

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS: CIRURGIA

ALTERAÇÕES HISTOPATOLÓGICAS NA ORELHA
CONTRALATERAL EM OSSOS TEMPORAIS HUMANOS DE
PORTADORES DE OTITE MÉDIA CRÔNICA

LETÍCIA PETERSEN SCHMIDT ROSITO

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Porto Alegre, Brasil
2006

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS: CIRURGIA

**ALTERAÇÕES HISTOPATOLÓGICAS NA ORELHA
CONTRALATERAL EM OSSOS TEMPORAIS HUMANOS DE
PORTADORES DE OTITE MÉDIA CRÔNICA**

Letícia Petersen Schmidt Rosito

Orientador: Prof. Dr. Sady Selaimen da Costa

A apresentação dessa dissertação é exigência do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Cirurgia, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para a obtenção do título de Mestre.

R821a **Rosito, Leticia Petersen Schmidt**

Alterações histopatológicas na orelha contra lateral de ossos temporais de portadores de otite media crônica / Leticia Petersen Schmidt Rosito ; orient. Sady Selaimen da Costa. – 2007.
141 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Cirurgia. Porto Alegre, BR-RS, 2007.

1. Otite média 2. Orelha externa 3. Patologia 4. Osso temporal 5. Fisiopatologia 6. Epidemiologia I. Costa, Sady Selaimen da II. Título.

NLM: WV 232

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

“Cada descoberta nova – o que significa cada elemento novo do conhecimento
– constitui uma etapa que nos obriga a novas interrogações.”

George Palade

SUMÁRIO

Agradecimentos	I
Resumo	II
Abstract	III
Lista de abreviaturas, siglas e unidades	IV
Lista de figuras	V
Lista de tabelas	VIII
Lista de gráficos	X
INTRODUÇÃO	01
OBJETIVOS	15
MATERIAL E MÉTODOS	16
RESULTADOS	44
DISCUSSÃO	76
CONCLUSÕES	82
BIBLIOGRAFIA	83
ANEXOS	92
Artigo em língua portuguesa	92
Artigo em língua inglesa	110

AGRADECIMENTOS

Ao Prof Sady Selaimen da Costa pela confiança, pela orientação participativa e estimulante e pelo incentivo contínuo ao longo de seis anos de trabalho em conjunto.

À Pat Schachern, ao Sebahatin Cureoglu e ao Prof Michael Paparella por me receberem prontamente em Minneapolis e me auxiliarem na parte prática do meu trabalho.

À Carolyn e à Betty, por cuidarem zelosamente de mim durante o meu período em Minneapolis.

Ao meu marido, Tiago Elias Rosito, por ser a base sólida durante todo o meu percurso.

À minha família pelo incentivo e compreensão

À amiga de todas as horas, Mariana Smith, pela psicoterapia gratuita.

À Marisa Magnus pelo carinho e pela revisão ortográfica.

À Cristina Dornelles, pela amizade e pelo grande auxílio na análise estatística

Aos meus amigos do AOMC e do Serviço de Otorrinolaringologia do HCPA, em especial ao Prof Celso Dall'Igna pelo incentivo.

Aos meus amigos, pelo companheirismo

Ao Programa de Pós-Graduação em Cirurgia, e em especial à Estela, por possibilitarem a realização deste trabalho e me contemplarem com uma bolsa que foi determinante para a realização desse projeto nos Estados Unidos.

RESUMO

Introdução: A otite média crônica é definida pela presença de alterações inflamatórias teciduais irreversíveis na fenda auditiva. A teoria do *continuum* a respeito da sua patogênese sugere que as fases mais precoces da otite média, aguda, serosa ou secretora podem progredir para cronificação. Desta forma, pode-se supor que a grande prevalência de bilateralidade da otite média secretora também pode ser observada na otite crônica.

Objetivo: determinar a prevalência de alterações na orelha contralateral em ossos temporais humanos de portadores de otite média crônica.

Metodologia: Os ossos temporais humanos foram analisados sob microscopia óptica. Definiu-se como orelha contralateral a orelha normal ou menos comprometida. As alterações histopatológicas foram classificadas por ordem crescente de gravidade. Para comparação entre as variáveis qualitativas, utilizou-se o teste de Chi-quadrado, nas correlações o coeficiente de Spearman, sendo estatisticamente significativos $P \leq 0,05$.

Resultados: Foram estudados 85 pares de ossos temporais, 22,4% com colesteatoma no lado mais comprometido. A prevalência de orelhas contra laterais com alterações foi de 91,8%, sendo as principais tecido de granulação (81%), efusão (58%) e retração da membrana timpânica (35%). Não houve diferença na prevalência de alterações significativas na orelha contralateral entre os gêneros, crianças e adultos, imunossuprimidos ou não e com ou sem colesteatoma na pior orelha. Houve correlação da extensão do tecido de granulação ($r_s=0,345$, $P=0,004$) e do colesteatoma ($r_s=0,617$, $P<0,0001$) entre as orelhas.

Conclusão: Podemos observar alta prevalência de alterações orelha contralateral. A correlação entre a extensão tanto do tecido de granulação quanto do colesteatoma entre os dois lados, sugere, corroborando a hipótese do *continuum*, que as alterações constitucionais do indivíduo podem estar implicadas na cascada de eventos que leva à cronificação e que isto pode ocorrer bilateralmente.

Palavras-chave: otite média crônica, orelha contralateral, ossos temporais, histopatologia

ABSTRACT

Objective: To determine the prevalence of contra lateral middle ear cleft pathologic findings in human temporal bones with chronic otitis media.

Study design: Transversal

Material and Methods: The human temporal bones were analysed under optical microscopy. Chronic otitis media was defined by the presence of irreversible inflammatory alterations in the middle ear cleft. The contralateral ear was defined as the normal or the less altered one. The histopathologic alterations were described and classified in a crescent severity order. To compare the quantitative variables it was used the Chi square test and for correlations it was used Spearman coefficient ($P \leq 0.05$)

Results: It has been studied 85 pairs of temporal bones. 22.4% had cholesteatoma in the most damaged ear. The prevalence of contra lateral ears with alterations was 91.8%. The main alterations were granulation tissue (81%), effusion (58%) and tympanic membrane retractions (35%). There was no difference between the genders, adults and children, immunosuppressed or not, with or without cholesteatoma. There was a direct correlation between the both ears in relation to granulation tissue ($r_s=0.345$, $P=0.004$) or cholesteatoma extension ($r_s=0.617$, $P<0.001$).

Conclusion: We can observe a high prevalence of contralateral ear alterations and the granulation tissue was the most frequent. The correlation between the ears about the granulation tissue and cholesteatoma extension suggest, in agreement with the *continuum*, that the individual constitutional alterations are involved in the sequential events that go to cronication.

Key-words: chronic otitis media, contralateral ear, human temporal bone

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E UNIDADES

OCL	Orelha contralateral
OME.....	Otite média com efusão
OMC	Otite média crônica
OMCC	Otite média crônica colesteatomatosa
OMCNC	Otite média crônica não colesteatomatosa
OTH	Osso temporal humano
SIDA.....	Síndrome da imunodeficiência adquirida
µm	Micrômetro

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Colesteatoma em região atical	24
Figura 2	Colesteatomas intratimpânicos	25
Figura 3	OTH com tecido de granulação focal localizado no recesso do facial	26
Figura 4	OTH com tecido de granulação focal localizado no nicho da janela redonda	27
Figura 5	OTH com tecido de granulação difuso na orelha média e mastóide	27
Figura 6	OTH com granuloma de colesterol localizado no ático, ádito e antro da mastóide	29
Figura 7	Timpanosclerose restrita a membrana timpânica	30
Figura 8	Perfuração central da membrana timpânica caracterizada pelos bordos timpânicos visíveis	31
Figura 9	Perfuração marginal da membrana timpânica caracterizada pela ausência de bordo timpânico remanescente	31
Figura 10	Bolsa de retração da membrana timpânica	32
Figura 11	Posição normal da <i>pars flaccida</i> da membrana timpânica	33
Figura 12	<i>Pars flaccida</i> da membrana timpânica com retração leve	34
Figura 13	<i>Pars flaccida</i> da membrana timpânica com retração moderada	34
Figura 14	<i>Pars flaccida</i> da membrana timpânica com retração severa	35
Figura 15	Demonstração das linhas imaginárias utilizadas nos OTH para a classificação das retrações da <i>pars tensa</i> da membrana timpânica em diferentes graus de severidade	35
Figura 16	Retração leve de <i>pars tensa</i> da membrana timpânica	37

Figura 17	Retração moderada de <i>pars tensa</i> , caracterizada pela aderência da membrana timpânica na cadeia ossicular	37
Figura 18	Retração severa de <i>pars tensa</i> , caracterizada pela aderência da membrana timpânica no promontório	38
Figura 19	Demonstração das regiões de medida da espessura da membrana timpânica	39
Figura 20	Demonstração da região de medida da distância promontório-umbus	40
Figura 21	Demonstração das regiões de medida da espessura da mucosa de promontório	41
Figura 22	HB 365L (39): Corte histológico da orelha mais comprometida.	55
Figura 23	HB 365R (491): Corte histológico da OCL.	55
Figura 24	HB 369R (540): Corte histológico da orelha mais comprometida	56
Figura 25	HB 369L (250): Corte histológico da OCL	56
Figura 26	HB 42L (100): Corte histológico da orelha mais comprometida	57
Figura 27	HB 42R (371): Corte histológico da OCL	57
Figura 28	HB 433R (420): Corte histológico da orelha mais comprometida	58
Figura 29	HB 433L (180): Corte histológico da OCL	58
Figura 30	HB 434L (250): Corte histológico da orelha mais comprometida	59
Figura 31	HB 434R (381): Corte histológico da OCL	59
Figura 32	HB 456L (530): Corte histológico da orelha mais comprometida	60
Figura 33	HB 456R(540): Corte histológico da OCL	60
Figura 34	HB 494R (170): Corte histológico da orelha mais comprometida	61
Figura 35	HB 494L (491): Corte histológico da OCL	61
Figura 36	HB 524R (380): Corte histológico da orelha mais comprometida	62

Figura 37	HB 524L (250): Corte histológico da OCL	62
Figura 38	HB 527L (330): Corte histológico da orelha mais comprometida.	63
Figura 39	HB 527R (660): Corte histológico da OCL	63
Figura 40	HB 556R (311): Corte histológico da orelha mais comprometida	64
Figura 41	HB 556L (311): Corte histológico da OCL	64
Figura 42	HB 664L (280): Corte histológico da orelha mais comprometida	65
Figura 43	HB 664R (720): Corte histológico da OCL	65
Figura 44	HB 691L (630): Corte histológico da orelha mais comprometida	66
Figura 45	HB 691R (840): Corte histológico da OCL	66
Figura 46	HB 695L (640): Corte histológico da orelha mais comprometida	67
Figura 47	HB 695R (790): Corte histológico da OCL	67
Figura 48	HB 732L (810): Corte histológico da orelha mais comprometida.	68
Figura 49	HB 732R (830): Corte histológico da OCL	68
Figura 50	HB 858R (750): Corte histológico da orelha mais comprometida	69
Figura 51	HB 858L (280): Corte histológico da OCL	69

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Esquema da composição das soluções de álcool absoluto e éter	18
Tabela 2	Classificação da extensão do colesteatoma na fenda auditiva	25
Tabela 3	Classificação da extensão do tecido de granulação na fenda auditiva	28
Tabela 4	Descrição das extensões dos colesteatomas nos OTH mais comprometidos	45
Tabela 5	Descrição da severidade das retrações da membrana timpânica na <i>pars flaccida</i> e <i>pars tensa</i> nos OTH mais comprometidos	47
Tabela 6	Prevalência de alterações na OCL	47
Tabela 7	Extensão dos colesteatomas na OCL	48
Tabela 8	Localização do tecido de granulação focal na OCL	49
Tabela 9	Severidade das retrações da membrana timpânica na <i>pars flaccida</i> e <i>pars tensa</i> na OCL	49
Tabela 10	Localização da efusão na OCL	51
Tabela 11	Descrição das alterações leves e significativas na OCL	51
Tabela 12	Comparação da espessura da membrana timpânica entre as orelhas-controles	70
Tabela 13	Comparação da espessura da membrana timpânica entre a orelha mais comprometida e a contralateral	70
Tabela 14	Comparação das espessuras da membrana timpânica entre as orelhas comprometidas e grupo-controle	71
Tabela 15	Comparação das espessuras da membrana timpânica entre as orelhas contralaterais e grupo-controle	71

Tabela 16 Comparação das espessuras da membrana timpânica e distância promontório-umbus entre a orelha mais comprometida e a contralateral 73

Tabela 17 Comparação das espessuras da membrana timpânica e distância promontório-umbus entre a orelha mais comprometida e grupo-controle 74

Tabela 18 Comparação das espessuras da membrana timpânica e distância promontório-umbus entre a orelha contralateral e o grupo-controle 74

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	Prevalência de alterações na OCL se OMCNC ou OMCC na orelha mais comprometida	53
Gráfico 2	Prevalência de alterações leves e significativas na OCL se OMCNC ou OMCC na orelha mais comprometida	54
Gráfico 3	Comparação das espessuras da membrana timpânica entre as orelhas comprometidas, orelhas contralaterais e grupo-controle	72
Gráfico 4	Correlação entre as espessuras da membrana timpânica da orelha mais comprometida e a contralateral	73
Gráfico 5	Correlação entre as espessuras da mucosa do promontório da orelha mais comprometida e da contralateral	75
Gráfico 6	Correlação entre as distâncias promontório-umbus da orelha mais comprometida e da contralateral	75

1 INTRODUÇÃO

A otite média tem sido definida como um processo inflamatório, infeccioso ou não, que ocupa focal ou generalizadamente a fenda auditiva¹. Em 1985, um Comitê Internacional reuniu-se para avaliar avanços relativos aos estudos das otites médias². Nesse comitê, foi proposta a classificação das otites em não-supurativas, compostas pelas otites com efusão (serosas ou secretoras, dependendo das características do fluido observado na orelha média) e em supurativas. Essas últimas foram subclassificadas em agudas, crônicas não-colesteatomatosas e crônicas colesteatomatosas. Determinar com precisão o diagnóstico da otite média, contudo, parece uma tarefa mais simples de ser executada no papel do que em ambiente clínico ou laboratorial. Desde 1981, Bluestone³ tem chamado nossa atenção para a dificuldade em definir precisamente quais os tipos de otites médias encontradas em alguns pacientes, a qual pode ser explicada pelo caráter dinâmico e, por vezes, evolutivo dessas condições.

A otite média crônica (OMC) tem sido definida sob diferentes aspectos: clínicos, temporais e histopatológicos. Sob o ponto de vista clínico, ela tem sido tradicionalmente caracterizada como uma condição inflamatória associada a perfurações persistentes da membrana timpânica e à otorréia⁴⁻⁷. Cronologicamente, enquanto a otite média aguda é definida como um processo inflamatório de duração não superior a três semanas, o termo otite crônica é empregado, nos casos em que não se obtém resolução mesmo após três meses do início do quadro⁸. Histopatologicamente, é caracterizada pela presença de alterações inflamatórias irreversíveis na fenda auditiva. Sob esse ponto de vista, pode-se até prescindir da perfuração timpânica e da otorréia crônica para a sua caracterização, porém a otite média crônica estará sempre associada a alguma outra alteração tecidual permanente⁹.

Independentemente da sua conceituação, ao contrário da otite média aguda, em que o processo inflamatório se desenvolve subitamente, a otite média crônica geralmente está associada a quadros inflamatórios mais insidiosos, persistentes e, principalmente, destrutivos. O comprometimento do sistema tímpano-ossicular está presente na grande maioria dos casos, determinando graus variáveis de perda auditiva do tipo condutiva¹¹. Como demonstrada em estudos clínicos e histopatológicos¹²⁻¹⁶, a perda auditiva sensorineural também pode estar associada à otite média, provavelmente decorrente da passagem de toxinas bacterianas através das janelas (redonda e oval), resultando em dano coclear. Além disso, a OMC está relacionada a uma série de potenciais complicações, como disfunção vestibular e paralisia facial, e outras possivelmente letais, como meningite, abscesso cerebral e trombose do seio lateral. A presença de colesteatoma, caracterizado pela intrusão de epitélio escamoso estratificado queratinizado na fenda auditiva, determina um poder destrutivo ainda maior, promovendo uma maior erosão das estruturas ósseas adjacentes, sendo as complicações, nesses casos, mais comuns¹⁷. O tratamento da OMC permanece eminentemente cirúrgico, o que geralmente atenua as seqüelas, as quais podem ser permanentes^{11, 18}.

