associados às otites complexas, como a colocação de tubos de timpanostomia, e a presença de otite média recorrente. Esses resultados sugeriam que o uso das PCVs em lactentes jovens seria mais efetivo para a prevenção de otites complexas e otites crônicas com efusão do que para prevenção de episódios de otite média aguda simples.

O *S. pneumoniae* é reconhecido como um patógeno responsável por infecções precoces, pode funcionar como um gatilho para a ocorrência de lesão da orelha média, desencadear uma cascata de eventos que resultam em infecções subsequentes polimicrobianas, mais frequentemente relacionadas às cepas de HiNT e formação de biofilmes. As infecções causadas pelo HiNT têm maior risco de falhas de tratamento e complicações como recorrência e cronicidade.⁵

Outro achado importante desses estudos foi a constatação de que a administração tardia das PCVs, em pré-escolares com mais de um ano, mostrou-se pouco efetiva para a prevenção de casos complexos quando comparada com a administração da PCVs em lactentes jovens. A provável interpretação desse achado é que a vacinação com PCVs em crianças mais velhas, que já tiveram um episódio inicial de otite pneumocócica, não poderá exercer efeito protetor na prevenção dos eventos que levam à formação da otite média complexa e crônica, uma vez que as alterações patogênicas que predispõem essas crianças aos episódios subsequentes já foram desencadeadas e nesse estágio os sorotipos contemplados nas PCVs não são uma causa relevante de infecção.⁵

Após a introdução das diversas PCVs em programas de imunização de lactentes, os estudos observacionais, de "mundo real", constataram uma redução significativa não apenas nos episódios de OMA, mas principalmente na incidência e na prevalência de casos complexos. De maneira geral a magnitude de redução excedeu substancialmente as previsões baseadas nos resultados obtidos nos estudos pré-licenciamento. Por exemplo, nos Estados Unidos, poucos anos após a introdução da PCV7, foi observada uma redução de até 28% nas taxas de otite média frequente, 23% nas taxas de colocações de tubo de ventilação, 42% nas prescrições de antimicrobianos e de 43% nas taxas de consultas ambulatoriais relacionadas à otite média em crianças menores de 2 anos. No Reino Unido, observou-se uma redução de 22% nas taxas de incidência de otite média em crianças abaixo de 10 anos após a introdução da PCV7, com uma redução adicional de 19% após a substituição da PCV7 pela PCV13.^{4,5} De maneira similar, no Brasil, as taxas de consultas ambulatoriais relacionadas às otites médias de todas as causas diminuíram 44% em crianças de dois a 23 meses após a introdução da PCV10.⁶ Merece destaque, ainda, a redução nas taxas de incidência de pneumococos resistentes à penicilina, tanto entre os isolados de doença invasiva como entre os isolados de orelha média e de nasofaringe.^{4,5}

O licenciamento da vacina pneumocócica 10-valente (PCV10), que usa como proteína carreadora, em oito dos seus 10 sorotipos, a proteína D do *Haemophilus influenzae* trazia a perspectiva de um potencial benefício adicional de proteção contra as infecções causadas pelo HiNT. Entretanto, até esse momento não foi possível demonstrar de maneira convincente, nos diversos países em que essa vacina foi introduzida, que esse efeito possa ser obtido em crianças vacinadas com a PCV10.

Dessa forma, apesar dos dados promissores em relação ao impacto das PCVs na carga da OMA e de suas complicações, é importante salientar que o benefício principal dessas vacinas continua a ser a prevenção das doenças invasivas pneumocócicas na infância. O desenvolvimento, nas próximas décadas, de vacinas mais efetivas contra o vírus influenza; vacinas contra outros vírus de relevância clínica como VRS, adenovírus e o parainfluenza; vacinas proteicas que possam oferecer proteção universal contra todos os sorotipos pneumocócicos; assim como vacinas efetivas contra as infecções pelo HiNT, geralmente associadas às otites recorrentes e complexas; será de fundamental importância para que possamos finalmente considerar a otite uma doença prevenível por vacinas.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Vergison A, Dagan R, Arguedas A, Bonhoeffer J, Cohen R, Dhooge I, et al. Otitis media and its consequences: beyond the earache. *Lancet Infect Dis*. 2010;10:195–203.
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(3):e0150949.
3. Norhayati MN, Ho JJ, Azman MY. Influenza vaccines for preventing acute otitis media in infants and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;24:CD010089.
4. Fortanier AC, Venekamp RP, Boonacker CW, Hak E, Schilder AG, Sanders EA, et al. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing otitis media. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;4:CD001480.
5. Dagan R, Pelton S, Bakaletz L, Cohen R. Prevention of early episodes of otitis media by pneumococcal vaccines might reduce progression to complex disease. *Lancet Infect Dis*. 2016;16:480–92.
6. Sartori AL, Minamisava R, Afonso ET, Antunes JLF, Bierrenbach AL, Morais-Neto OL, et al. Reduction in all-cause otitis-related outpatient visits in children after PCV10 introduction in Brazil. Hyderabad, India; 2014.

Marco Aurélio Palazzi Sáfadi^{a,b,*} e Daniel Jarovsky^{a,b}

^a Santa Casa de São Paulo, Faculdade de Ciências Médicas, Departamento de Pediatria, São Paulo, SP, Brasil

^b Hospital Infantil Sabará, Serviço de Infectologia Pediátrica, São Paulo, SP, Brasil

* Autor para correspondência.

E-mail: masafadi@uol.com.br (M.A. Sáfadi).