



# Fatores de risco para otite média secretora

## *Risk factors for otitis media with effusion*

Mario Sánchez-Borges<sup>1</sup>, Nelson Rosário Filho<sup>2</sup>

### RESUMO

A patogênese da otite média secretora é multifatorial e envolve a resposta imunológica, fatores genéticos e anatômicos. Muitos dos fatores relacionados à otite média aguda também têm sido postulados como relevantes para a otite média crônica e recorrente. Evidências indicam que não há diferenças na função da tuba auditiva entre orelhas que desenvolvem otite média crônica (OMC) recorrente e as que não têm OMC. A mucosa da orelha média reage igualmente à inflamação alérgica respiratória. Atopia pode promover disfunção tubária ou reação direta no epitélio da tuba auditiva. Obstrução da tuba auditiva não é o mecanismo principal de OMC, mas a inflamação alérgica do epitélio respiratório da orelha média. Alergia ao leite de vaca é rara em crianças com otite média secretora, no entanto sensibilização a alérgenos inaláveis deve ser investigada, e em casos selecionados, imunoterapia específica pode ser empregada.

**Descritores:** Otite, otite média crônica, otite secretora.

### ABSTRACT

The pathogenesis of otitis media with effusion (OME) is multifactorial and involves immune response, genetic and anatomical factors. Many of the factors related to acute otitis media have also been postulated as relevant for chronic and recurrent otitis media. There is evidence suggesting that there are no differences in Eustachian tube function between ears with recurrent chronic otitis media and those without the condition; the middle ear mucosa has a similar reaction to allergic airway inflammation. Atopy may promote tube dysfunction or a direct reaction in tube epithelium. Eustachian tube obstruction is not the main mechanism of chronic otitis media; rather, allergic inflammation of the middle ear epithelium is. Cow's milk allergy is rare in children with OME, but sensitivity to inhalant allergens should be investigated, and selected cases treated with immunotherapy.

**Keywords:** Otitis, chronic otitis media, otitis media with effusion.

Otite média secretora é definida pela presença de secreção na orelha média sem sinais e sintomas de infecção aguda. É considerada crônica (OMC) se persistente por mais de três meses do início do quadro (se conhecido), ou do diagnóstico. A patogênese da otite média é multifatorial, envolvendo a resposta imunológica, mecanismos que regulam a inflamação, fatores genéticos e função da tuba auditiva<sup>1</sup>.

Vários fatores influenciam o risco de desenvolver otite média aguda (OMA) em crianças<sup>1-3</sup>. Eles incluem:

- *Fatores do indivíduo:* na infância, peso ao nascimento, idade gestacional, anormalidades craniofaciais (incluindo fenda palatina), mãe jovem, história familiar de OMA recorrente, história recente de perda auditiva, gênero, raça.
- *Fisiológicos:* disfunção da tuba auditiva, pneumonia insuficiente das células mastoides, função mucociliar anormal.
- *Patológicos:* atopia/alergia, refluxo gastroesofágico, imunodeficiências, hipertrofia do tecido adenoideano.

1. Departamento de Alergia e Imunologia Clínica, Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas, Venezuela.

2. Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Brasil.

- *Ambiental*: exposição ambiental ao fumo de cigarros<sup>4</sup>, ou outros irritantes respiratórios, poluição do ar (com aumentos nos níveis de CO<sup>2</sup> e NO<sup>2</sup> no ar)<sup>5</sup>, e permanência em creches.
- *Socioeconômico e cultural*: condições de pobreza, falta de amamentação, uso de chupetas.
- *Infeciosas*: infecções do trato respiratório superior, amigdalite aguda, infecção por vírus sincicial respiratório, colonização por *M. catarrhalis*, *S. pneumoniae* ou *H. influenzae*<sup>6</sup>.

### Fatores de risco para otite média crônica (OMC) e recorrente

Muitos dos fatores relacionados à otite média aguda também têm sido postulados como relevantes para a OMC crônica e recorrente. Entre eles, estão as condições gerais, os elementos anatômicos e fisiológicos das vias aéreas superiores, infecções, *status* socioeconômico, fatores genéticos e hematológicos e o ambiente<sup>7,8</sup>.