Estudos histopatológicos têm sido realizados há vários anos visando a um melhor entendimento da OMC^{1, 9, 19, 20, 21, 22, 23, 24-31}, dando origem a vários conceitos, dentre os quais se destaca a própria definição de otite média crônica não-colesteatomatosa, que passou de uma conceituação meramente clínica – na qual se enfatizava a presença de perfuração da membrana timpânica associada à otorréia - a uma muito mais ampla, que engloba todas as alterações inflamatórias irreversíveis que podem acometer a fenda auditiva, sendo a perfuração timpânica apenas mais uma delas.

A partir dos estudos em histopatologia em ossos temporais humanos (OTH), também se formularam hipóteses sobre a patogênese da OMC, primeiramente observadas em experimentos com cobaias^{27, 28} e posteriormente em humanos²⁹⁻³¹. Segundo a teoria proposta por Paparella em 1970^{1, 27, 28}, os subgrupos que compõem o capítulo das otites médias não se constituem em eventos isolados, mas representam estágios distintos de um processo dinâmico que pode resultar em cronificação. Eles demonstraram que alterações inflamatórias agudas na orelha média estão geralmente associadas à otite média purulenta ou serosa²⁴, enquanto que as alterações crônicas são observadas na otite média secretora e na OMC³², sugerindo, desse modo, que a otite média aguda (OMA) ou serosa podem evoluir para a secretora e essa para OMC, na ausência de mecanismos frenadores.

Clinicamente, o termo otite média com efusão (OME), definida como a presença de fluido na orelha média, sem sinais ou sintomas de infecção aguda, engloba tanto o conceito de otite média serosa quanto o de secretora³³. Aproximadamente 90% das crianças apresentam OME em algum momento anterior à idade escolar. No primeiro ano de vida, mais de 50% das crianças terão OME e, ao redor dos dois anos, mais de 60%. A grande maioria desses episódios se resolve espontaneamente em três meses, mas ainda assim 30 a 40% das crianças terão OME recorrente e 5 a 10% dos episódios durarão um ano ou mais³⁴.

A prevalência dessa doença varia muito entre os diferentes trabalhos, dependendo dos critérios diagnósticos utilizados e das características da população estudada. É altamente prevalente em crianças até os cinco anos de idade (15% a 40%)^{33, 34} sendo menos freqüente em crianças com idades entre seis e 12 anos (9,5% a 31%)³³.

Em um estudo desenvolvido na Turquia³⁵, mediante timpanometria e otoscopia, observou-se uma prevalência de OME de 6,5%, sendo o comprometimento de ambas as orelhas observado em 57,7%. Utilizando-se de metodologia semelhante, um trabalho

realizado em Curaçao com crianças entre dois e quatro anos de idade³⁶, demonstrou uma prevalência de 5,3%, sendo bilateral em 54,8% desses. Henderson e colaboradores³⁷, avaliando crianças afroamericanas entre seis e 12 meses de idade, relataram uma prevalência de 81%, sendo o comprometimento bilateral observado em 68% dos casos. Morris e colaboradores³⁸, em um estudo envolvendo crianças aborígenes australianas entre seis e 30 meses de idade, observaram que a alteração mais freqüente foi a OME (41%), com comprometimento bilateral em 75,52%. Outros estudos estimam uma prevalência de 60% de efusão concomitante em ambas as orelhas^{39, 40}. A otite média com efusão é, portanto, uma alteração com acometimento bilateral na grande maioria dos pacientes. Teorizamos, desse modo, caso não haja mecanismos que levem à resolução da efusão, apesar de esse ser o desfecho mais provável, e essa alteração progrida com o passar do tempo para alterações crônicas comprometendo a fenda auditiva, não seria surpresa que isto também ocorresse bilateralmente em uma parcela considerável dos casos.

Tenta-se estabelecer as razões pelas quais, em alguns pacientes, a OME tem uma evolução desfavorável. Crianças com OME resultante de OMA parecem ter um melhor prognóstico, com resolução de 60% em um mês e de 75% após três meses. Da mesma forma, aquelas com OME recentemente diagnosticada apresentam evolução semelhante, com resolução de 50% em um mês e 90% em um ano. O pior prognóstico foi observado em crianças com OME com duração de semanas a meses, com resolução de apenas 25% após seis meses. OME que persisti por três meses ou mais, também apresenta taxas de resolução desapontadoras, de cerca de 25% em um ano e 50% em três anos⁴¹. Dessa forma, à medida que o tempo passa, menor é a chance de resolução espontânea da OME.

Na busca de fatores de risco para a persistência de OME em crianças com um ano de idade, Rovers e colaboradores⁴², através de análise multivariada, observaram que

somente a ocorrência de mais de quatro infecções de vias aéreas superiores e contato com irmãos mais velhos estavam associados ao desfecho. Um estudo realizado na Inglaterra⁴³ com crianças entre três e sete anos de idade com OME por mais de 12 semanas, por outro lado, apontou como fatores de risco para a persistência da efusão o período do ano do diagnóstico da OME entre agosto e dezembro, limiar tonal na audiometria maior ou igual a 30 dB HL na orelha melhor e rota de referência que incluía audiometria prévia. Outros fatores avaliados - como história prévia de OMA, tabagismo passivo e retração de *pars tensa* - não foram significativos.

São raros, contudo, trabalhos que avaliem além da persistência da efusão, fatores de risco associados à evolução dessa para otite média crônica, colesteatomatosa ou não. Nakano e Sato⁴⁴ estudaram 176 pacientes no momento do diagnóstico da OME e três a 14 anos após, e classificaram-nos em três grupos na primeira avaliação: A) otoscopia e audiometria normais B) retração ou timpanosclerose da membrana timpânica, mas sem efusão, e C) com efusão ou alterações mais graves como colesteatoma, granuloma de colesterol ou perfuração. Avaliando o tamanho da mastóide desses pacientes através de raios-X na incidência de Schüller, nos dois momentos, verificaram que a mastóide era significativamente maior nos pacientes do grupo A. A taxa de crescimento, da mesma forma, foi significativamente maior nesse grupo do que nos demais, concluindo, então, que mastóides pequenas, ou com desenvolvimento menor, em crianças com OME podem indicar um mau prognóstico.

Alguns estudos tentam associar a função tubária com a pneumatização da mastóide. Um estudo em pacientes com perfurações centrais secas da membrana timpânica, utilizando testes de inflação e deflação - nos quais se cria uma pressão positiva e negativa, respectivamente, de 200 mm H₂O na orelha média através do conduto auditivo externo e se

mede a pressão residual após cinco deglutições - para avaliação da função ventilatória da tuba auditiva, demonstrou que o tamanho da mastóide foi significativamente maior no grupo que passou nos dois testes do que no grupo que foi reprovado em ambos⁴⁵.

A disfunção tubária tem sido apontada em diversos trabalhos como uma das razões da perpetuação da OME. O papel dessa disfunção na patogênese da OME foi bem estabelecido em diversos estudos com outros animais e também com humanos⁴⁶. Macacos submetidos a excisão, transecção ou transposição do músculo tensor do véu palatino, com conseqüente impossibilidade de abertura ativa da tuba de auditiva, desenvolveram pressão negativa na orelha média e efusão^{47,48}. Pacientes com fissura palatina, nos quais a disfunção tubária é persistente pela inserção anômala da musculatura do véu palatino e por alterações estruturais da cartilagem e lúmen da tuba, secundárias à própria malformação craniofacial, tem uma elevada prevalência de alterações otológicas^{49,50}. Em crianças com fissura palatina com até 20 meses de idade, a OME é quase universal, ao redor de 96%^{51,52}. Carvalhal⁵³, estudando 180 pacientes portadores de fissura palatina, com idade entre um mês e 58 anos, encontrou uma prevalência de OME de 46,2%.

Swarts e Bluestone⁵⁴, estudando crianças acima de seis anos de idade e adultos com OME persistente, mediante testes de função tubária, observaram que a resistência ativa - razão entre a pressão na orelha média após a deglutição e o fluxo de ar - foi significativamente mais alta nesse grupo de pacientes do que em controles históricos. Tanto a pressão de abertura - a pressão aplicada através do tubo de ventilação na orelha média necessária para abrir a tuba auditiva - quanto a resistência em estado fixo - a razão entre a pressão da orelha média em estado de equilíbrio e o fluxo de ar - foram maiores que nos controles, com significância limítrofe. Nos casos, 92% deles apresentavam pressões de abertura anormais.

Ryding e colaboradores⁵⁵, estudando pacientes com história de OME crônica com duração de seis anos ou mais, observaram alterações na membrana timpânica em 76% das orelhas avaliadas, sendo que 40% do total apresentavam atrofia severa; 24%, retração de *pars flaccida*; 12%, retração de *pars tensa*; e 3%, retração tanto de *pars tensa* quanto de *pars flaccida*. As orelhas em que se evidenciou disfunção tubária ou tuba patente foram as que demonstraram patologia mais pronunciada da membrana timpânica. Os pacientes com história de OME crônica apresentaram piora na função ativa da tuba auditiva, manifesta, por exemplo, na incapacidade de equilibrar na orelha média pressões negativas ou negativas e positivas, quando comparados com controles normais.

Bunne e colaboradores⁵⁶ também observaram que as orelhas com retração da membrana timpânica apresentavam uma capacidade reduzida para equalizar pressões negativas e positivas da orelha média nos testes de função tubária, e para responder à manobra de Valsalva, quando comparadas com controles normais. Apesar disso, esses autores questionam a validade desses testes, por terem demonstrado grande variação intra-individual quando realizados em tempos diferentes, principalmente nas orelhas com retração da membrana timpânica. Outro estudo⁵⁷, no entanto, demonstrou boa reprodutibilidade, especialmente no caso de testes de equalização da pressão da orelha média, justificando sua utilização. Desse modo, devido à grande diversidade de testes de função tubária, à falta de padronização entre os diferentes trabalhos e às dúvidas a respeito de sua aplicabilidade, são escassos os estudos metodologicamente confiáveis, que avaliem clinicamente a tuba auditiva nos diferentes estágios da otite média.

De acordo com a teoria clássica do *ex-vacuo*, a pressão negativa na orelha média relativa à pressão atmosférica resulta da obstrução funcional da tuba auditiva. Se a tuba não abre, a pressão na orelha média pode se normalizar à medida que o gás se difunde, dos

vasos sanguíneos da mucosa para a cavidade da orelha média. Acúmulo de fluido na orelha média é o último meio para a regulação da pressão. A pressão intratimpânica negativa pode ser compensada pelo aumento da transudação e exsudação de fluido, resultando em efusão na orelha média⁵⁸.

Segundo Bunne e colaboradores⁵⁶, essa hipótese tem sido questionada por várias razões. Dentre elas está o fato de que se baseia na suposição de que o gás é continuamente absorvido pela mucosa da orelha média, mas alguns estudos demonstraram que o transporte de gás transmucosa é bidirecional^{59,60}, e que a pressão na orelha média pode ser mantida igual à do ambiente ou até ser positiva, sem a abertura tubária em orelhas saudáveis^{61,62}. Desse modo, esses achados fundamentam a hipótese de que a troca gasosa sobre a mucosa é o mecanismo básico para a regulação da pressão na orelha média, enquanto que a tuba auditiva serve como uma válvula de escape para pressões excessivamente positivas e também pode abrir, por força muscular, para equalizar pressões excessivamente negativas⁵⁶. Sadé e colaboradores⁶³ demonstraram, experimentalmente, que, em condições fisiológicas, a quantidade de ar que pode passar através da tuba auditiva durante a deglutição é potencialmente maior que o necessário para equalizar a pressão negativa, mesmo sendo aquela muito estreita, ou o período de tempo de abertura muito curto. Os resultados sugerem, portanto, que a tuba auditiva representa um engenhoso mecanismo “tudo ou nada”: quando fechada, nenhum fluxo de ar passa através dela; quando aberta, mesmo que com um lúmen extremamente estreito, é capaz de equilibrar a pressão entre a orelha média e o ambiente externo instantânea e completamente.

Paradoxalmente, estudos têm demonstrado que, assim como a obstrução tubária, a tuba auditiva patente também pode resultar em alterações da orelha média⁵⁸. Tsuji e colaboradores⁶⁴, avaliando 84 pacientes com tuba patente ou semipatente – observada

bilateralmente em 41,67% dos casos – demonstraram que tanto os que referiram história prévia de otites de repetição quanto os que não, tinham mastóides avaliadas por raios-X significativamente menores, do que o grupo-controle. Da mesma forma, nos casos unilaterais, as médias das áreas da mastóide nas orelhas saudáveis foram significativamente menores quando comparadas com o grupo-controle. O menor desenvolvimento da mastóide nesses pacientes, segundo os autores desse estudo, pode demonstrar história prévia de otite média, mesmo que essa não fosse recordada na ocasião da avaliação. A explicação proposta por Magnuson e Falk⁶⁵ é que sensações anormais associadas a falha no fechamento da tuba auditiva fariam com que os indivíduos portadores “fungassem” com força, reduzindo a pressão da nasofaringe relativa à orelha média e ocluindo, desse modo, a tuba. Essa manobra, apesar de proporcionar conforto por alguns minutos ou horas, pode levar o paciente a provocar uma supercorreção, criando condições semelhantes à obstrução funcional da tuba auditiva. Cinamon e Sadé⁶⁶ e Cinamon⁶⁷, por outro lado, acreditam que a propagação do gás na orelha média não é apenas uma passagem passiva de um meio de maior pressão para um de menor pressão, mas sim o resultado de um processo ativo. Seus trabalhos demonstraram que, com a deglutição, o ar pode ser bombeado tanto para dentro quanto para fora da orelha média, não sendo a patência da tuba auditiva razão suficiente para sua adequada ventilação.

O comprometimento do istmo timpânico, que corresponde a uma área estreita de comunicação de ar entre a cavidade tubotimpânica e o espaço aticomastoideo, pode ser o terceiro fator potencialmente responsável pelas alterações inflamatórias da fenda auditiva. Conforme documentado por Ami⁶⁸ e Palva^{69,70}, a passagem através do istmo timpânico anterior estende-se desde o tendão do músculo do tensor do tímpano, ao longo do lado

medial da bigorna, até seu ligamento posterior, sendo a principal via de aeração e drenagem dos compartimentos aticais.

Quanto ao istmo timpânico posterior, Palva e colaboradores^{69,70} questionam sua existência funcional. Localizado, segundo esses autores, caudal ao processo curto da bigorna, via fossa incudal, esse istmo não teria importância real na ventilação da fenda auditiva. O istmo timpânico anterior, por sua vez, poderia ser ocluído por mucosa edemaciada, *plugs* de muco espesso, ou retração da porção posterior da *pars tensa*, determinando comprometimento da ventilação do epítimpano.

Palva e colaboradores⁷¹ caracterizam o espaço de Prussak, região normalmente preenchida por ar entre a membrana de Sharpnell e o colo do martelo, juntamente com suas vias de aeração, como um compartimento pequeno e independente, isolado do grande compartimento epítimpano, esse aerado, como previamente citado, pelo istmo timpânico anterior. Segundo esses autores, a rota de aeração do espaço de Prussak é muito simples: a área inferior desse espaço se abre diretamente no mesotímpano, perto do nervo corda do tímpano, via bolsa posterior de Troeltsch. Seus estudos demonstraram que essa via de drenagem foi observada em 62% das orelhas, sendo que o espaço de Prussak abriu-se diretamente na região inferior do ático ou no mesotímpano em 34% dos OTH estudados. Outro estudo histopatológico desses pesquisadores demonstrou⁷², que apesar de as dimensões da bolsa posterior variem entre os indivíduos, elas são bilateralmente simétricas. Durante o processo inflamatório, essa rota de aeração estreita e relativamente longa, e o próprio espaço de Prussak, ficam preenchidos com muco e, em fases mais adiantadas, com tecido de granulação, que pode causar inicialmente um bloqueio parcial da aeração e, posteriormente, total obliteração.

