



Brazilian Journal of OTORHINOLARYNGOLOGY

www.bjorl.org



ARTIGO ORIGINAL

Is there any association between *Helicobacter pylori* and otitis media with effusion? ☆



Mohammad Ali Damghani e Elham Dehghan  *

Kerman University, Faculty of Medicine, Department of Otolaryngology, Kerman, Irā

Recebido em 17 de abril de 2018; aceito em 10 de novembro de 2018

Disponível na Internet em 3 de fevereiro de 2020

KEYWORDS

Otitis media with effusion;
Helicobacter pylori;
Polymerase chain reaction

Abstract

Introduction: It is proposed that *Helicobacter pylori* can be responsible for the development of otitis media with effusion.

Objective: The aim of this study is to investigate the prevalence of *H. pylori* in the adenoid tissue and fluid of the middle ear in patients who suffer from adenoid hyperplasia and otitis media with effusion in comparison with those who suffer from adenoid hyperplasia without otitis media with effusion.

Methods: This is a case-control study that was carried out in 50 children of age 2–7 years old who were admitted with adenoid hyperplasia. Patients were divided into case and control groups. The study group included 25 patients with adenoid hyperplasia and otitis media with effusion and the control group included 25 patients with adenoid hyperplasia without otitis media with effusion. The patients in both groups underwent surgical adenoidectomy. For the case group we carried out myringotomy and placement of tympanostomy tube, and fluid samples were collected under sterile conditions. The samples were sent to the laboratory for polymerase chain reactions.

Results: In the case group *H. pylori* was found to be positive in 18 samples of the middle ear fluid (70%) and in 1 polymerase chain reaction adenoid tissue sample (4%). In the control group *H. pylori* was positive in 3 samples of adenoid tissues (12%). There was no gender difference.

Conclusion: *H. pylori* is one of the important bacteria that plays a role in the pathogenesis of otitis media with effusion. Whether adenoid tissue may be a reservoir for *H. Pylori* is unclear.

© 2018 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

DOI se refere ao artigo: <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2018.11.002>

☆ Como citar este artigo: Damghani MA, Dehghan E. Is there any association between *Helicobacter pylori* and otitis media with effusion? Braz J Otorhinolaryngol. 2020;86:217–21.

* Autor para correspondência.

E-mail: dehghan_elham90@yahoo.com (E. Dehghan).

A revisão por pares é da responsabilidade da Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial.

PALAVRAS-CHAVE

Otite média com efusão;
Helicobacter pylori;
Reação em cadeia da polimerase

Há associação entre *Helicobacter pylori* e otite média com efusão?**Resumo**

Introdução: Propõe-se que o *Helicobacter pylori* possa ser responsável pelo desenvolvimento de otite média com efusão.

Objetivo: Investigar a prevalência de *H. pylori* no tecido adenoideano e no fluido da orelha média em pacientes com hiperplasia de adenoide e otite média com efusão em comparação àqueles com hiperplasia de adenoide sem otite média com efusão.

Método: Este é um estudo de caso-controle feito em 50 crianças de 2 a 7 anos, com sinais e sintomas de hiperplasia de adenoide. Os pacientes foram divididos em grupo de estudo e grupo controle. O grupo de estudo incluiu 25 pacientes com hiperplasia de adenoide e otite média com efusão e o grupo controle incluiu 25 pacientes com hiperplasia de adenoide sem otite média com efusão. Os pacientes dos dois grupos foram submetidos a adenoidectomia e, no grupo de estudo, realizou-se também miringotomia com colocação de tubo de ventilação e amostras de fluidos foram coletadas sob condições estéreis. As amostras foram enviadas para o laboratório, para investigação por reação de polimerase em cadeia.

Resultados: No grupo de estudo, houve positividade para *H. pylori* em 18 amostras do fluido de orelha média (70%) e uma amostra de tecido adenoideano foi positiva na reação de polimerase em cadeia (4%). No grupo controle, houve positividade para *H. pylori* em 3 amostras de tecido adenoideano (12%). Não houve diferença entre os gêneros.

Conclusão: *H. pylori* é uma das bactérias importantes que desempenham um papel na patogênese da otite média com efusão. Se o tecido adenoideano pode ou não representar um reservatório para *H. pylori* ainda necessita ser esclarecido.