- *Fatores gerais*: idade inferior a 8 anos, estado de saúde prejudicado, raça, origem aborígine<sup>9</sup>, alergia/atopia<sup>10,11</sup>, sexo masculino<sup>12</sup>, aleitamento materno por menos de quatro meses<sup>13</sup>.
- *Fatores otorrinolaringológicos*: disfunção da trompa de Eustáquio, OM aguda recorrente, rinossinusite crônica, deficiência auditiva, zumbido, função mucociliar anormal, história recente de perda auditiva, tonsilite aguda, aumento dos limiares auditivos em audiometria, hipertrofia adenoideana, ronco<sup>1</sup>.
- *Socioeconômico*: educação materna inferior ao ensino médio, baixo nível socioeconômico, frequência à creche<sup>14</sup>, tamanho da família de mais de 4 membros, viver em áreas rurais.
- *Genética*<sup>15,16</sup>: vários polimorfismos genéticos estão associados com OMC, como os de TLR4, MUC5B, SMAD2 e SMAD4<sup>17</sup>, CX3CR1, IL-10<sup>18</sup>, IL-1R, IL-6, TNF- $\alpha$ <sup>9,20</sup>, CD14, MBL<sup>19,21-24</sup>. Estudos de associação genética indicaram associação de OM com genes para CAPN14, GALNT14, BPIFA3 e BPIFA1 (no cromossoma 20 q11.21)<sup>25</sup>, que estão conectados com a via TGF- $\beta$ . CX3CR1 é um receptor celular em leucócitos que se liga a elementos quimiotáticos. Aumento da atividade quimiotática pode resultar em aumento da inflamação. TLR4, MUC5B, SMAD2 e SMAD4 estão associados à produção de mucina e à ativação da transcrição/mediação de TGF- $\beta$  de vias de sinalização para proliferação/apoptose celular e

diferenciação celular. CAPN14 (no cromossoma 2p 23.1) é um membro da família de calpains de cisteína-proteases citosólicas ativadas por cálcio. GALNT14 (também no cromossoma 2p 23.1) pertence a uma grande subfamília de glicosiltransferases que catalisa a transferência de N-acetil-D-galactosamina (GalNac) em O-glicosilação de substratos de mucina como MUC2, MUC5AC, MUC7 e MUC13. Um histórico familiar positivo está presente em mais de 50% dos pacientes com OM recorrente<sup>26</sup>. Além disso, os estudos de gêmeos e de tripletos demonstraram uma hereditariedade de 57% para agudas e de 72% para infecções de ouvido crônicas<sup>27</sup>.

- *Metabólico/nutricional e hematológico*: altos níveis de vitamina D, chumbo, cádmio, diabetes, baixa contagem de glóbulos vermelhos.
- *Infeciosas*: infecções do trato respiratório superior, tuberculose pulmonar.

Em uma metanálise recente, foram identificados os seguintes fatores de risco para otite média crônica e recorrente: alergia ou atopia, infecção do trato respiratório superior, ronco, história de OM aguda, tabagismo passivo e baixo *status* social<sup>28</sup>. Nas crianças, os preditores adicionais da secreção em orelha média são raça não branca, sexo masculino, período mais curto de permeabilidade do tubo de ventilação e baixa eficiência de dilatação (uma medida da função ativa da tuba auditiva)<sup>29</sup>.

### Fatores de risco adicionais

Dois estudos sugeriram que as doenças alérgicas (asma e rinite alérgica) são fatores predisponentes para a timpanostomia e colocação de tubos de ventilação em crianças<sup>30,31</sup>. Além disso, foram identificados fatores de risco para falha na triagem auditiva devido à otite média. Eles incluem sintomas de resfriado grave, frequentar creches com mais de quatro crianças, ter irmãos, congestão nasal grave e sexo masculino<sup>32</sup>.