Bhide⁷³, em 1977, descreve que a decréscimo prolongado da pressão na orelha média leva a uma cadeia de eventos que resulta em bolsas de retração na membrana timpânica. Essas retrações ocorrem mais freqüentemente na *pars flaccida* e no quadrante pósterio-superior da *pars tensa*. Palva e colaboradores^{71,72}, após estudos histopatológicos da região do epitímpano, concluíram que o uso de tubos de ventilação não garante a resolução do processo inflamatório localizado no espaço de Prussak, que pode continuar obliterado mesmo que a doença permaneça inativa nos compartimentos maiores da fenda auditiva. Eles sugeriram que a doença limitada a essa área pode não contribuir para a recorrência de otites médias, mas fazem do espaço de Prussak o maior sítio potencial para futuros colesteatomas. Dessa forma, segundo esses autores, o processo inflamatório nessa região pode evoluir de três diferentes maneiras. Em alguns pacientes, a obliteração do espaço de Prussak ou de sua via de aeração pode levar ao desenvolvimento de uma bolsa de retração, a qual, por sua vez, leva a uma maior obliteração desse espaço e à adesão da membrana de Shrapnell ao colo do martelo. A retração pode evoluir com retenção de queratina e desenvolvimento gradual de colesteatoma. Inicialmente, o colesteatoma permanece pequeno e superficial à cadeia ossicular; a retração contínua e o acúmulo progressivo de queratina causa aumento do colesteatoma medialmente aos ossículos. Anteriormente, o colesteatoma pode se direcionar ao recesso do protímpano e, posteriormente, se espalhar através do ádito e células da mastóide. Outra possibilidade é o desenvolvimento de projeções papilares na membrana de Shrapnell, cuja borda interna permanece em contato com a secreção que se organiza dentro do espaço de Prussak. O colesteatoma, devido a essas invaginações papilares, inicialmente preenche o espaço de Prussak e a bolsa posterior de Troltsch, expandindo-se progressivamente através de vias de menor resistência. A terceira possibilidade é o preenchimento do espaço de Prussak por tecido conectivo,

tornando a membrana de Shrapnell imóvel, prevenindo assim retrações. Nesse último caso, as orelhas podem permanecer estáveis durante toda a vida do indivíduo.

As retrações no quadrante póstero-superior da *pars tensa*, segundo Bhide⁷³, são secundárias a uma diminuição da pressão na orelha média, provavelmente por disfunção da tuba auditiva. A diminuição da pressão na cavidade leva a um deslocamento medial da membrana timpânica, e a região do quadrante póstero-superior parece ser sua região estruturalmente mais vulnerável. A retração dessa região do tímpano, por sua vez, provoca o bloqueio do istmo timpânico, o que acentua ainda mais a diminuição da pressão na orelha média. A persistência concomitante de retração e de alterações na mucosa da orelha média causa adesões entre a membrana timpânica e o processo longo da bigorna. A retração de longa duração causa atrofia da lâmina própria, o que torna o tímpano mais fino e menos elástico. Essa flacidez influenciaria na permanência da bolsa de retração e essa, então, se expandiria para o epitímpano posterior, ádito e antro. A medida que essa bolsa perde suas propriedades de auto-limpeza, desenvolve-se o colesteatoma.

Permanece em discussão, no entanto, o mecanismo que faz com que algumas retrações severas permaneçam estáveis durante anos e outras evoluam rapidamente para acúmulo de queratina. Dornelles⁷⁴, em sua dissertação de mestrado, estudou histologicamente os colesteatomas e concluiu que os processos vistos na perimatriz poderiam refletir uma intensidade da resposta inflamatória, a qual seria gerada por eventos na perimatriz do colesteatoma e na mucosa da orelha média.

Além desses colesteatomas, que se desenvolvem a partir de retrações da membrana timpânica, também chamados de adquiridos primários, existem os que surgem a partir de migração de epitélio através de uma perfuração timpânica - também denominados adquiridos secundários. Hueb⁷⁵ demonstrou, experimentalmente, essa via de formação dos

colesteatomas com o desenvolvimento de acúmulos epiteliais após perfuração timpânica intencional, associada a um irritante tecidual, em quase metade das cobaias submetidas ao procedimento.

Embora muitos estudos tenham sido desenvolvidos e vários conceitos a respeito das otites médias tenham sido propostos pelos mais diversos pesquisadores ao redor do mundo, uma série de dúvidas restam ser esclarecidas, principalmente no capítulo da etiopatogênese da OMC. Por muito tempo, considerou-se que as OMC fossem um produto final de uma série de eventos deflagradores: otites médias agudas supurativas (de repetição ou inadequadamente tratadas), necrotizantes (geralmente associadas à doença sistêmica aguda e tóxica como escarlatina e sarampo), traumas sobre o osso temporal e as infecções insidiosas das vias aéreas superiores. Entretanto, como enfatizado por Scheibe e colaboradores⁷⁶, todas essas situações-gatilho configuram-se como eventos raramente associados à etiopatogênese da maioria das perfurações persistentes. Contraditoriamente, um grande número de pacientes com perfurações timpânicas permanece procurando clínicas de otorrinolaringologia. Diante desse paradoxo, esses autores¹¹ concluem que deve haver outros mecanismos responsáveis pela geração dessas alterações, caso contrário estaríamos frente a um legítimo “elo perdido” no entendimento das otites médias crônicas.

Uma das hipóteses propostas para explicar a patogênese da OMC é a “hipótese do *continuum*”. No seu trabalho original, Paparella e colaboradores²⁷ propuseram que a otite média pareceria existir ao longo de uma série contínua e dinâmica de eventos, de forma que, após um desencadeante inicial e na ausência de mecanismos frenadores, uma otite serosa ou purulenta tornar-se-ia seromucóide, mucóide e, finalmente, não havendo resolução do quadro, sobreviria a cronificação. Sugere-se, assim, que as formas mais simples de otite média (serosa, purulenta e secretora) poderiam progredir ao longo do

tempo para condições patológicas mais avançadas como tecido de granulação, granuloma de colesterol, colesteatoma e necrose ossicular²⁰.

Desde 1991, nosso grupo tem-se dedicado à análise da hipótese do *continuum* de várias formas, dentre elas estudos histopatológicos²¹, clínicos²² e em populações de risco⁵³. Hoje contamos com um banco de dados com mais de 600 pacientes, todos com otoscopias e acompanhamentos documentados. Nossos resultados, independentemente do modelo, reapontam para a existência do *continuum*.

Está bem estabelecido na literatura que a otite média com efusão (OME) é bilateral na maioria dos casos^{33, 35-40}. Partindo-se do princípio que o binômio disfunção tubária – efusão (quando não resolvido) seja o ponto de partida da cascata de eventos envolvidos na patogênese da OMC, parece-nos absolutamente plausível que essa marcha deva ocorrer paralelamente em ambas as orelhas ainda que em graus de severidade e complexidade distintos. Como exemplo, em um estudo clínico desenvolvido por nosso grupo em pacientes com diagnóstico de OMC foi demonstrada uma significativa prevalência de alterações na orelha contralateral (OCL)⁷⁶. Não havia, no entanto, até o presente momento, estudos histopatológicos, em humanos, preocupados em responder essa questão.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo principal

O objetivo principal desse estudo é determinar a prevalência de alterações na orelha contralateral em ossos temporais humanos de portadores de otite média crônica.

2.2 Objetivos secundários

2.2.1 verificar se a presença de colesteatoma na orelha mais comprometida está associada a uma maior prevalência de alterações da orelha contralateral;

2.2.2 comparar medidas sumarizadoras da espessura da membrana timpânica, espessura da mucosa do promontório e distância promontório-umbu entre a orelha mais comprometida e a orelha contralateral, e entre essas e um grupo-controle;

2.2.3 correlacionar achados da orelha mais comprometida com os observados na orelha contralateral.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Material

Esse estudo baseou-se na análise histopatológica através de microscopia óptica de ossos temporais humanos (OTH) pertencentes ao Laboratório de Otopatologia da Universidade de Minnesota- EUA.

A comparação e correlação dos achados em ossos temporais requerem consistência e uniformidade na técnica de remoção, processamento, tratamento, corte e análise dos tecidos. A seguir, descreveremos a técnica de remoção e processamento de OTH utilizados pelos técnicos do Laboratório de Otologia da Universidade de Minnesota^{22, 77 e 78}.

Os OTH foram obtidos no momento da autópsia mediante o pré-consentimento do próprio indivíduo ou do guardião legal. Os corpos foram mantidos sob refrigeração, o que retarda significativamente a autólise pós-morte, viabilizando a integridade histológica da peça até 24 horas após o óbito. O osso temporal foi removido após craniotomia e retirada do encéfalo para que não haja nenhum sinal de desfiguramento do cadáver após remoção. A região correspondente à orelha é identificada na fossa média. Rotineiramente o OTH é removido em bloco único, com uma forma cilíndrica – rolha de osso temporal. Após serem removidos, os OTH foram submetidos a um processo que envolve dez etapas, no final das quais os cortes estão prontos para serem examinados através de microscopia óptica. Essas etapas incluem: fixação, lavagem, desengorduramento, descalcificação, neutralização, desidratação, embebedimento, endurecimento, secção e coloração.

3.1.1 Preparação dos ossos temporais humanos

Qualquer tecido redundante que estivesse aderido ao espécime era excisado. A fixação era iniciada imediatamente, colocando-se os ossos temporais direito e esquerdo em jarros de vidro de 500cc contendo 3000cc de formalina tamponada a 10%. Os OTH eram mantidos em solução fixadora por um mínimo de 14 dias, sendo os primeiros sete dias no refrigerador e os demais em temperatura ambiente. Os espécimes eram, então, removidos da solução fixadora e lavados em água corrente com fluxo lento por oito horas.

O processo de desengorduramento iniciava-se submetendo os espécimes diariamente a uma série gradual de álcool com concentrações crescentes de 35 a 95% e após seguia-se processo em concentrações decrescentes de 95 a 35%.

Na etapa de descalcificação, colocava-se cada um dos espécimes, já desengordurados, em dois frascos separados contendo 300cc de ácido tricloro-acético a 5% (ATA 5%). Essa solução era substituída diariamente durante a primeira semana, e três vezes por semana, até que a descalcificação estivesse completa. Essa etapa, assim como todas as subseqüentes, era realizada em temperatura ambiente. Após a descalcificação parcial, a fim de retirar o bloco, porções ósseas eram separadas com o auxílio de uma lâmina tomando-se o cuidado de não se seccionar próximo à membrana timpânica. Era necessário remover restos de cerume ou epitélio que estejam preenchendo o meato acústico externo, uma vez que ambos resistem à infiltração com celoidina, dificultando posteriormente a secção uniforme dos blocos. O tempo necessário para se obter uma descalcificação apropriada em OTH depende da idade, tamanho e patologias ósseas associadas. Em média, esse processo se estendia por cinco a seis semanas em adultos. Um teste químico era utilizado para se determinar o ponto ideal de descalcificação. Esse constava de uma mistura de 1cc de oxalato de amônia com 2cc de ATA a 5% que estava

previamente em contato com os espécimes. O aparecimento de precipitado leitoso indicava que a descalcificação ainda não estava completa. Somente após três testes negativos consecutivos os espécimes eram considerados completamente descalcificados.

Após a descalcificação, os espécimes eram delicadamente enxaguados em água corrente por cinco a dez minutos. A seguir, eram neutralizados, colocando-os em 300cc de sulfato de sódio a 5% por 24 horas. Após a neutralização, eram lavados em água corrente por mais 8 horas e colocados no álcool a 35% por uma noite.

A desidratação estendia-se por 11 dias, durante os quais ambos os espécimes eram colocados em um frasco de 500cc sucessivamente em uma série crescente de concentrações de álcool em uma quantidade de 300cc por frasco até o oitavo dia inclusive. Após, eram banhados em soluções de álcool absoluto e éter conforme o esquema a seguir (tabela 1).

Tabela1: Esquema da composição das soluções de álcool absoluto e éter

<i>Dia</i>	<i>Álcool (%)</i>
1	35
2	50
3	70
4	80
5	95
6	100
7	100
8	100
9	Éter e álcool absoluto
10	Éter e álcool absoluto
11	Éter e álcool absoluto

O embebimento era obtido durante um período de 13 semanas, nas quais os espécimes eram colocados em 300cc de celoidina. Os jarros eram cobertos com parafina e

vedados firmemente para evitar a evaporação da celoidina. As soluções de celoidina eram preparadas misturando-se, em um frasco, quantidades apropriadas de paraldeon e porções iguais de álcool absoluto e éter etilânido. A seguir colocava-se a mistura em um agitador mecânico até que se dissolvesse completamente.

No momento em que os espécimes eram colocados em celoidina a 12%, eles eram posicionados de maneira que a face superior do osso temporal se relacione com a tampa do frasco. O jarro era fechado firmemente e mantido em temperatura ambiente. Após os espécimes terem sido infiltrados em celoidina a 12% por duas semanas, eles estavam prontos para serem endurecidos. O processo de endurecimento ocorre à medida que o éter e o álcool lentamente evaporam. Os frascos eram checados uma vez por semana e, após quatro a cinco semanas, a celoidina apresenta-se firme o suficiente para ter suas arestas aparadas. Devia-se deixar uma borda de celoidina de no mínimo 1/4 de polegada em todos os lados para facilitar o corte. Os blocos de celoidina eram endurecidos nos frascos vedados até que a consistência se aproximasse à de queijo duro. Os blocos eram então colocados em clorofórmio por 24 horas e a seguir em duas sessões de 24 horas em álcool 80% (eles podem ser armazenados indefinidamente nessa solução). Os espécimes eram montados em um bloco de acrílico para atingir o plano de corte desejado. Os pontos de referências anatômicos eram os meatos acústicos externos e internos e a eminência arqueada. A superfície inferior do bloco era amolecida em uma solução de álcool e éter por um minuto, comprimida contra o bloco de acrílico, e endurecida em clorofórmio por 4 horas. Os blocos eram então mergulhados em duas sessões de álcool a 80% com duração de quatro a 12 horas cada.

A fim de se obter o plano de corte desejado, era necessário fazer pequenos ajustes na posição dos espécimes nos primeiros estágios de corte. Para secções horizontais, o plano

apropriado somente era atingido quando a ampola do canal semicircular superior estivesse paralela à superfície posterior do martelo e da bigorna. As secções eram realizadas com o auxílio de um micrótomo a cada 20 microns. Eram então colocadas com a superfície para baixo, em álcool a 80%. Uma a cada dez secções era separada em um prato para ser corada. As demais eram armazenadas em álcool a 80%.

As secções a serem coradas eram armazenadas em um jarro com água destilada. Essas eram coradas com hematoxilina e eosina, utilizando-se o seguinte método:

1. Cada secção era colocada em hematoxilina por 20 a 30 segundos.
2. O excesso de hematoxilina era removido enxaguando-se a secção em uma série de recipientes com água destilada.

Era necessário, pela natureza do tecido e meio de embebimento, que se saturasse a secção de corante para posteriormente descorá-la em uma solução de álcool ácida e fraca.

As secções eram colocadas, uma por vez, em uma solução de ácido hidrocloreídrico a 0,3% e álcool a 70% , até que a celoidina clareasse o tecido e tornasse-o cor púrpura.

Enxaguadas em água corrente, as secções eram colocadas em uma solução de amônia por 10 a 20 segundos ou até o tecido se tornar azul, e eram novamente enxaguadas em água corrente por 30 minutos.

O tecido eram mergulhado em eosina até que esteja bem corado, o que leva em média 15 segundos. A seguir, ele era mergulhado em três recipientes com álcool a 80%, até que o excesso de eosina tivesse sido removido e o contraste desejado obtido. Após, o tecido passa por duas mudas de álcool e, em seguida, era colocado por 15 segundos em uma solução contendo quantidades iguais de clorofórmio e álcool a 100%. Na seqüência, deixava-se descansar em terpioneol a 100%, eram então montados em lâminas de vidro uniformemente, para facilitar o exame microscópico. As secções eram removidas do

terpineol, enxaguadas em xileno e posicionadas nas lâminas. O tecido era comprimido para que se removesse excessos de terpineol e xileno e para que se assentasse sobre a lâmina.

A lâmina e o tecido são colocados novamente no xileno, sendo o excesso removido e uma pequena quantidade de Permout colocada no fim do tecido. As lamínulas são posicionadas com cuidado e mantidas em posição por pesos de chumbo, repousando dessa maneira para secarem por sete dias. A seguir, são rotuladas e posicionadas sequencialmente em um estojo de papelão que acomoda 48 lâminas e tem fundo branco para criar contraste e facilitar a identificação. Todas as lâminas são identificadas numericamente quanto ao plano de corte. Cada OTH é identificado pelo número de inclusão na coleção.

3.2 MÉTODOS

3.2.1 Critérios de inclusão

Foram estudados OTH que preenchessem os seguintes critérios:

3.2.1.1 Grupo de estudo

Diagnóstico histopatológico de OMC (Anexo A) na orelha mais comprometida, estabelecido pela presença de alterações inflamatórias irreversíveis na orelha média e/ou mastóide: colesteatoma, tecido de granulação, granuloma de colesterol, alterações ossiculares, perfuração da membrana timpânica e timpanosclerose.