© 2018 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

A otite média com efusão (OME) é definida como efusão na orelha média sem sinais e sintomas de inflamação aguda como os encontrados na otite média aguda.¹ A fisiopatologia da doença é multifatorial, alergia, autoimunidade, doença do refluxo gastroesofágico, bactérias, vírus e disfunção da tuba auditiva. Em orelhas com OME crônica, *H. influenzae* foi o patógeno mais comumente encontrado e outras bactérias comuns incluíram *S. pneumoniae* e *M. catarrhalis*. Outras bactérias são identificadas em pequena porcentagem de casos.² Estudos recentes investigaram a possibilidade de uma relação entre a OME e a presença de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) na orelha média.³ Com 10 anos, aproximadamente 75% das crianças estão infectadas com *H. pylori*. Muitas regiões do corpo, além do trato gastrointestinal, foram investigadas em relação à presença desse microrganismo. Nos últimos anos, o *H. pylori* foi encontrado no tecido adenoideano, em pólipos nasais e na orelha média.⁴ A presença do *H. pylori* também tem sido demonstrada em altas proporções em pólipos nasais e nas amostras laringeas de lesões de cordas vocais, com o método de reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR).^{5,6} Uma causa potencial da OME é o refluxo do conteúdo gástrico para a região da mucosa nasofaríngea, o que iniciaria um processo inflamatório.⁷ Esse mecanismo fisiopatológico tem sido frequentemente questionado em estudos recentes.^{8,9} Estudos em animais mostraram que o refluxo leva à disfunção da tuba auditiva. Em crianças, a tuba auditiva é imatura e seu

ângulo é mais amplo. Portanto, o conteúdo gástrico pode chegar mais facilmente à orelha média, induzir um processo inflamatório.¹⁰ Poucos estudos investigaram a relação entre otite média com efusão, níveis de pepsinogênio e presença de *H. pylori* separadamente.¹¹ Vários métodos são usados para a detecção de *H. pylori*. Foi demonstrado que o método de PCR tem quase 100% de sensibilidade e especificidade na detecção, identificação e quantificação de *H. pylori* em amostras biológicas.¹² O objetivo deste estudo é investigar a presença de *H. pylori* em tecido adenoideano de pacientes com hiperplasia da adenoide sem OME em comparação com pacientes com hiperplasia de adenoide e OME.

Método

Estudo caso-controle feito em 50 crianças entre 2 e 7 anos com hiperplasia adenoideana e mediana de 4,5 anos admitidas no Departamento de Otorrinolaringologia do Shafa Hospital (Kerman, Irã) entre outubro de 2013 e março 2015. Os pacientes foram incluídos no estudo pelo método de amostragem não aleatória simples.

Os critérios de inclusão foram sinais e sintomas de hiperplasia adenoideana confirmados pela radiografia cervical lateral na posição de extensão. Os pacientes foram divididos em grupo de estudo e grupo controle, com base na presença ou ausência de sinais e sintomas de OME. Após diagnóstico clínico, inclusive a otoscopia, o diagnóstico de OME foi confirmado pela timpanometria. Os pacientes do grupo estudo tinham OME, mas os pacientes do grupo controle não.

Tabela 1 Positividade para *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) nos grupos de estudo e controle e comparação entre os grupos pelo teste do qui-quadrado

Grupos	Controle		Caso			
	Adenoide		Adenoide		Fluido da orelha média	
Número de pacientes	25					
Presença de <i>H. pylori</i>	Presente	Ausente	Presente	Ausente	Presente	Ausente
Taxa de detecção de <i>H. pylori</i>	3 (12%)	22 (88%)	1 (4%)	24 (96%)	18 (72%)	7 (28%)

p-valor da comparação entre *H. pylori* nos tecidos adenoideanos nos grupos de estudo e controle é de 0,609.

p-valor da comparação entre *H. pylori* no tecido adenoideano e na efusão da orelha média do grupo de estudo é de 0,000.

p-valor da comparação de *H. pylori* no tecido adenoideano do grupo controle e a efusão da orelha média do grupo de estudo é 0,001.