Em relação aos fatores que determinam a gravidade da otite média, a idade jovem, história familiar de OMA, exposição à fumaça do tabaco, diagnóstico precoce de otite após o início de infecção do trato respiratório superior e polimorfismos da IL-1 têm sido sugeridos<sup>33</sup>.

### Avaliação e tratamento

Pacientes com OMC devem ser avaliados periodicamente para audição, fonação e linguagem, além de

timpanometria para melhorar a acurácia diagnóstica<sup>1</sup>. Tubos de ventilação são indicados em crianças com idade inferior a 4 anos. Adenoidectomia só está indicada após os 4 anos de idade ou antes, se houver obstrução nasal ou adenoidite crônica<sup>34</sup>.

Rinoconjuntivite alérgica e sensibilização a alérgenos inaláveis devem ser investigadas em pacientes com OMC. Há uma tendência a se superestimar a sensibilização ao leite de vaca em pacientes com OMC. Não há evidências que esta seja verdadeira, pois em uma das mais completas revisões sobre alergia ao leite de vaca não há menção sobre esta relação<sup>35</sup>.

O papel de alergia em OMC é controverso. Há evidências epidemiológicas e imunológicas, pró e contra esta relação. Alergia poderia causar disfunção da tuba auditiva, ou causar diretamente inflamação na orelha média. O tratamento da alergia nasal melhora a OMC. Testes cutâneos por puntura não identificam cerca de 80% dos pacientes com OMC e cuja doença resolve quando alérgenos positivos ao teste intradérmico foram incluídos na imunoterapia. Imunoterapia pode ser empregada nos pacientes com OMC e alergia, mas há pouca informação dos resultados desta abordagem terapêutica na prevenção e tratamento de OMC<sup>36</sup>.

Evidências indicam que não há diferenças na função da tuba auditiva entre orelhas que desenvolvem OMC recorrente e as que não têm OMC<sup>37</sup>.

Biópsias de mucosa da orelha média e simultaneamente de mucosa nasal próximo ao orifício da tuba auditiva na nasofaringe com determinação de IL-4, células T CD3, eosinófilos e mRNA para IL\_5 mostraram que a mucosa de orelha média reage de maneira semelhante à outros sítios respiratórios pela inflamação alérgica tanto que os autores incluem a mucosa da orelha média nas vias aéreas unidas<sup>38</sup>.

Um estudo de coorte de nascimento investigou objetivamente a associação de OMC aos 6 anos de idade com asma, eczema, rinite alérgica e não alérgica, inflamação e eosinofilia. Crianças nascidas de mães asmáticas foram avaliadas por timpanometria, otoscopia, rinometria acústica e esfregado nasal. OMC se associou com rinite alérgica mas não com edema da mucosa nasal, eosinofilia nasal, rinite não alérgica, asma ou eczema. Este estudo sugere que obstrução da tuba auditiva não é o mecanismo principal de OMC, mas a inflamação alérgica do epitélio respiratório da orelha média. Outros estudos que buscaram a relação atopia e OMC foram criticados

pela inconsistência na definição de OMC e de alergia. Muitos usaram questionários e medidas subjetivas e, portanto, com vieses<sup>39</sup>.

O tratamento clínico é expectante por pelo menos 3 meses, desde que não haja fatores de risco para déficit de audição, fala e aprendizagem presentes. Corticosteroides intranasais ou sistêmicos, antibióticos, anti-histamínicos e descongestionantes não são recomendados, pois de acordo com revisões sistemáticas de estudos controlados e randômicos, não há evidências de benefícios maiores que os riscos<sup>1,34</sup>.

## Conclusão

A OMC é uma doença crônica da infância que pode trazer repercussões no desenvolvimento psicossocial da criança e sequelas permanentes. Vários fatores de risco de OMC foram identificados, e devem ser investigados em casos de perda auditiva e déficit de fonação e aprendizagem.