3.2.1.2 Grupo-controle

Um grupo-controle de doadores de OTH, sem história otológica prévia e sem alterações histopatológicas em ambas as orelhas à análise sob microscopia óptica, foi selecionado do total de OTH do banco do Laboratório de Histopatologia.

Tanto para o grupo de estudo como para o grupo-controle foi critério de inclusão que as secções de OTH estivessem em boa qualidade e sem artefatos.

3.2.2 Critérios de exclusão

Visando à eliminação de possíveis vieses de confusão, foram excluídos do estudo os ossos temporais dos seguintes doadores:

1. portadores de doenças sistêmicas cujo comprometimento bilateral das orelhas fosse conhecido e bem estabelecido pela literatura, como granulomatose de Wegener⁷⁹ e mucopolissacaridoses^{80, 81};
2. com diagnóstico de tumores benignos ou malignos comprometendo a orelha média e/ou mastóide;
3. com diagnóstico de leucemia e infiltração da orelha média por células neoplásicas à histopatologia;
4. com diagnóstico conhecido de neoplasia que comprometesse rinofaringe e/ou óstio da tuba auditiva;
5. com registros ou evidências histopatológicas de cirurgia prévia na orelha contra lateral;
6. com evidências histopatológicas de cirurgia otológica prévia na orelha mais comprometida, sem que houvesse registros detalhados e confiáveis do procedimento cirúrgico realizado e descrição do tipo e extensão da patologia encontrada.

3.2.3 Descrição dos doadores de OTH

Todos os OTH foram analisados aos pares. Cada doador de OTH foi avaliado quanto ao sexo, idade na ocasião do óbito, lateralidade da orelha comprometida e *causa mortis*.

Como muitos dos doadores de OTH eram portadores de doenças que determinavam graus variáveis de imunossupressão devida ao comprometimento sistêmico ou ao tratamento com químico ou corticoterapia, eles foram estratificados, quanto a possível imunossupressão, de duas formas. Na primeira delas, considerou-se com provável imunossupressão apenas os doadores de OTH com SIDA, submetidos a transplante de órgão, os portadores de leucemia ou de outras neoplasias que necessitaram de quimioterapia previamente ao óbito, segundo registros de prontuário. Na segunda delas, sendo mais rígidos, considerou-se também com provável imunossupressão todos os doadores de OTH com diagnóstico de neoplasias na ocasião do óbito, independentemente do local da neoplasia e do tratamento realizado.

3.2.4 Definição de orelha contralateral

Definiu-se como orelha contralateral a orelha normal ou menos comprometida. Desse modo, as alterações histopatológicas características da OMC observadas nos OTH foram classificadas por ordem crescente de gravidade, sendo considerada timpanosclerose a mais leve, seguida por perfurações da membrana timpânica, granuloma de colesterol, tecido de granulação difuso e presença de colesteatoma.

Nos casos de OMC bilateral, classificou-se como mais comprometida a orelha:

- a) submetida a procedimento cirúrgico prévio;
- b) com alteração de maior gravidade ao estudo histopatológico, segundo os critérios previamente citados;

c) com maior extensão da patologia encontrada, considerando-se as regiões da orelha média, epítímpano, ádito, antro e mastóide.

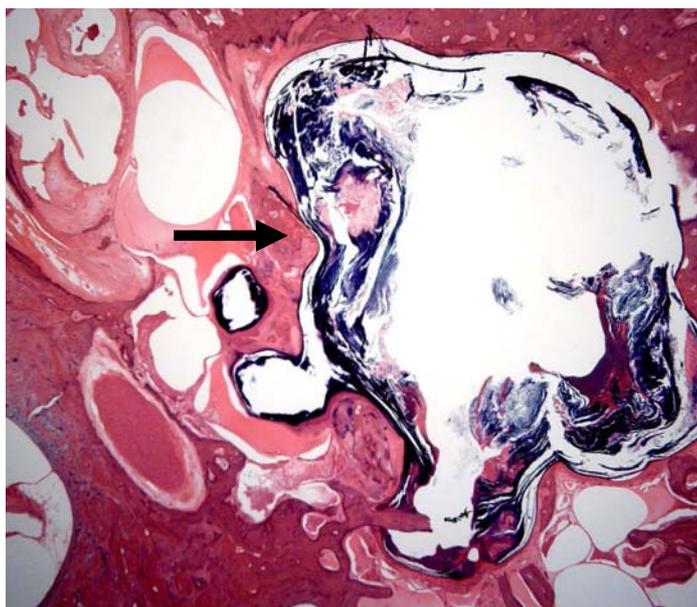
3.2.5 Descrição dos achados

As alterações na fenda auditiva foram avaliadas sob microscopia óptica em ampliações de 10 a 40 vezes e posteriormente identificadas e descritas conforme os critérios a seguir mencionados.

3.2.5.1 Colesteatoma

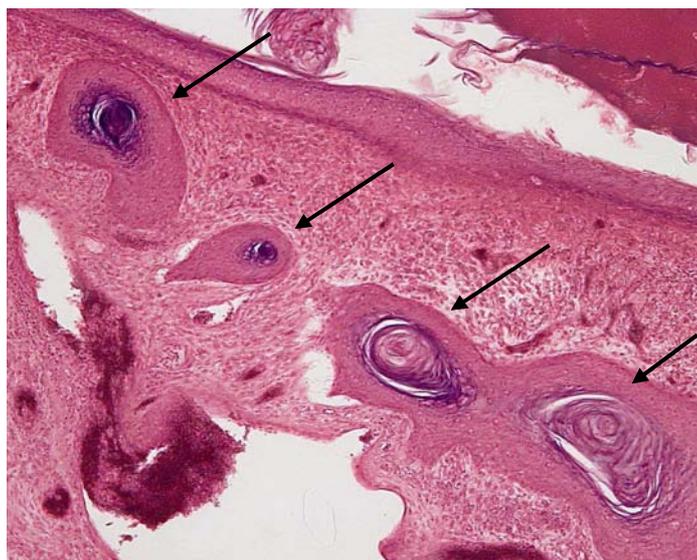
Segundo o conceito proposto por Schuknecht⁷⁷ em 1974, definiu-se como colesteatoma o acúmulo de queratina esfoliada na orelha média ou em outras áreas pneumatizadas do osso temporal, proveniente de epitélio escamoso estratificado queratinizado (figura 1).

Figura 1: Colesteatoma em região atical (seta)



Quanto ao tipo, o colesteatoma foi classificado como congênito ou adquirido, congênito se observado na orelha média com uma membrana timpânica íntegra; adquirido primário, se resultante de retração da membrana timpânica, ou adquirido secundário, se resultante da migração epitelial através de uma perfuração da membrana timpânica^{82,83}. Embora não haja consenso quanto à classificação dos colesteatomas intratimpânicos⁸⁴ - exemplificados na figura 2 - optou-se por considerá-los congênitos, a menos que houvesse história prévia de inserção de tubo de ventilação.

Figura 2: Colesteatomas intratimpânicos (setas)



Segundo a via de formação, o colesteatoma foi definido como epitimpânico posterior, se originado na região da *pars flaccida*; mesotimpânico posterior, quando originado no quadrante póstero-superior da *pars tensa*; e indeterminado, quando possível nos casos em que não foi possível definir com certeza a via de formação^{82,83}.

Foi criada uma escala semiquantitativa para a classificação dos colesteatomas, de acordo com a sua extensão nas seguintes regiões da fenda auditiva: epitímpano, mesotímpano, hipotímpano e mastóide, conforme demonstrado na tabela 2.

Tabela 2: Classificação da extensão do colesteatoma na fenda auditiva

<i>Classificação</i>	<i>Extensão do colesteatoma</i>
0	Ausência de colesteatoma
1	Intratimpânico
2	Restrito a uma única região
3	Comprometendo duas regiões
4	Comprometendo três ou mais regiões

3.2.5.2 Tecido de granulação

O tecido de granulação é definido como um tecido conjuntivo neoformado, altamente vascularizado, com um componente de exsudação inflamatória aguda⁸⁵.

Histopatologicamente, classificou-se em:

a) focal: se restrito a um determinado sítio da orelha média ou mastóide – figuras 3 e 4;

b) generalizado: se observado em várias regiões do OTH – figura 5.

Figura 3: OTH com tecido de granulação focal localizado no recesso do facial (setas)

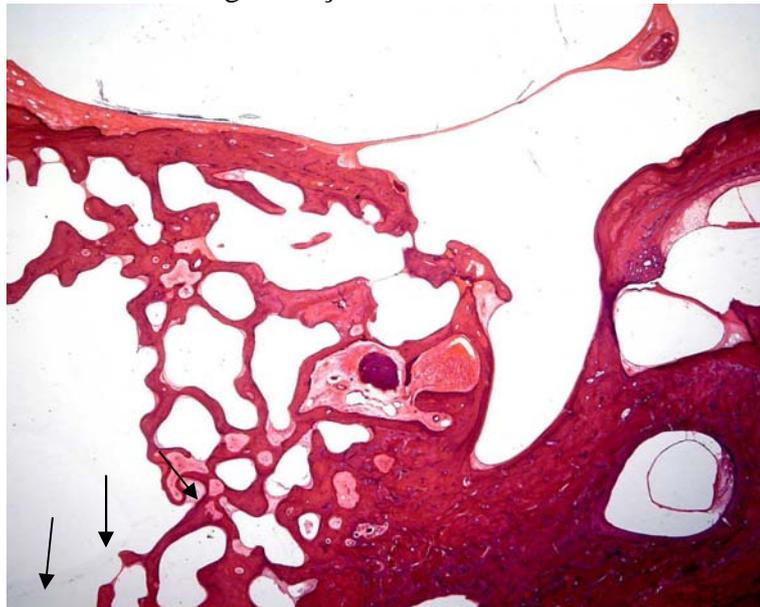


Figura 4: OTH com tecido de granulação focal localizado no nicho da janela redonda (seta)

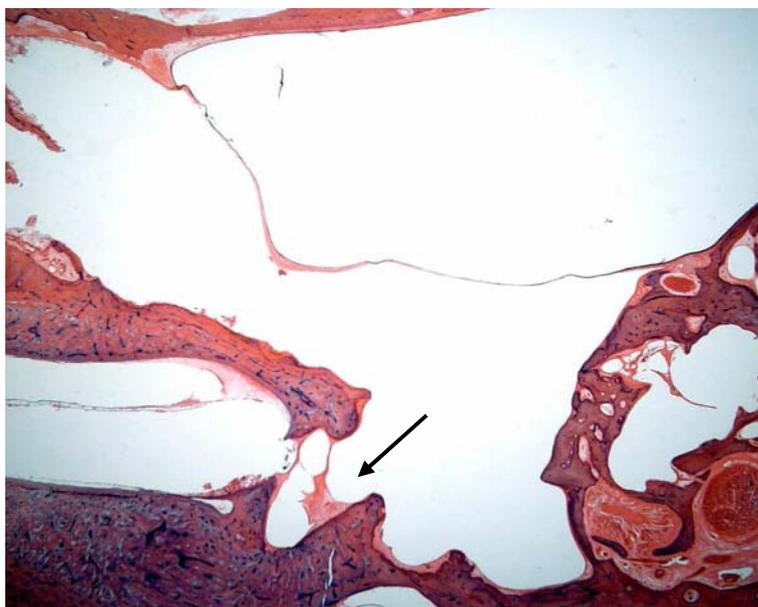
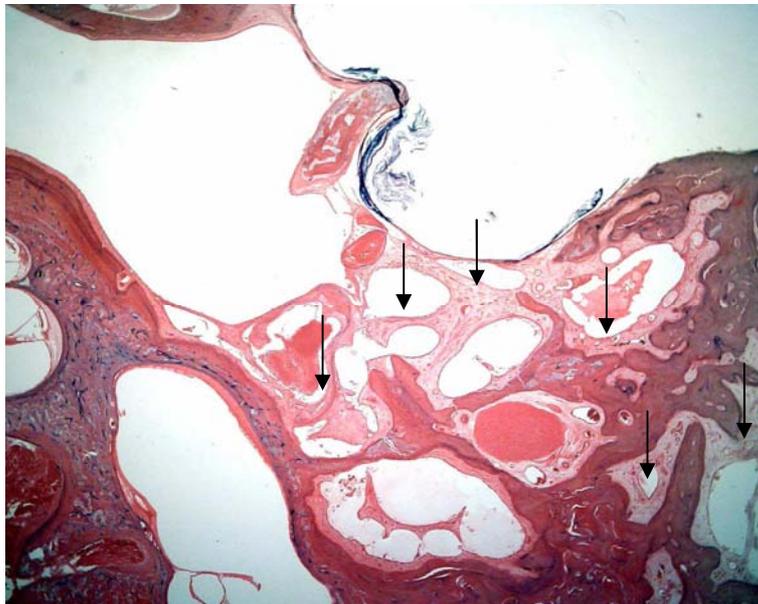


Figura 5: OTH com tecido de granulação difuso na orelha média e mastóide (setas)



Clinicamente, considerou-se como alteração significativa a presença de tecido de granulação generalizado na fenda auditiva ou focal, mas apenas em duas situações: se esse se localizasse em íntima relação com a orelha interna (nicho da janela redonda e nicho da janela oval) ou se comprometesse aéreas de ventilação da orelha média (istmo timpânico, aditus ou região da abertura da tuba auditiva). Tecido de granulação encontrado focalmente em regiões menos nobres foi considerado alteração leve ou não-significativa.

O tecido de granulação também foi classificado em uma escala semiquantitativa, criada pela pesquisadora, de acordo com a sua extensão nas seguintes regiões da fenda auditiva: epítímpano, mesotímpano, hipotímpano e mastóide (tabela 3).

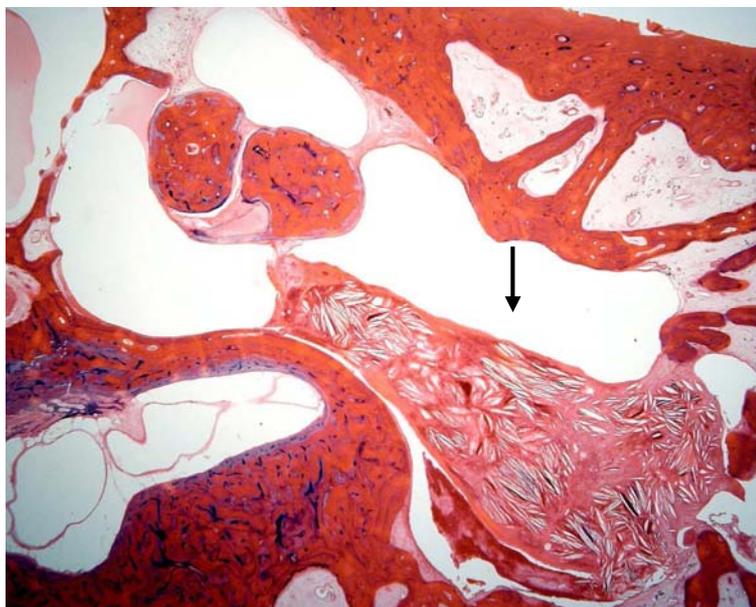
Tabela 3: Classificação da extensão do tecido de granulação na fenda auditiva

<i>Classificação</i>	<i>Extensão do tecido de granulação</i>
0	Ausência de tecido de granulação
1	Restrito a uma única região
2	Comprometendo duas regiões
3	Comprometendo três regiões ou mais

3.2.5.3 Granuloma de colesterol

O granuloma de colesterol, histopatologicamente, apresenta-se como uma reação inflamatória tipo corpo estranho a produtos do sangue, particularmente cristais de colesterol, o que lhe confere um aspecto bem característico⁸⁶, segundo demonstrado na figura 6. Ele foi classificado de acordo com a presença e localização no epítímpano, mesotímpano, hipotímpano e mastóide.

Figura 6: OTH com granuloma de colesterol (seta) localizado no ático, adito e antro da mastóide



3.2.5.4 Efusão

A efusão encontrada na fenda auditiva foi classificada em:

- a) seromucóide: efusão com ausência ou presença de poucas células inflamatórias;
- b) purulenta: líquido com predomínio de infiltrado inflamatório agudo;
- c) mucopurulenta: secreção seromucóide e purulenta.

A efusão também foi avaliada quanto às regiões da fenda auditiva em que se encontrava.