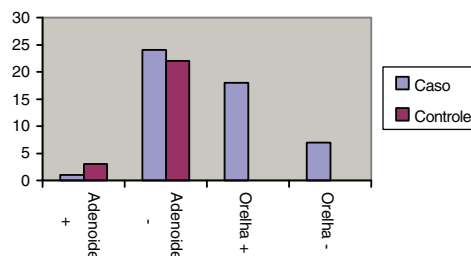
Os critérios de exclusão foram pacientes que não concordaram em entrar no estudo, histórico de adenoidectomia prévia, distúrbios neurológicos, síndromes genéticas, anomalias craniofaciais, como síndrome de Down, outras causas de obstrução das vias aéreas, como desvio de septo, pólipos e hipertrofia de conchas nasais. Além disso, pacientes com infecção ativa foram excluídos. Os objetivos e métodos do estudo foram descritos para os pais dos pacientes e eles foram perguntados para garantir que entendessem o procedimento e pudessem fazer suas próprias perguntas. O termo de consentimento livre e informado foi obtido de todos os pais. Todos os pacientes foram submetidos à adenoidectomia sob as mesmas condições e as amostras de tecido foram removidas com uma cureta. Um espécime do core foi retirado de cada tecido adenoideano; as amostras coletadas foram colocadas imediatamente em solução tampão PBS. Além disso, para o grupo de estudo, foram coletadas amostras da efusão da orelha média. Para esse propósito, meato auditivo externo banhado em solução de álcool a 70%, após o que uma incisão foi feita no quadrante anteroinferior da membrana timpânica. Em seguida, as amostras de fluido da orelha média foram coletadas e colocadas em solução tampão PBS. As amostras da efusão e de tecido adenoideano foram transportadas para o laboratório de microbiologia. As amostras foram congeladas imediatamente após a remoção e armazenadas a -20 °C; quando necessário, os espécimes foram descongelados e os sobrenadantes dos espécimes centrifugados analisados. Um kit de isolamento genômico foi usado para análise do DNA do *H. pylori*.

A medida foi feita por um espectrofotômetro. Assim, a existência do DNA de *H. pylori* foi determinada nas bandas de 260-280nm por taxa de absorção. No fim, todas as informações dos pacientes foram inseridas na lista de verificação. Os dados foram relatados por estatística descritiva e a análise foi feita pelos testes de qui-quadrado e exato de Fisher e o software SPSS foi usado nas análises.

O código de ética deste artigo foi registrado como IR.KMU.REC.1395.344.

Resultados

O estudo incluiu 50 pacientes, estudados em dois grupos, um com 25 casos e outro com 25 controles. Dos pacientes, 24 (48%) eram do sexo masculino e 26 (52%) do feminino. Dos 50 pacientes, 18 pacientes (70%) do grupo de estudo tinham *H. pylori* no fluido da orelha média, um paciente (4%) do grupo de estudo e três pacientes (12%) do grupo controle

**Figura 1** Frequência de *H. pylori* em tecido adenoideano e efusões da orelha média nos grupos de estudo e controle.

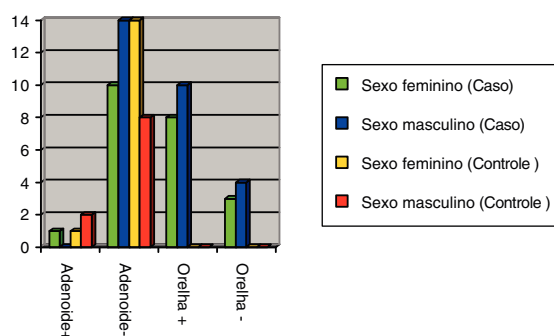
tinham *H. pylori* em tecido adenoideano. Portanto, podemos dizer que no grupo de estudo a frequência de *H. pylori* na efusão da orelha média foi maior do que nos tecidos adenoideanos dos 2 grupos (tabela 1, fig. 1). Das 26 meninas, duas (7,7%) (uma do grupo de estudo e uma do grupo controle) apresentaram *H. pylori* em tecido adenoideano. Dos 24 meninos, dois (8,3%) do grupo controle e nenhum dos do grupo de estudo tinham *H. pylori* em tecido adenoideano. Oito meninas (30,8%) e 10 meninos (41,7%) do grupo de estudo apresentaram *H. pylori* nas amostras de efusão da orelha média. Os resultados podem ser vistos na tabela 2, os quais mostram que não há diferença significativa entre os gêneros em nossa comparação (fig. 2).

Discussão

A OME é uma das causas mais comuns de perda auditiva em crianças em países desenvolvidos. Ela é caracterizada por acúmulo de líquido na orelha média sem infecção ativa e quando a doença persiste por mais de três meses, é denominada OME crônica. Em vários estudos, a relação entre o *H. pylori* e a patogênese de vários problemas do trato aerodigestivo superior foi demonstrada. O *H. pylori* necessita de ambiente microaerofílico para reprodução. Esse ambiente está presente na orelha média de pacientes com OME. O mecanismo de colonização dessas bactérias na mucosa gástrica ainda não está claro. Diz-se que essa bactéria implanta-se no epitélio mucoso do estômago protegido por uma camada de muco impermeável ao ácido gástrico e cresce. O pH do lado luminal da camada de muco é de $1,0 \pm 2,0$ e o pH do lado da mucosa é de 7,4. O pH das efusões da orelha média também está entre 7,0 e 9,0. Nas infecções por *H. pylori* ocorre metaplasia da mucosa e hiperplasia das células caliciformes, situação semelhante