## Referências

1. Rosenfeld RM, Shin JJ, Schwartz SR, et al. Clinical Practice Guideline: Otitis Media with Effusion Executive Summary (Update). *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016;154:201-14.
2. Lieberthal AS, Carroll AE, Chonmaitree T. The diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics.* 2013;131:e964-e999.
3. Daly KA, Giebink GS. Clinical epidemiology of otitis media. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19(5 Suppl):S31-S36.
4. Erdivanli OC, Coskun ZO, Zazikdas KC, Demirci M. Prevalence of otitis media with effusion among primary school children in Eastern Black Sea, in Turkey and the effect of smoking in the development of otitis media with effusion. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012;64:17-21.
5. Zemek R, Szyszkowicz M, Rowe BH. Air pollution and emergency department visits for otitis media: a case-crossover study in Edmonton, Canada. *Environ Health Perspect.* 2010;118:1631-6.
6. Ruohola A, Pettigen MM, Lindholm L, Jalava J, Räisänen KS, Vainionpää R, et al. Bacterial and viral interactions within the nasopharynx contribute to the risk of acute otitis media. *J Infect.* 2013;66:247-54.
7. Park M, Lee JS, Lee JH, Oh HS, Park MK. Prevalence and risk factors of chronic otitis media: The Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2010-2012. *PLOS One* 10(5): e0125905. Doi: 10.371/journal.pone.0125905.
- 8) Al-Humaid H, Ashraf AS, Masood KA, Nuha AS, Saleh ADA, Awad AM. Prevalence and risk factors of otitis media with effusion in school children in Qassim Region of Saudi Arabia. *Int J Health Sci (Qassim).* 2014;8:325-34.
9. Morris PS, Leach AJ, Silberberg P, Mellon G, Wilson C. Otitis media in young aboriginal children from remote communities in Northern and Central Australia: a cross-sectional survey. *BMC Pediatr.* 2005;5:27.