3.3.5.5 Alterações restritas à membrana timpânica

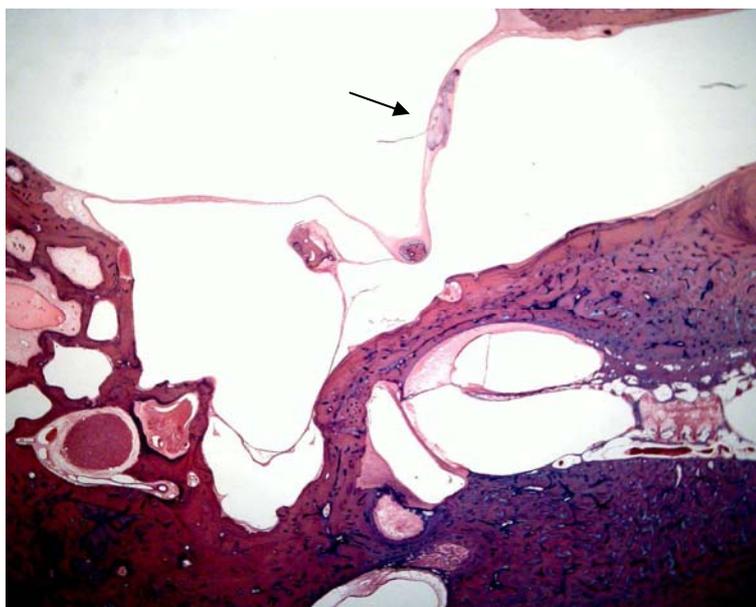
Todas as alterações que comprometiam a membrana timpânica foram descritas e classificadas, quanto à localização, primeiramente em *pars tensa*, *par flaccida* ou ambas. Posteriormente, as alterações de *pars tensa* foram classificadas em relação ao quadrante acometido, em ântero-superior, pósterio-superior, ântero-inferior e pósterio-inferior,

dividindo-se a *pars tensa* da membrana timpânica em quatro partes com uma linha vertical sobre o martelo e uma horizontal cruzando- a ao nível do umbu.

3.2.5.6 Timpanosclerose

A timpanosclerose apresenta-se como a hialinização da submucosa da membrana timpânica⁸⁶, segundo demonstrado na figura 7, que pode envolver a orelha média e fixar a cadeia ossicular⁸⁷. Quando presente, ela foi classificada como restrita à membrana timpânica ou com comprometimento da orelha média e da cadeia ossicular.

Figura 7: Timpanosclerose restrita a membrana timpânica (seta)



3.2.5.7 Perfurações

As alterações na integridade da membrana timpânica foram classificadas, quanto à localização e quanto à presença de bordo timpânico, em centrais (figura 8), quando havia remanescente timpânico visível, e em marginais (figura 9), na ausência desse¹¹.

Figura 8: Perfuração central da membrana timpânica (seta larga) caracterizada pelos bordos timpânicos visíveis (setas estreitas)

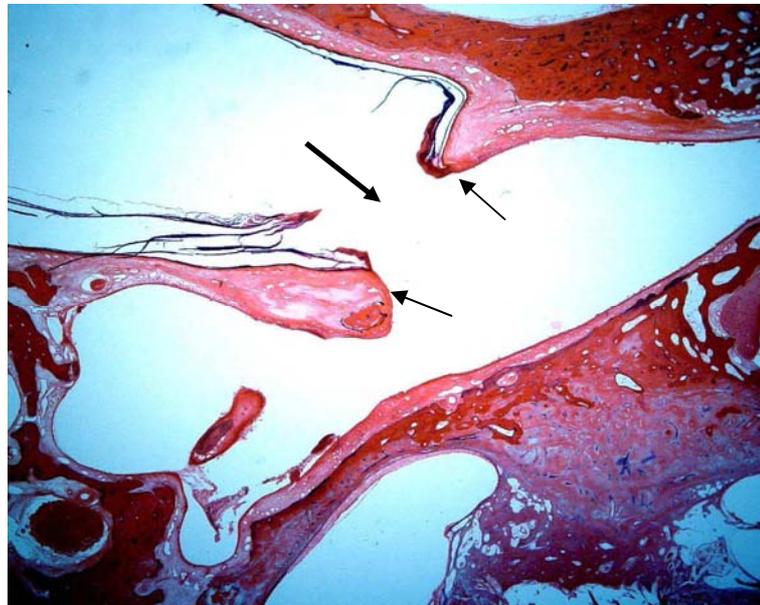
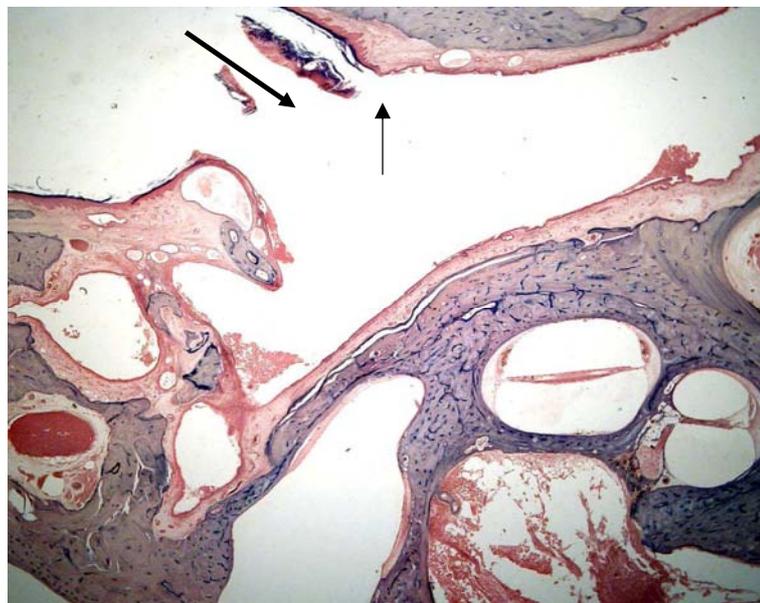


Figura 9: Perfuração marginal da membrana timpânica (seta larga) caracterizada pela ausência de bordo timpânico remanescente (seta estreita)



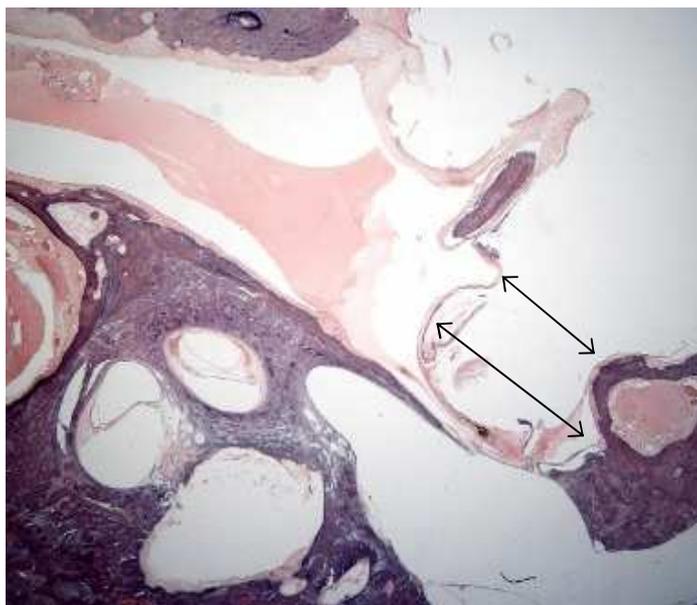
Nas perfurações da membrana timpânica, procurou-se avaliar com precisão a área comprometida a fim de se evitar que possíveis artefatos de processamento dos OTH fossem confundidos com perfurações.

3.2.5.8 Retrações

As retrações da membrana timpânica foram definidas como qualquer deslocamento medial em relação à posição normal. Elas foram avaliadas quanto à localização, tipo e severidade, seguindo critérios já descritos em trabalhos prévios em histopatologia do OTH²³.

Quanto ao tipo, as retrações foram classificadas em: simples, se o diâmetro da abertura externa da retração da membrana timpânica fosse maior que da porção interna da retração, e bolsa de retração, se o diâmetro da abertura externa fosse menor²³. A figura 10 representa uma retração do tipo bolsa.

Figura 10: Bolsa de retração da membrana timpânica. As setas demonstram que o diâmetro interno é maior que o diâmetro da abertura externa.



Quanto à severidade, elas foram classificadas, na *pars flaccida*²³, em:

- a) leve: pequeno deslocamento medial da membrana timpânica;
- b) moderada: deslocamento medial com aderência da membrana timpânica à cabeça e colo do martelo;
- c) severa: deslocamento medial com aderência e erosão óssea.

Figura 11: Posição normal da *pars flaccida* da membrana timpânica (seta)

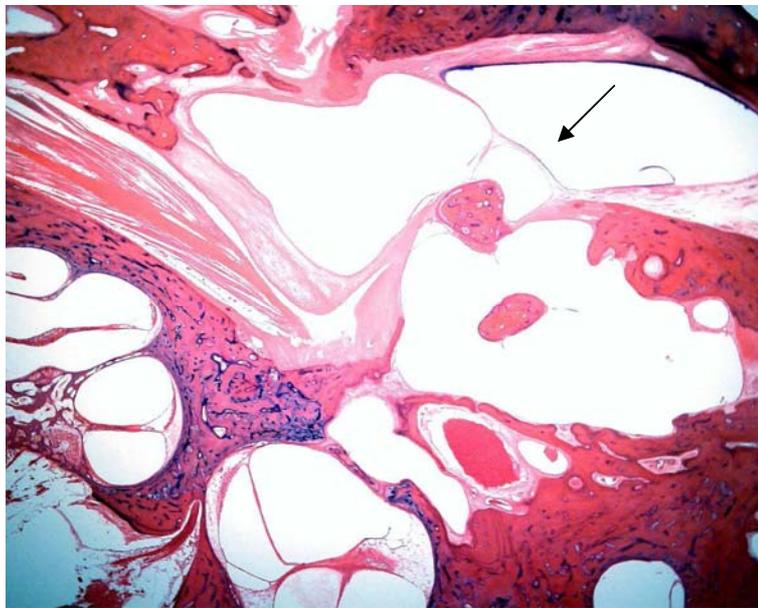


Figura 12: *Pars flaccida* da membrana timpânica (seta) com retração leve.

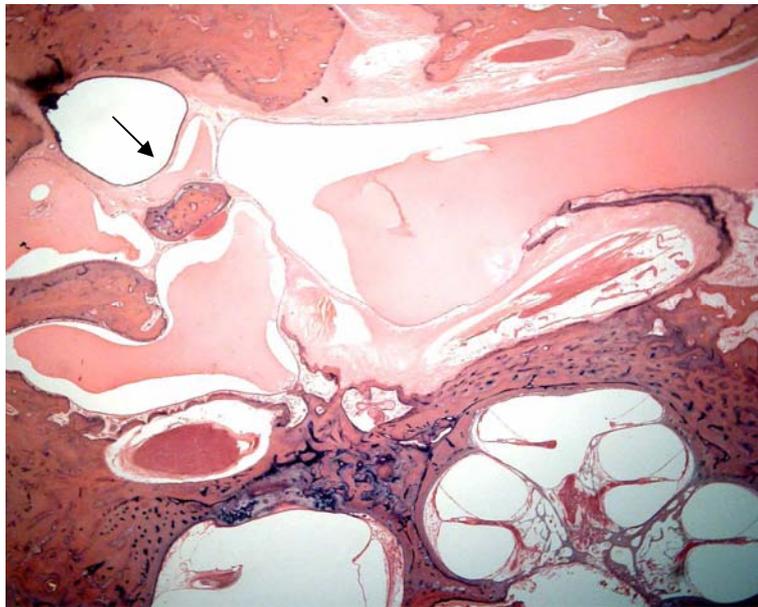


Figura 13: *Pars flaccida* da membrana timpânica (seta) com retração moderada

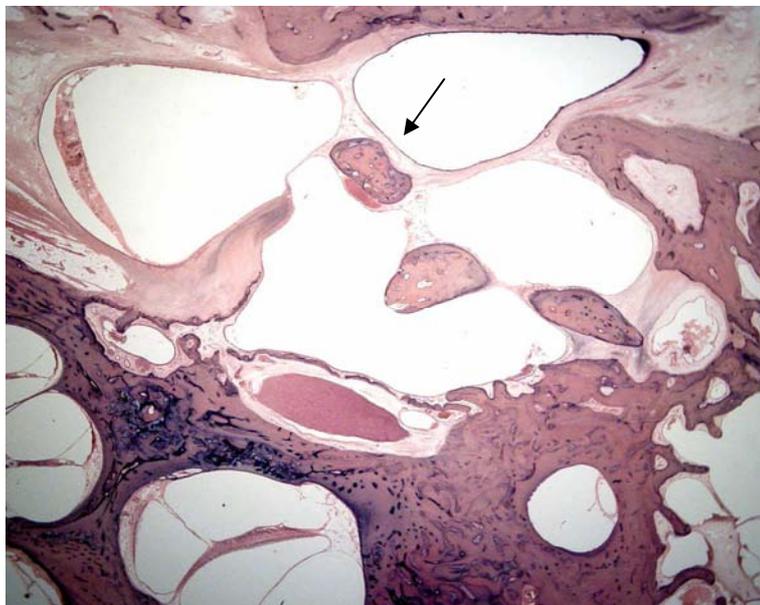
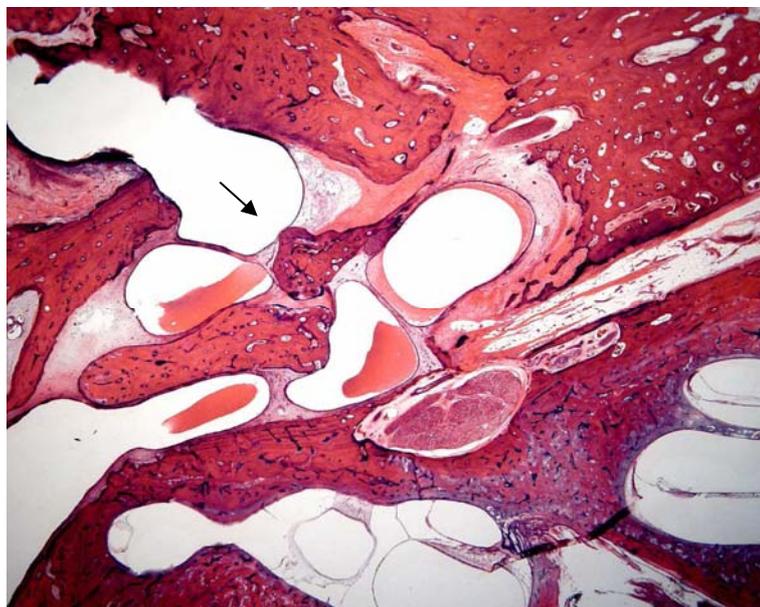


Figura 14: *Pars flaccida* da membrana timpânica (seta) aderida à cadeia ossicular, caracterizando uma retração severa.



Já na *pars tensa*, elas foram classificadas quanto, à severidade, de duas formas:

1. segundo o grau de deslocamento medial da membrana timpânica, partindo-se da divisão da orelha média em três partes - externa, média e interna²³ - segundo a figura 15:

Figura 15: Demonstração das linhas imaginárias utilizadas nos OTH para a classificação das retrações da *pars tensa* da membrana timpânica em diferentes graus de severidade.



Desse modo, as retrações foram classificadas em:

- a) leve: se a retração da membrana timpânica se estendesse medialmente no terço externo da orelha média;
- b) moderada: se a retração se estendesse ao terço médio da orelha média;
- c) severa: se a retração se estendesse ao terço interno da orelha média.

Para essas medidas utilizaram-se duas linhas imaginárias para dividir a orelha média em três níveis, sendo o limite mais lateral a região do anel timpânico e o mais medial o promontório. Como o compartimento mais lateral é de difícil avaliação, algumas retrações leves podem ter sido desconsideradas. Nos demais compartimentos, contudo, a possibilidade de erro é menor, pois independe da conformação normal da membrana timpânica. Desse modo, se a membrana se localizar em um desses compartimentos, sendo no compartimento médio, pode-se ter certeza da presença de retração moderada, e, sendo no mais interno será severa.

2. Segundo a presença de aderências da membrana timpânica retraída à articulação incudoestapediana ou ao promontório, quando essas retrações se localizavam no quadrante pósterio-superior ou ao nível do umbus, modificado de Sadé e colaboradores⁸²:

- a) leve: na ausência de aderências (figura 16);
- b) moderada: na presença de aderência à articulação incudoestapediana (figura 17);
- c) severa: em caso de erosão ossicular, aderência ao estribo e/ou aderência ao promontório (figura 18).