Tabela 2 Relação entre a presença de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) e sexo entre os grupos controle e estudo avaliada pelo teste exato de Fisher

Grupo	Gênero	Presença de <i>H. pylori</i> no tecido adenoideano		p-valor
		Negativo	Positivo	
Caso	Feminino	1 (9,1%)	10 (90,9%)	0,44
	Masculino	0 (0%)	14 (100%)	
Controle	Feminino	1 (6,7%)	14 (93,3%)	0,54
	Masculino	2 (20%)	8 (80%)	
Total	Feminino	2 (7,7%)	24 (92,3%)	1
	Masculino	2 (8,3%)	22 (91,7%)	

**Figura 2** Frequência do *H. pylori* com base no gênero nos grupos de estudo e controle.

à OME.^{7,13} Neste estudo, usamos PCR para a detecção de *H. pylori* nas amostras de efusão da orelha média. Calculamos a taxa de positividade do *H. pylori* não com base no número de orelhas, mas no número de pacientes, porque nosso objetivo era conhecer a taxa da presença de *H. pylori* em cada indivíduo. Verificamos a presença de *H. pylori* em 70% das efusões da orelha média e essa taxa é relativamente alta em comparação com a de outros estudos, como o de Chul et al.¹⁴ (a prevalência de *H. pylori* foi de 30%). Portanto, sugerimos que o *H. pylori* pode ser um importante fator etiológico para o desenvolvimento da OME. Agirdir et al.¹⁵ relataram que a positividade para *H. pylori* foi de (66,6%) na efusão de 30 pacientes com OME e que as adenoides do grupo de pacientes e do grupo controle não apresentaram diferença significativa na prevalência de *H. pylori*. Yilmaz et al.¹⁰ relataram que a análise da efusão da orelha média por PCR foi positiva para *H. pylori* em 45% dos pacientes com OME. Em outro estudo, Yilmaz et al.¹⁶ avaliaram 18 indivíduos com OME e hiperplasia de adenoide e 20 indivíduos com apenas hiperplasia de adenoide foram comparados. Os resultados mostraram que no grupo de estudo o *H. pylori* foi positivo em 67% das crianças. Nenhuma das amostras obtidas de adenoides do grupo de estudo e apenas uma das amostras de tecido no grupo controle foi positiva no teste de PCR. Há duas explicações possíveis para a descoberta do *H. pylori* na efusão da orelha média. A primeira é que a tonsila e a adenoide atuam como um reservatório para o *H. pylori*. Como as tonsilas, adenoides e tuba auditiva estão anatomicamente próximas, isso pode permitir que o *H. pylori* se espalhe diretamente pelo local.^{17,18} A segunda possibilidade

seria devido ao refluxo gastroesofágico, uma vez que o fluido gástrico pode afetar a orelha média através da tuba auditiva e o *H. pylori*, que está misturado com o fluido gástrico, pode então ser detectado na orelha média. Existe uma associação entre os problemas crônicos da orelha média e o refluxo gastroesofágico. Foi relatada por Tasker et al. uma maior concentração de pepsina/pepsinogênio na orelha média do que no soro de pacientes com OME.⁷

No estudo publicado em 2008 por Fancy et al.³ os autores mostraram que a comparação entre 45 pacientes com hiperplasia adenoideana e OME e 35 pacientes que apresentavam apenas hiperplasia adenoideana não mostrou diferença significativa na incidência dessa infecção entre os dois grupos.

Em outro estudo de Saki et al.¹⁹ a prevalência de *H. pylori* em pacientes com OME foi estudada. Oitenta e quatro pacientes submetidos a adenoidectomia e miringotomia foram incluídos no grupo de estudo. Noventa e um pacientes submetidos apenas a adenoidectomia foram selecionados como grupo controle. As amostras de tecido adenoideano foram positivas para *H. pylori* em 25% dos pacientes do grupo de estudo e 19,8% dos pacientes no grupo controle. No grupo de estudo, 42,8% de amostras de efusão (otite média) da orelha média foram positivas para *H. pylori*. Eles mostraram que a colonização de *H. pylori* no tecido adenoideano e na orelha média pode estar envolvida na patogênese da OME.