10. Martines F, Bentivegna D, Maira E, Sciacca V, Martines E. Risk factors for otitis media with effusion: Case-control study in Sicilian schoolchildren. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2011;75:754-9.
11. Lack G, Caulfield H, Penagos M. The link between otitis media with effusion and allergy: A potential role for intranasal corticosteroids. *Pediatr Allergy Immunol.* 2011;22:258-66.
12. Lanphear BP, Byrd RS, Avinger P, Hall CB. Increasing prevalence of recurrent otitis media among children in the United States. *Pediatrics.* 1997;99:E1.
13. Duncan B, Ey J, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. Exclusive breast-feeding for at least 4 months protects against otitis media. *Pediatrics.* 1993;91:867-72.
14. Daly K, Giebink GS, Le CT, Lindgren B, Batalden PB. Determining risk for chronic otitis media with effusion. *Pediatr Infect Dis.* 1988;7:471-5.
15. Casselbrant ML, Mandel EM. Genetic susceptibility to otitis media. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2005;5:1-4.
16. Casselbrant ML, Mandel EM, Rockette HE, Kurs-Lasky M, Fall PA. The genetic component of middle ear disease in the first 5 years of life. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;130:273-8.
17. MacArthur CJ, Wilmot B, Wang L, Schuller M, Lighthall J, Trune D. Genetic susceptibility to chronic otitis media with effusion: Candidate gene SNPs. *Laryngoscope.* 2014;124:1299-35.
18. Nokso-Koivisto J, Chonmaitree T, Jennings K, Matalon R, Block S, Patel JA. Polymorphisms of immunity genes and susceptibility to otitis media in children. *PLOS One.* 2014; 9: e93930. doi: 10.1371/journal.pone.0093930.
19. Patel JA, Nair S, Revai K, Grady J, Saeed K. Association of proinflammatory cytokine gene polymorphisms with susceptibility to otitis media. *Pediatrics.* 2006;118:2273-9.
20. Revai K, Patel JA, Grady JJ, Nair S, Matalon R. Association between cytokine gene polymorphisms and risk for upper respiratory tract infection and acute otitis media. *Clin Infect Dis.* 2001;49:257-61.
21. Emonts M, Veenhoven RH, Wiertsema SP, Houwing-Duistermaat JJ, Walraven V. Genetic polymorphisms in immunoresponse genes TNFA, IL-6, IL-10 and TLR4 are associated with recurrent acute otitis media. *Pediatrics.* 2007;120:814-23.
22. Alper CM, Winther B, Hendley JO, Doyle WJ. Cytokine polymorphisms predict the frequency of otitis media as a complication of rhinovirus and RSV infections in children. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2009;266:199-205.
23. Wiertsema SP, Hershers BL, Veenhoven RH, Salimans MM, Ruven HJ. Functional polymorphisms in the mannan-binding lectin 2 gene: Effect on MBL levels and otitis media. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:1344-50.
24. Wiertsema SP, Khoo SK, Baynam G, Veenhoven RH, Lain IA. Association of CD14 promoter polymorphism with otitis media and pneumococcal vaccine responses. *Clin Vaccine Immunol.* 2006;13:892-7.
25. Rye MS, Warrington NM, Scaman ESH, Vijayasekaran S, Coates HL, Anderson D, et al. Genoma-wide association study to identify the genetic determinants of otitis media susceptibility in childhood. *PLOS One* 2012; 7: e48215. doi: 10.1371/journal.pone.0048215.
26. Gebhart DE. Tympanostomy tubes in the otitis media prone child. *The Laryngoscope.* 1981;91:849-66.
27. Kvaerner KJ, Tambs K, Harris JR, Mair IW, Magnus P. Otitis media: Relationship to tonsillitis, sinusitis and atopic diseases. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1996;35:127-41.
28. Zhang Y, Xu M, Zeng L, Wang G, Zheng QY. Risk factors for chronic and recurrent otitis media- a meta-analysis. *PLOS One* 2014; 9: e86397. doi: 10.1371/journal.pone.0086397.
29. Mandel EM, Swartz JD, Casselbrant ML, Tekely KK, Richert BC, Seroky JT, Doyle WJ. Eustachian tube function as a predictor of the recurrence of middle-ear effusion in children. *Laryngoscope.* 2013;123:2285-90.
30. Bjur KA, Lynch RL, Fenta YA, Yoo KH, Jacobson RM, Li X, Juhn YJ. Assessment of the association between atopic conditions and tympanostomy tube placement in children. *Allergy Asthma Proc.* 2012;33:289-96.
31. Bentdal YE, Nafstad P, Karevold G, Kvaerner KJ. Acute otitis media in schoolchildren: Allergic diseases and skin prick test positivity. *Acta Otolaryngol.* 2007;127:480-5.
32. Loj W, Anteunis LJC, Meesters C, Chenault MN, Haggard MP. Risk factors for failing the hearing screen due to otitis media in Dutch infants. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2012;269:2485-96.
33. McCormick DP, Grady JJ, Diego A, Matalon R, REvai K, Han Y, et al. Acute otitis media severity: Association with cytokine gene polymorphisms and other risk factors. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2011;75:708-12.
34. Rosenfeld RM, Schwartz SR, Pynnonen MA, et al. Clinical practice guideline: tympanostomy tubes in children. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;149:S1-S35.
35. Fiocchi A, Brozek J, Schunemann H, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21(Suppl. 21):1-125.
36. Hurst DS. The role of allergy in otitis media with effusion. *Otolaryngol Clin North Am.* 2011;44:637-54.
37. Straetemans M, van Heerbeek N, Schilder AG, et al. Eustachian tube function before recurrence of otitis media with effusion. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;131:118-23.
38. Nguyen LH, Manoukian JJ, Sobol SE, et al. Similar allergic inflammation in the middle ear and the upper airway: evidence linking otitis media with effusion to the united airways concept. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114:1110-15.
39. Kreiner-Møller E, Chawes BLK, Caye-Thomasen P, Bønnelykke K, Bisgaard H. Allergic Rhinitis Is Associated With Otitis Media With Effusion: A Birth Cohort Study. *Clin Exp Allergy.* 2012;42:1615-20.

---

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Correspondência:  
 Mario Sánchez-Borges  
 E-mail: sanchezbmario@gmail.com