Figura 16: Retração leve de *pars tensa* da membrana timpânica (seta)

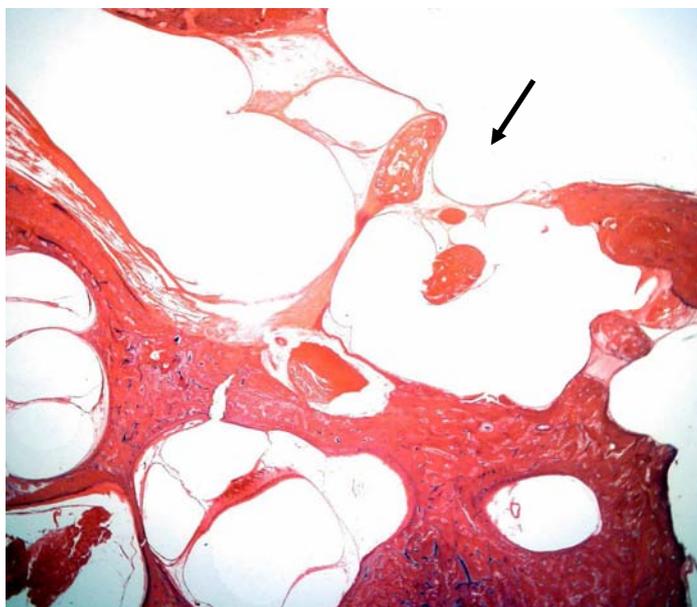


Figura 17: Retração moderada de *pars tensa*, caracterizada pela aderência da membrana timpânica na cadeia ossicular (seta)

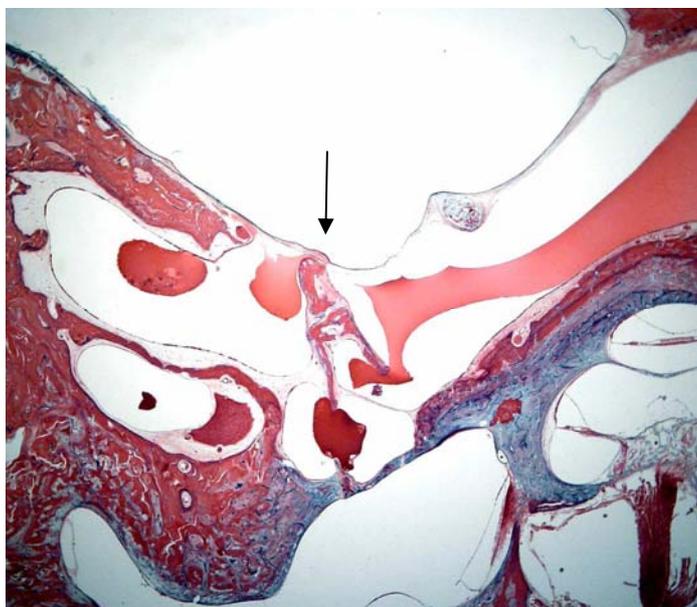
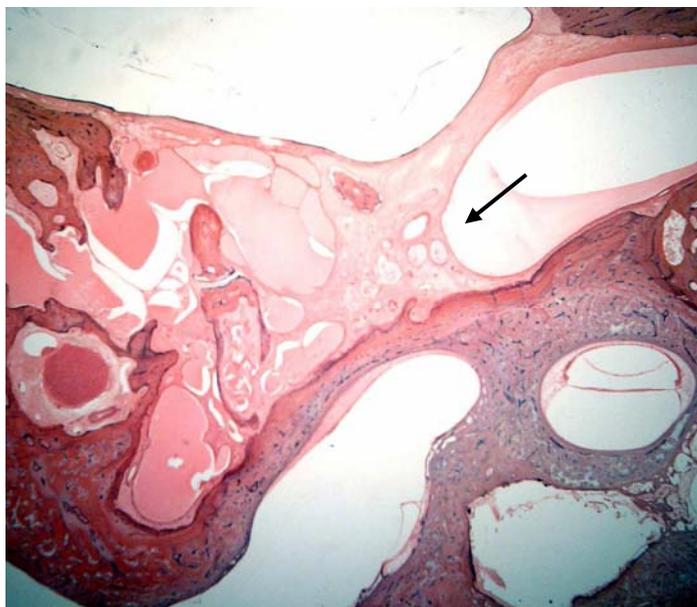


Figura 18: Retração severa de *pars tensa*, caracterizada pela aderência da membrana timpânica no promontório (seta)



De acordo com a possível repercussão clínica, todas as retrações simples de grau leve, independentemente da localização, foram consideradas alterações leves. Já todas as retrações tipo bolsa e as retrações simples moderadas e severas de qualquer localização, por terem implicações clínicas semelhantes, foram consideradas alterações significativas.

3.2.6 Medidas da espessura da membrana timpânica

A espessura da membrana timpânica foi determinada em ampliações de 20 vezes com um micrômetro ocular calibrado em seis diferentes sítios²⁴:

1. no nível médio da membrana de Shrapnell, onde se identifica o ligamento maleolar lateral;

2. no quadrante pósterosuperior inferior ao nível do processo lateral do martelo, onde a *pars tensa* adquire suas características anatômicas (presença da camada fibrosa e aderência ao martelo);
3. no quadrante ânterosuperior adjacente ao nível 2;
4. no quadrante pósteroinferior na próxima secção onde não se identifica mais o umbus;
5. no quadrante ânteroinferior adjacente ao nível 4;
6. ao nível do umbus, definido como a última secção histológica que inclui o manúbrio.

Em cada um destes sítios, fez-se uma média de três medidas, uma na linha média e uma em cada extremidade, como demonstrado na figura 19

Figura 19: Demonstração das regiões de medida da espessura da membrana timpânica (traços)

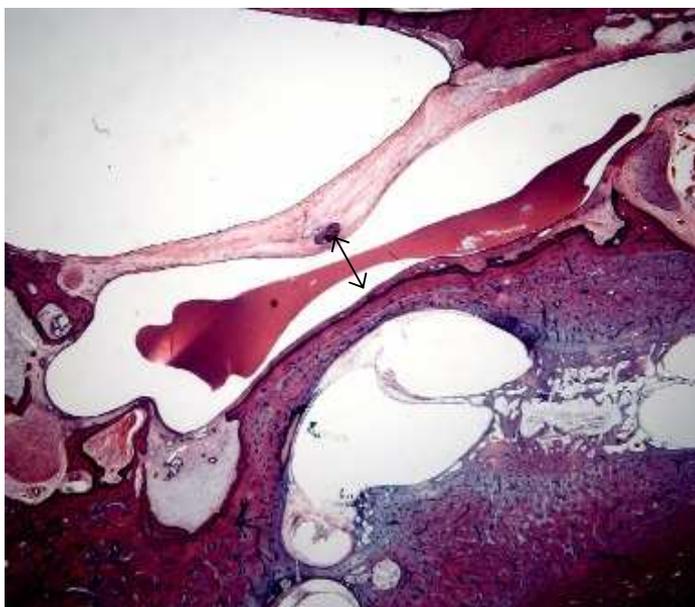


A fim de se obter uma medida que nos descrevesse o tímpano como um todo, e não somente determinadas regiões dessa estrutura, utilizaram-se, nos testes estatísticos, medidas sumarizadoras da espessura da membrana timpânica. Fez-se, portanto, a média das medidas 1 a 6 em cada OTH, desde que houvesse pelo menos três dessas medidas disponíveis para análise. Utilizaram-se, também os valores mínimos e máximos dessas medidas em cada OTH.

3.2.7 Distância promontório- umbus

Para uma estimativa das retrações timpânicas, mediu-se a distância promontório-umbus em todas as orelhas estudadas. Essa medida foi feita com aumento de 10 vezes ao nível da última secção em que aparecia o manúbrio²⁴. A figura 20 demonstra o local de realização dessa medida.

Figura 20: Demonstração da região de medida da distância promontório-umbus (seta)



3.2.8 Espessura da mucosa do promontório

A mucosa do promontório foi medida com aumento de 40 vezes na última secção histológica em que aparecesse o manúbrio em todas as orelhas estudadas. Foi feita uma média entre seis medidas aleatórias em diferentes locais do promontório. A figura 21 representa os locais onde a mucosa do promontório foi medida ao nível do umbus.

Figura 21: Demonstração das regiões de medida da espessura da mucosa de promontório (setas)



3.2.9 Grupo-controle

Para comparação entre as medidas de espessura da membrana timpânica, de espessura da mucosa do promontório e de distância promontório–umbus, selecionou-se um grupo-controle de doadores de OTH sem história otológica prévia e sem alterações histopatológicas, em ambas as orelhas, à análise sob microscopia óptica, sendo incluídos todos os OTH que satisfizessem esta condição.

A avaliação desses OTH foi realizada por meio de procedimento idêntico ao seguido com OMC, como previamente descrito.

3.2.9 Repercussões clínicas das alterações

Procurando-se uma correlação entre as alterações histopatológicas evidenciadas nos OTH e as possíveis repercussões clínicas dessas, classificaram-se os OTH estudados em três categorias principais:

- a) normais: OTH que não apresentavam nenhuma alteração histopatológica ao exame microscópico;
- b) com alterações leves ou sem potencial significado clínico:
 - neotímpano;
 - timpanosclerose restrita à membrana timpânica;
 - retrações simples leves de *pars flaccida*, *pars tensa* ou ambas;
 - efusão na orelha média ou mastóide;
 - tecido de granulação focal em regiões não-nobres, conforme descrito previamente.
- c) com alterações significativas:
 - colesteatoma de qualquer extensão;
 - granuloma de colesterol;
 - perfuração da membrana timpânica;
 - retrações do tipo bolsa e retrações simples moderadas e severas;
 - timpanosclerose com envolvimento da orelha média e cadeia ossicular;
 - tecido de granulação com envolvimento generalizado da fenda auditiva;
 - tecido de granulação focal que comprometesse áreas com papel essencial na ventilação da orelha média e/ou áreas de interface com a orelha interna.

3.2.10 Análise estatística

Os dados foram digitados, armazenados e posteriormente analisados com o auxílio do pacote estatístico *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS)[®], versão 10 para Windows[®].

Para comparação entre as variáveis qualitativas, utilizou-se o teste de Qui-quadrado. Para comparação entre variáveis quantitativas, como os dados não tinham uma distribuição normal, fez-se uso de testes não-paramétricos: de Mann Whitney, para amostras independentes, e de Wilcoxon, para amostras emparelhadas.

Nas correlações, utilizou-se o teste não -paramétrico de Spearman.

Consideraram-se estatisticamente significativos valores de P menores ou iguais a 0,05.

4 RESULTADOS

4.1 Descrição dos casos estudados

Preencheram os critérios de inclusão no estudo 97 pares de OTH. Desses, excluíram-se 12 pares de OTH, dois por diagnóstico de Granulomatose de Wegener, quatro por mucopolissacaridose, dois por neoplasia de conduto auditivo externo infiltrando a orelha média, dois por leucemia com infiltração da orelha média por células neoplásicas, um por glômus jugular e um por diagnóstico de neoplasia maligna de rinofaringe com comprometimento do óstio da tuba auditiva unilateral.

Foram estudados, portanto, 85 pares de OTH. Quarenta e oito (57,1%) desses pares eram do gênero masculino. A média de idade na ocasião do óbito foi de 55,3 anos, variando de 4 a 94, com desvio padrão de 24,18.

O grupo apresentou expressiva heterogeneidade quanto à *causa mortis*, sendo as mais prevalentes: neoplasia (29,41%); cardiopatia isquêmica (4,71%); meningite (4,71%); complicações pós transplante de órgão (4,71%), embolia pulmonar (3,53%), encefalopatia (3,53%); lúpus eritematoso sistêmico (2,35%); diverticulite (2,35%). SIDA havia sido diagnosticada em apenas um doador (1,18%).

Considerando-se imunossuprimidos apenas aqueles com SIDA, leucemia, transplantados e submetidos à quimioterapia por algum motivo, 19 (22,4%) pares enquadraram-se nessa categoria. Se classificação for mais rígida e considerar-se todo portador de neoplasia como imunossuprimido, então a prevalência aumenta para 44,7% (38 pares).

O grupo controle foi constituído por 10 pares de OTH.

Do total da amostra, 85,9% não tinham história ou indícios histopatológicos de cirurgia prévia na orelha mais comprometida. Três (3,53%) tinham sido submetidos a timpanotomia com inserção de tubo de ventilação, um (1,18%) a timpanoplastia e oito (9,41%) a timpanomastoidectomia ou mastoidectomia radical.

4.2 Alterações na orelha mais comprometida

A orelha mais comprometida foi à esquerda em 44 pares de OTH (51,8%). Colesteatoma foi observado nessa orelha em 19 casos (22,4%), sendo que todos os demais apresentavam otite média crônica não-colesteatomatosa (OMCNC).

4.2.1 Otite média crônica colesteatomatosa

Dos colesteatomas, dois eram congênitos (10,53%) e oito adquiridos (42,11%), sendo seis primários e dois secundários e os demais, indeterminados (47,36%).

Quanto à via de formação, seis eram mesotimpânicos posteriores (31,58%), dois epitimpânicos posteriores (10,53%) e os demais indeterminados (57,89%).

Quanto à extensão do colesteatoma, a tabela 4 resume os achados.

Tabela 4: Descrição das extensões dos colesteatomas nos OTH mais comprometidos

<i>Extensão do colesteatoma</i>	<i>Prevalência (%)</i>
Intratimpânico	1 (5,23)
Restrito a uma região	3 (15,79)
Comprometendo duas regiões	6 (31,58)
Comprometendo três ou mais regiões	3 (15,79)

Dos doadores de OTH com otite média colesteatomatosa, seis haviam sido submetidos à timpanomastoidectomia ou mastoidectomia (31,58%) previamente ao óbito, não sendo possível, portanto, nesses casos, a determinação do tipo, via de formação ou extensão do colesteatoma.

4.2.2 Otite média crônica não-colesteatomatosa

Tecido de granulação foi observado em todos, exceto um OTH com diagnóstico de OMCNC. Em 51 (77,27%), ele era difuso e em 15 (22,73%), localizado.

Evidenciou-se perfuração da membrana timpânica em oito casos (12,12%). Cinco (62,5%) dessas perfurações eram marginais e três centrais. Todas eram localizadas na *pars tensa*, cinco nos quadrantes posteriores e três (37,5%) nos anteriores.

Granuloma de colesterol foi encontrado em onze (16,67%) OTH. Em sete (63,64%) ele era restrito a uma região do osso temporal, em três (27,27%) a duas e em um (9,09%) a três ou mais regiões.

As retrações da membrana timpânica foram observadas em 31 OTH (46,97%) com diagnóstico de OMCNC. Em 14 (45,16%), se se localizava na *pars tensa*; em sete (22,58%), na *pars flaccida* e, em 10 (32,26%), em ambas. Quando comprometia a *pars tensa*, a retração localizava-se em todos os quadrantes em sete casos (29,17%); no quadrante posterosuperior em oito (33,33%); no anterosuperior em três (12,5%); nos quadrantes superiores em dois (8,33%); e nos inferiores em dois (8,33%). Três retrações foram do tipo bolsa na *pars flaccida* (17,65%) e duas na *pars tensa* (8,33%). A severidade das retrações está demonstrada na tabela 5.

Tabela 5: Descrição da severidade das retrações da membrana timpânica na *pars flaccida* e *pars tensa* nos OTH mais comprometidos

<i>Severidade</i>	<i>Pars flaccida</i>	<i>Pars tensa</i>
Leve	4 (23,53%)	12 (50%)
Moderada e severa	13 (73,47%)	12 (50%)

Efusão foi observada em 49 (74,24%) dos OTH, sendo seromucóide em 26 (50,06%), mucopurulenta em oito (16,33%) e purulenta em 15 (30,61%)

Timpanosclerose foi observada em 14 (21,21%) das orelhas mais comprometidas com OMCNC. Era localizada na membrana timpânica em 13 desses (92,86%) e em um comprometia concomitantemente a orelha média.

4.3 Alterações na orelha contralateral

A prevalência de orelhas contralaterais completamente normais foi de 8,2 %.

As alterações mais prevalentes foram tecido de granulação, efusão e retração da membrana timpânica, conforme tabela 6.

Tabela 6: Prevalência de alterações na orelha contralateral

<i>Alterações</i>	<i>Prevalência na OCL</i>
Tecido de granulação	69 (81,18%)
Efusão	49 (57,65%)
Retração da membrana timpânica	30 (35,29%)
Timpanosclerose	15 (17,65%)
Colesteatoma	7 (8,24%)
Perfuração da membrana timpânica	3 (3,53%)
Granuloma de colesterol	1 (1,18%)
Neotímpano	1 (1,18%)

4.3.1 Colesteatoma

Dos colesteatomas observados na OCL, dois eram congênitos (28,57%), três primários (42,86%) e os demais, indefinidos. Quanto à via de formação do colesteatoma, identificou-se como sendo mesotimpânica posterior em três pacientes (42,86%) e indefinida nos demais. A extensão dos colesteatomas está descrita na tabela 7.