No presente estudo, verificamos que a presença de *H. pylori* em amostras de tecido adenoideano do grupo de estudo foi de 4%, enquanto no grupo controle foi de 12% e esse achado não é significativo quando comparado à positividade de *H. pylori* em pacientes com OME, a qual foi 70%. Isso indica que o tecido adenoideano não é um reservatório para o *H. pylori*. Esperamos que futuros estudos sobre a relação entre OME e *H. pylori* sejam feitos na população mundial.

Conclusão

Nosso estudo mostrou que há presença significativa de *H. pylori* na orelha média de crianças com OME crônica, indicou que o *H. pylori* pode ter um possível papel na patogênese da doença. Além disso, detectamos a presença de *H. pylori* em 4 de 50 amostras de tecido adenoideano, o que apoia a ideia de que não atua como um reservatório importante para *H. pylori*.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Gates GA. Acute otitis media and otitis media with effusion. In: Cummings C, Frederickson J, Harker L, editors. Otolaryngology: head & neck surgery. Baltimore: Mosby; 1998. p. 461.
2. Poetker DM, Lindstrom DR, Edmiston CE, Krepel CJ, Link TR, Kerschner JE. Microbiology of middle ear effusions from 292 patients undergoing tympanostomy tube placement for middle ear disease. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2005;69:799–804.
3. Fancy T, Mathers PH, Ramadan HH. Otitis media with effusion: a possible role for *Helicobacter pylori*? *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;140:256–8.
4. Kariya S, Okano M, Nishizaki K. An Association between *Helicobacter pylori* and upper respiratory tract disease: fact and fiction? *World J Gastroenterol*. 2014;20:1470–84.
5. Ozyurt M, Gungor A, Ergunay K, Cekin E, Erkul E, Haznedaroglu T. Real-time PCR detection of *Helicobacter pylori* and virulence-associated *cagA* in nasal polyp and Laryngeal disorders. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;141:131–5.
6. Tba M, Fawaz S, Osman H. *Helicobacter pylori* and its role in vocal folds minimal lesions. *Clin Respir J*. 2010;4:237–40.
7. Tasker A, Dettmar PW, Panetti M, Koufman JA, P Birchall J, Pearson JP. Is gastric reflux a cause of otitis media with effusion in children? *Laryngoscope*. 2002;112:1930–4.
8. Lue HN, Yang QM, Shengy, Wang ZH, Zhang Q, Yan J, et al. Role of pepsin and pepsinogen, linking laryngopharyngeal reflux with otitis media with effusion in children. *Laryngoscope*. 2014;124:294–300.
9. White DR, Heavner SB, Hardy SM, Prazma J. Gastroesophageal reflux and eustachian tube dysfunction in an animal model. *Laryngoscope*. 2002;112:956–61.
10. Yilmaz T, Ceylan M, Akyön Y, Özçakır O, Gürsel B. *Helicobacter pylori*: a possible association with otitis media with effusion. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;134:772–7.
11. Kandulski A, Malfertheiner P. *Helicobacter pylori* and gastroesophageal reflux disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2014;30:402–7.
12. He Q, Wany JP, Ostato M, Lanchman LB. Real-time quantitative PCR for detection of *Helicobacter pylori*. *J Clin Microbiol*. 2002;40:3720–8.
13. Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med*. 2002;347:1175–86.
14. Park CW, Chung JH, Min HJ, Kim KR, Tae K, Cho SH, et al. *Helicobacter pylori* in middle ear of children with otitis media with effusion. *Chin Med J (Engl)*. 2011;124:4275–8.
15. Agirdir BV, Bozova S, Derin AT, Turhan M. Chronic otitis media with effusion and *Helicobacter pylori*. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2006;70:829–34.
16. Yilmaz MD, Aktepe O, Cetinkol Y, Altuntas A. Does *Helicobacter pylori* have role in development of otitis media with effusion. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2005;69:745–9.
17. Bitar M, Mahfuz R, Soweid A, Racoubian E, Ghasham M, Zaa-tari G, et al. Does *Helicobacter pylori* colonize the nasopharynx of children and contribute to their middle ear disease? *Acta Otolaryngol*. 2006;126:154–9.
18. Cirak MY, Ozdek A, Yilmaz D, Bayiz U, Samim E, Turet S. Detection of *Helicobacter pylori* and *is CagA* gene in tonsil and adenoid tissues by PCR. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;129:1225–9.
19. Saki N, Samarbaf Zadeh A, Sheikhpour Jonaky R, Noori SM, Kaye-dani GHA, Nikakhlagh S. The prevalence rate of *Helicobacter pylori* infection in, chronic otitis media with effusion patients. *J Jundishapur Microbiol*. 2014;7e15694.