Tabela 7: Extensão dos colesteatomas na orelha contralateral

<i>Extensão do colesteatoma na OCL</i>	<i>n</i>
Intratimpânico	2 (28,57%)
Comprometendo uma região	4 (57,14%)
Comprometendo duas regiões	0 (00,00%)
Comprometendo três ou mais regiões	1 (14,29%)

Dos 19 doadores que apresentavam colesteatoma na orelha comprometida, sete também apresentavam essa patologia na orelha contralateral. A bilateralidade do colesteatoma, portanto, foi observada em 36,84% das otites médias crônicas colesteatomatosas.

4.3.2 Tecido de granulação

O tecido de granulação era difuso em 39 (45,9%) e focal em 30 (35,3%). Quando focal, o tecido de granulação foi encontrado em diferentes sítios, segundo a tabela 8.

Tabela 8: Localização do tecido de granulação focal na orelha contralateral

<i>Localização do Tecido de Granulação Focal</i>	<i>Prevalência (n)</i>
Ático/ádito	1 (3,33%)
Nicho da janela oval	3 (10,00%)
Recesso do facial	6 (20,00%)
Nicho da janela oval e recesso do facial	5 (16,67%)
Nicho da janela oval e mastóide	11 (36,67%)
Ático e mastóide	2 (6,67%)
Outras	2 (6,67%)

4.3.3 Retrações da Membrana Timpânica

As retrações da membrana timpânica na OCL foram mais prevalentes na *pars tensa* (43,33%); na *pars flaccida* foram observadas em nove (30%) orelhas e em ambas em oito (26,67%).

Quanto ao tipo, foram observadas retrações tipo bolsa em três (10%) na *pars flaccida* e em três (10%) na *pars tensa*, conforme tabela 9, a seguir.

Tabela 9: Severidade das retrações da membrana timpânica na *pars flaccida* e *pars tensa* na orelha contralateral

<i>Severidade</i>	<i>Pars flaccida</i>	<i>Pars tensa</i>
Leve	5 (29,41%)	10 (47,62%)
Moderada e severa	12 (70,59%)	11 (52,39%)

4.3.4 Perfurações da Membrana Timpânica

Das perfurações da membrana timpânica observadas na orelha contralateral, duas (66,67%) eram do tipo central e uma (33,33%) marginal. Todas eram localizadas nos quadrantes posteriores da *pars tensa*.

Dos oito doadores de OTH que apresentavam perfuração da membrana timpânica na orelha comprometida, dois deles também tinham essa alteração na OCL, evidenciando uma prevalência de bilateralidade das perfurações de 25%.

4.3.5 Timpanosclerose

A timpanosclerose foi observada em 15 OCL (19,23%), sendo que em apenas um (6,67%) caso ela não se restringia à membrana timpânica, comprometendo também a orelha média.

4.3.6 Granuloma de colesterol

Observou-se granuloma de colesterol em apenas uma (1,18%) OCL. Visto que 11 orelhas afetadas apresentavam granuloma de colesterol, essa alteração foi bilateral em 9,1% dos casos.

4.3.7 Efusão

A efusão observada na fenda auditiva era seromucóide em 22 (49,9%), mucopurulenta em 15 (30,61%) e purulenta em 12 (24,49%) das orelhas contralaterais.

Na maioria das OCL estudadas, a localização da efusão no mesotímpano, epitímpano, hipotímpano e mastóide foi a mais observada, conforme tabela 10.

Tabela 10: Localização da efusão na orelha contralateral

<i>Localização da efusão na OCL</i>	<i>Prevalência (n)</i>
Epitímpano	2 (4,08%)
Mesotímpano e/ou hipotímpano	3 (6,12%)
Mastóide	7 (14,28%)
Epi e meso e hipotímpano	4 (8,16%)
Epitímpano e mastóide	8 (16,33%)
Meso e hipotímpano e mastóide	7 (14,28%)
Epi, meso e hipotímpano e mastóide	16 (32,65%)

4.3.8 Neotímpano

A presença de neotímpano foi observada em apenas uma (1,18%) OCL.

4.3.9 Prevalência de alterações leves e significativas na OCL

Após classificarmos as alterações na OCL como leves e significativas, segundo descrito previamente, resumimos os achados na tabela 11:

Tabela 11: Descrição das alterações leves e significativas na orelha contralateral

<i>Orelha contralateral</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
Normal	7	8,2
Alterações leves	12	14,2
Alterações significativas	66	77,6

4.4 Estratificação

4.4.1 Gênero

A prevalência de alterações na orelha contralateral foi de 93,8% nos OTH de doadores do gênero masculino e de 88,9% nos doadores do gênero feminino, não havendo diferença significativa entre os grupos ($P=0,455$). O mesmo foi observado quanto à prevalência de alterações significativas, 77,8% nos doadores do gênero masculino e 77,1% nos do gênero feminino ($P=0,99$).

4.4.2 Idade

Não houve diferença estatisticamente significativa na prevalência de alterações em geral e de alterações significativas na orelha contralateral entre OTH de crianças e de adultos (100% e 90,7% respectivamente, $P=0,592$; e 100% e 74,7% respectivamente, $P=0,108$).

4.4.3 Imunossupressão

Não houve diferença significativa na prevalência de alterações na orelha contralateral entre o grupo com provável imunossupressão e o grupo sem (94,7% e 90,2%, respectivamente; $P=0,99$). Mesmo quando se avaliou com maior rigidez a imunossupressão, as prevalências não se modificaram (89,5% e 93% respectivamente; $P=0,70$). Da mesma forma, a prevalência de alterações significativas na orelha contralateral foi semelhante entre os dois grupos (78,9% e 78,7%, respectivamente; $P=0,99$), mesmo quando incluídas todas

as neoplasias no grupo com provável imunossupressão (73,7% e 83,7% respectivamente; P=0,289).

4.4.4 Colesteatoma

A presença de colesteatoma na orelha mais comprometida não determinou diferença estatisticamente significativa na prevalência de alterações na orelha contralateral como demonstrado no gráfico 1 (P=0,65).

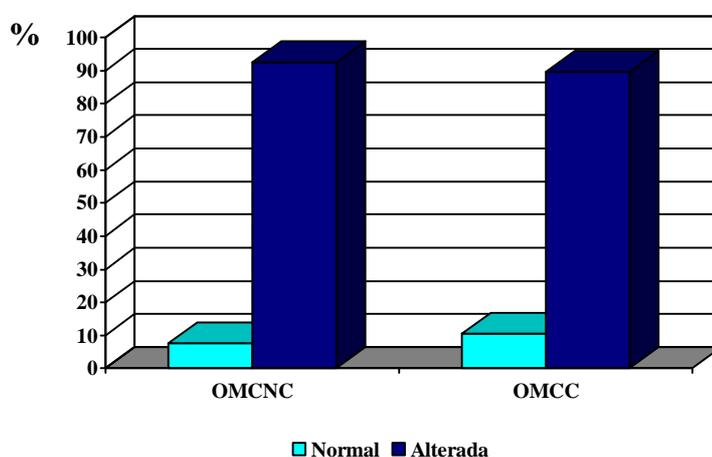


Gráfico 1: Prevalência de alterações na orelha contralateral se OMCNC ou OMCC na orelha mais comprometida

Da mesma forma, não se observou diferença na prevalência de alterações significativas na orelha contralateral, quando comparamos doadores de OTH com OMCC e com OMCNC, como demonstrado no gráfico 2 (P=0,755).

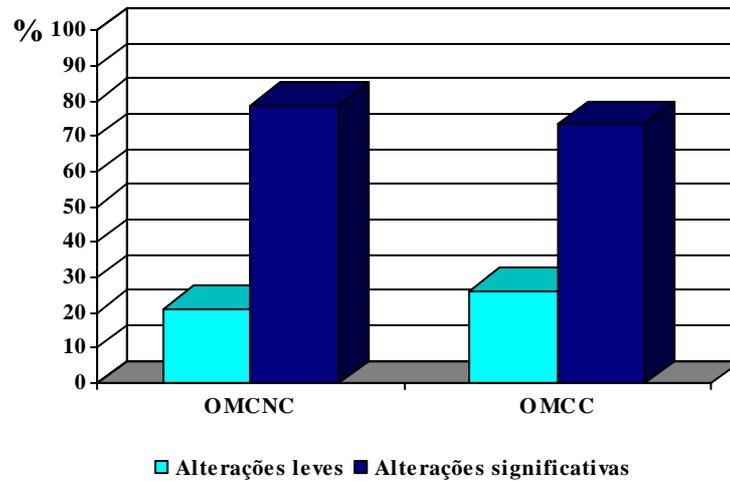


Gráfico 2: Prevalência de alterações leves e significativas na orelha contralateral se OMCNC ou OMCC na orelha mais comprometida

4.5 Correlação entre os achados na orelha comprometida e na contralateral

4.5.1 Tecido de granulação

Houve uma correlação direta e moderada entre a extensão do tecido de granulação da orelha mais comprometida e da contralateral ($r_s = 0,345$, $P = 0,004$).

4.5.2 Colesteatoma

Houve uma correlação direta e forte entre a extensão do colesteatoma da orelha mais comprometida e da contra lateral. ($r_s = 0,617$, $P < 0,001$).

4.6 Fotos de cortes histológicos de ossos temporais humanos

A seguir são apresentados alguns cortes histológicos de pares de OTH com a descrição das patologias encontradas.

Figura 22 – HB 365L (39): Corte histológico da orelha mais comprometida. Presença de colesteatoma na orelha média (seta)

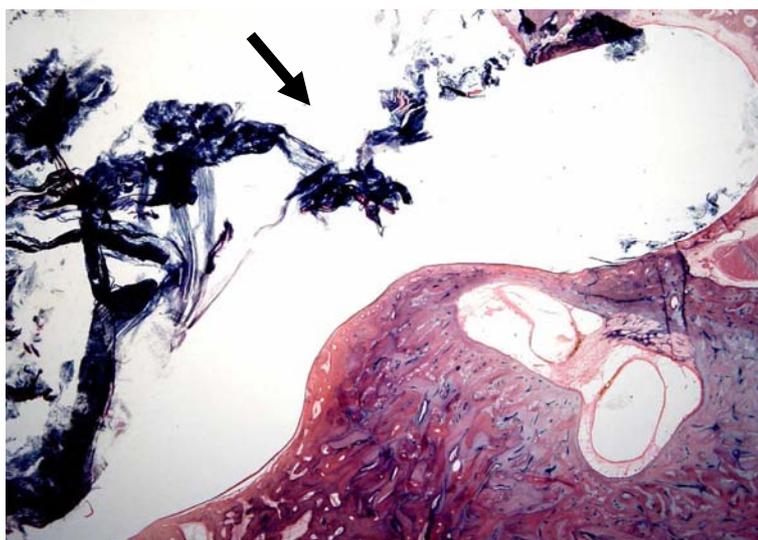


Figura 23 – HB 365R (491): Corte histológico da OCL. Observa-se pequeno colesteatoma junto ao martelo (seta)

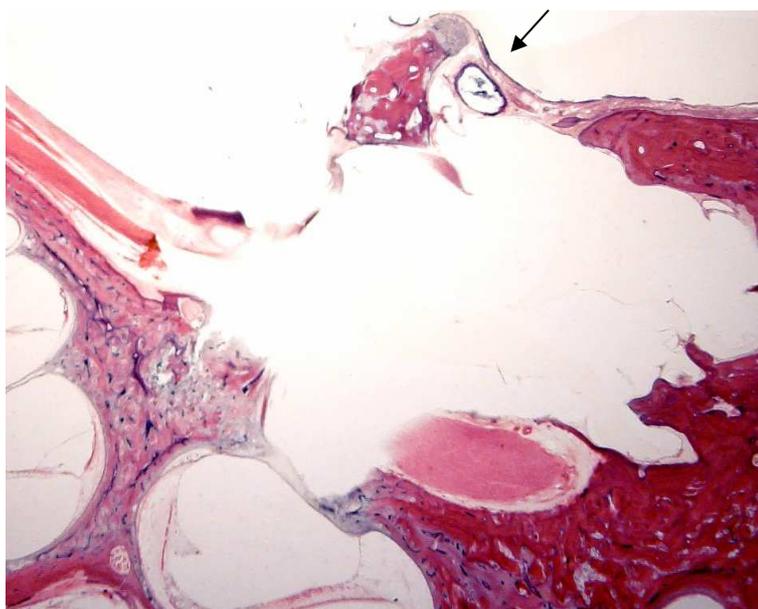


Figura 24 – HB 369R (540): Corte histológico da orelha mais comprometida. Há tecido de granulação focal no seio timpânico (seta oblíqua) e timpanosclerose restrita à membrana timpânica (seta vertical)

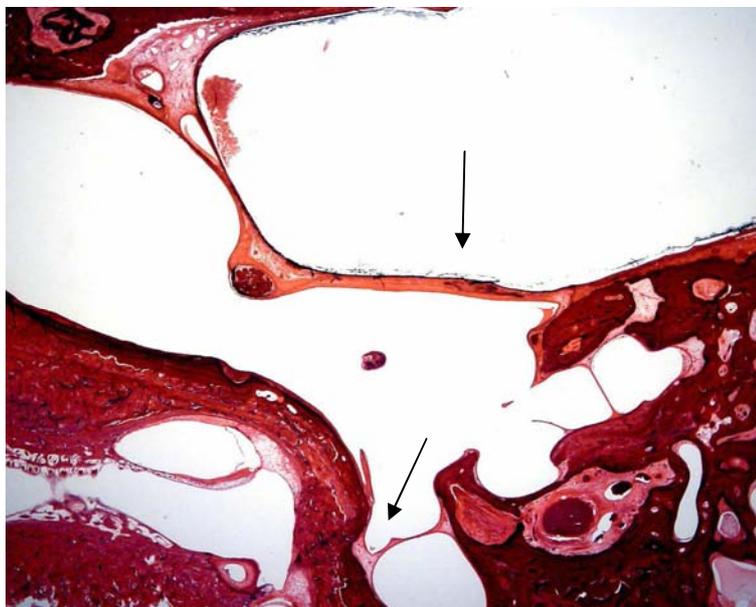


Figura 25 – HB 369L (250): Corte histológico da OCL, sem evidências de alterações na fenda auditiva

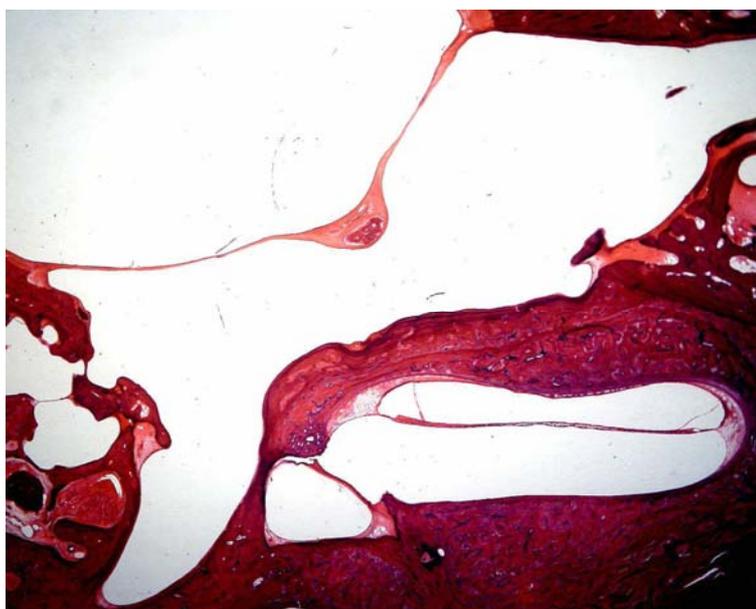


Figura 26 – HB 42L (100): Corte histológico da orelha mais comprometida. Há aderências da membrana timpânica à cadeia ossicular com projeções papilares (seta oblíqua) e aumento da espessura da mucosa do promontório (seta vertical)



Figura 27 – HB 42R (371): Corte histológico da OCL. Há aumento da espessura da membrana timpânica e aderências desta à cadeia ossicular (seta)

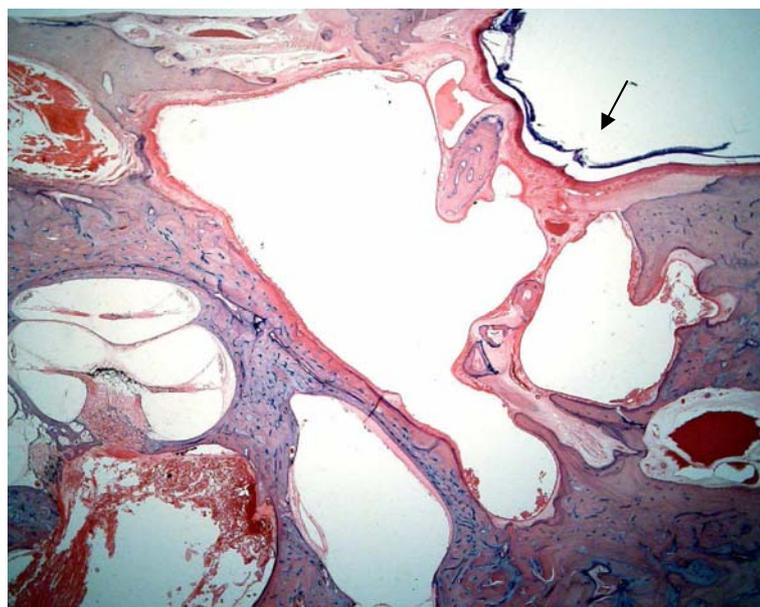


Figura 28 – HB 433R (420): Corte histológico da orelha mais comprometida. Observa-se colesteatoma em região atical (seta)

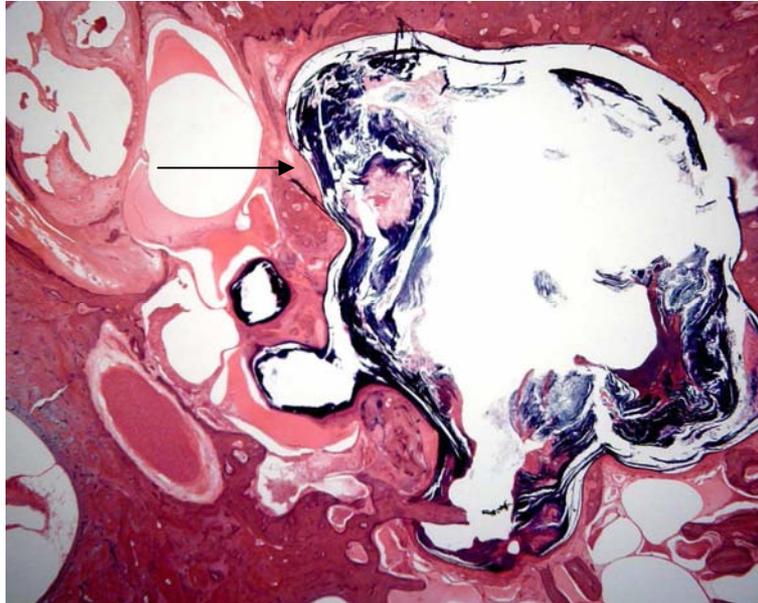


Figura 29 – HB 433L (180): Corte histológico da OCL. Observa-se aumento da espessura da membrana timpânica no quadrante ântero-superior (seta oblíqua estreita), retração leve no quadrante pósterio-superior (seta vertical) e tecido de granulação (seta oblíqua larga)

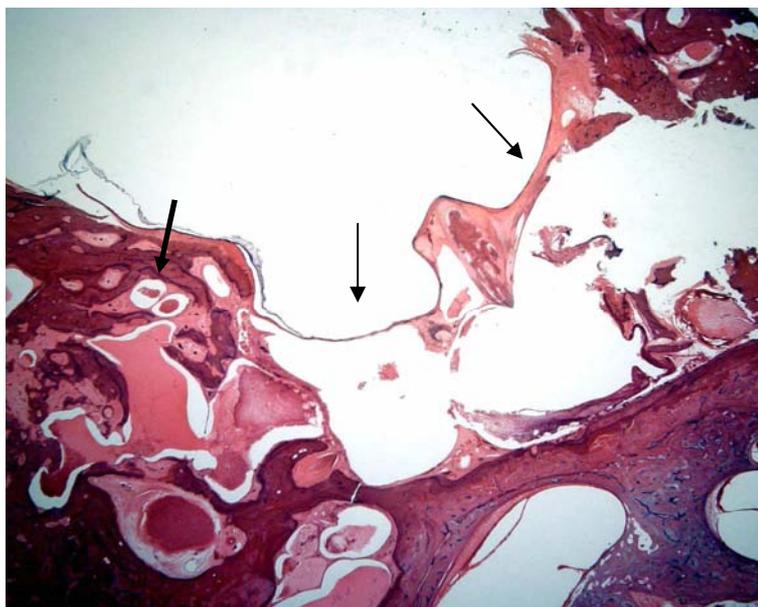


Figura 30 – HB 434L (250): Corte histológico da orelha mais comprometida. Observa-se perfuração central da membrana timpânica com drenagem de secreção purulenta (seta oblíqua) e tecido de granulação na orelha média e mastóide (setas verticais)



Figura 31 – HB 434R (381): Corte histológico da OCL. Presença de tecido de granulação na região atical (seta vertical)

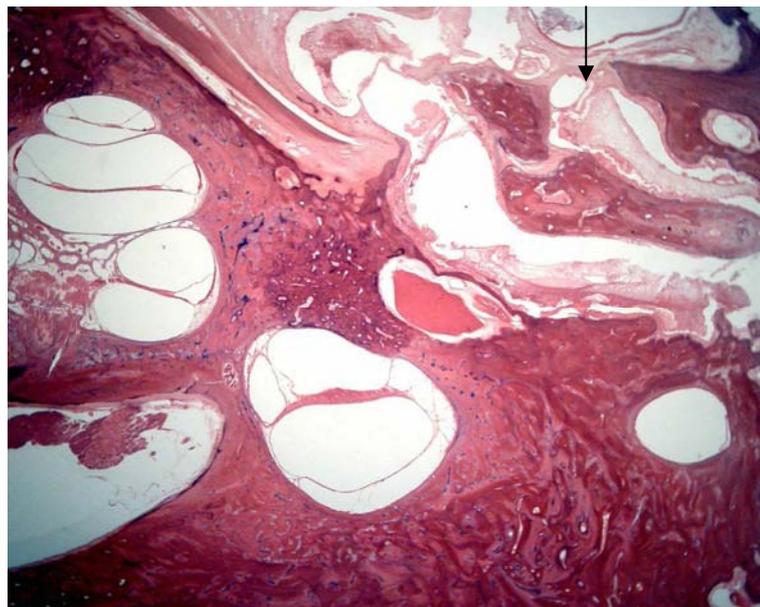


Figura 32 – HB 456L (530): Corte histológico da orelha mais comprometida. Observa-se perfuração marginal da membrana timpânica (seta vertical). Foco de otosclerose (*)

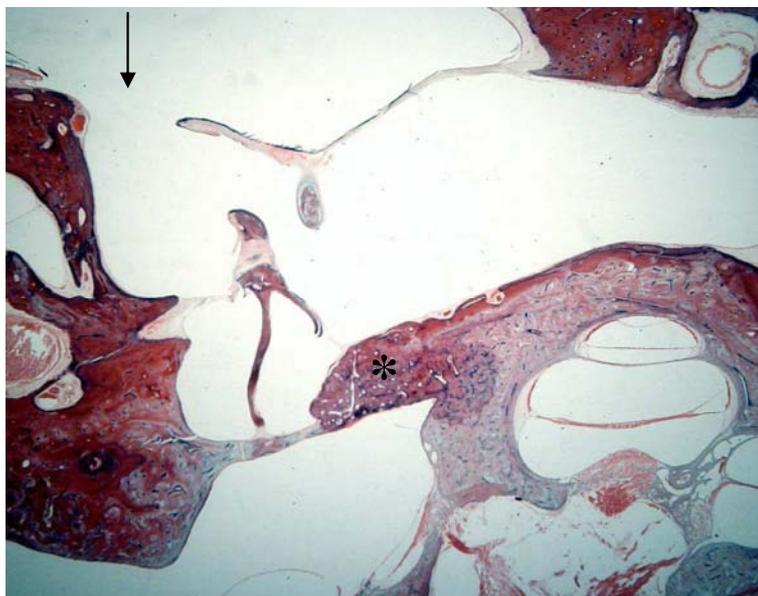


Figura 33 – HB 456R(540): Corte histológico da OCL. Observa-se tecido de tecido de granulação focal no seio timpânico (seta)

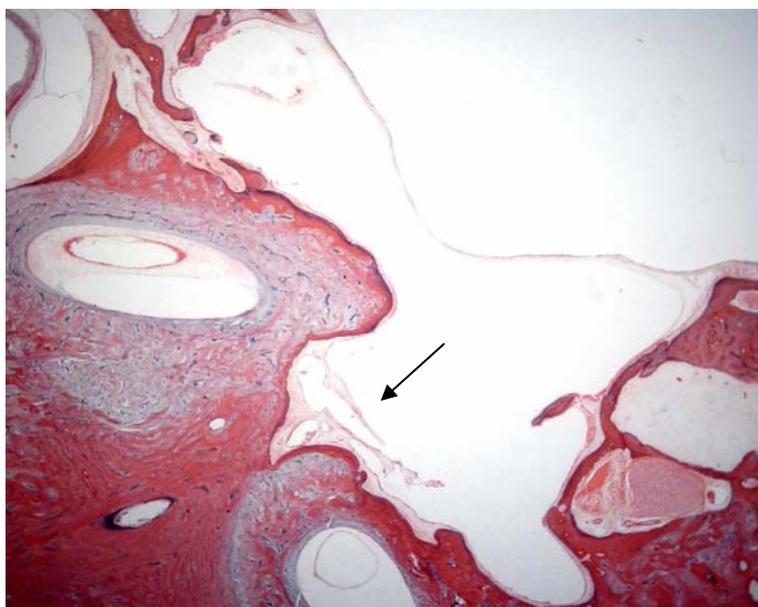


Figura 34– HB 494R (170): Corte histológico da orelha mais comprometida. Há aderências da membrana timpânica à cadeia ossicular, bolsa de retração em quadrante pósterio-superior (seta vertical), retração leve em quadrante ântero-superior (seta oblíqua) e tecido de granulação difuso na orelha média (seta horizontal)

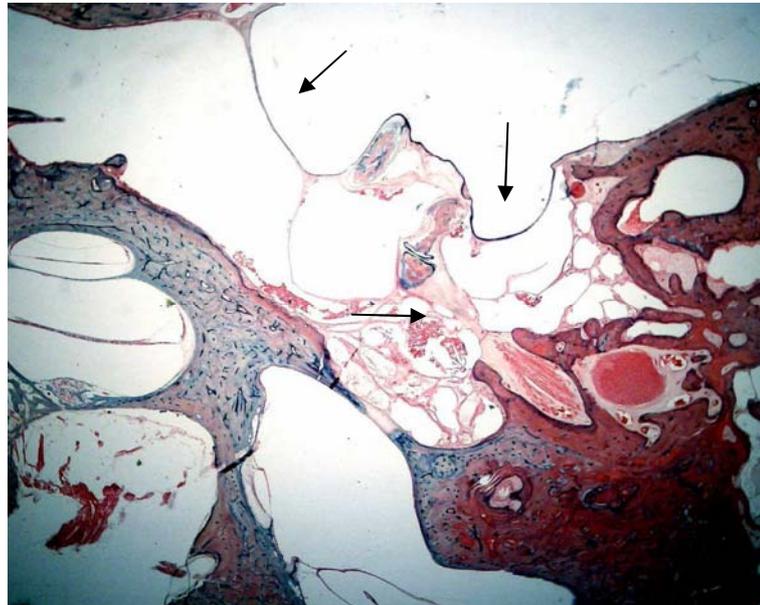


Figura 35 – HB 494L (491): Corte histológico da OCL. Observa-se retração leve da membrana timpânica nos quadrantes superiores (seta vertical)

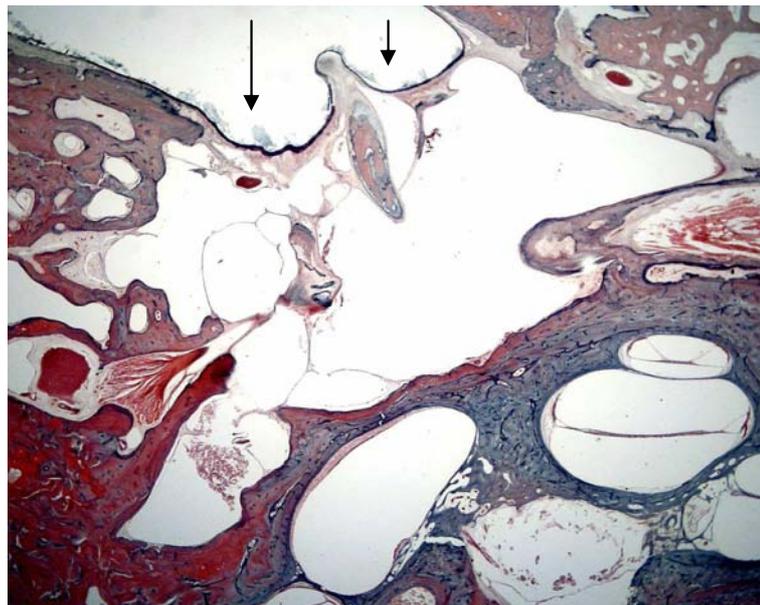


Figura 36 – HB 524R (380): Corte histológico da orelha mais comprometida. Observa-se colesteatoma atical (seta)

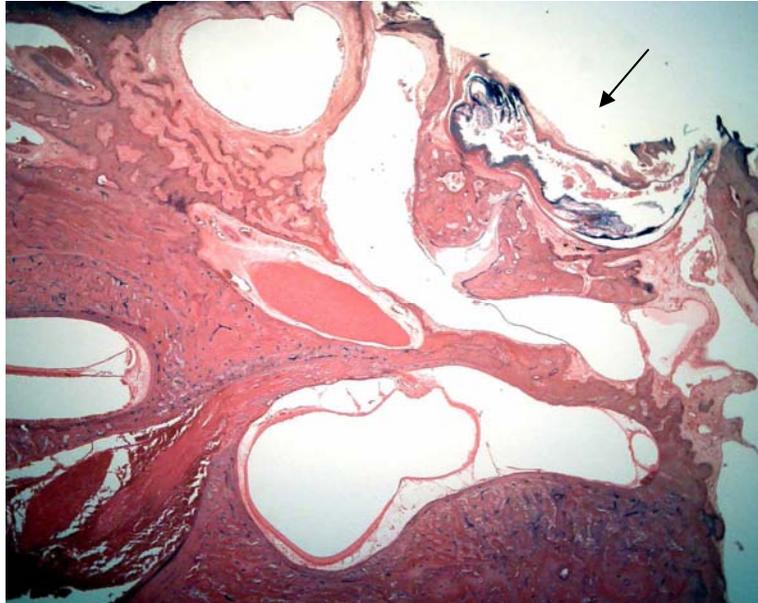


Figura 37 – HB 524L (250): Corte histológico da OCL presença de secreção purulenta e tecido de granulação na orelha média (setas)

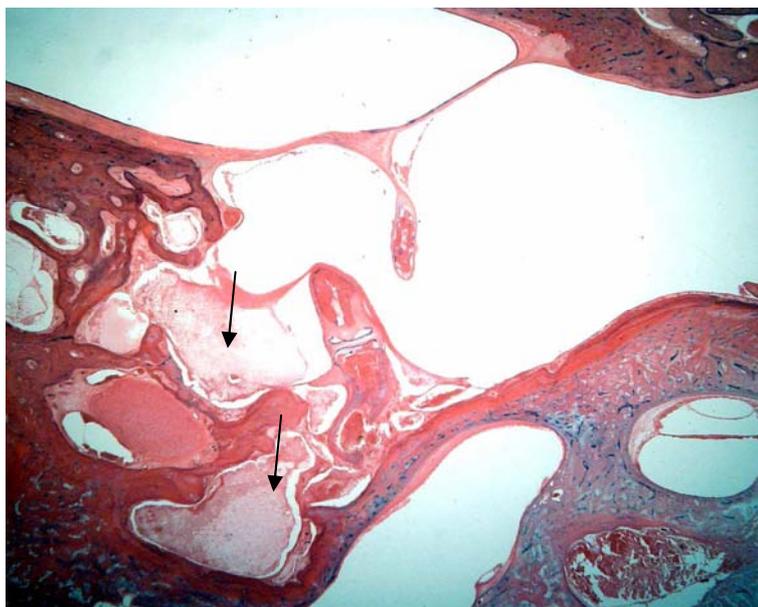


Figura 38 – HB 527L (330): Corte histológico da orelha mais comprometida. Há espessamento e aderências da membrana timpânica à cadeia ossicular (seta vertical), neotímpano (seta oblíqua) e tecido de granulação e secreção mucóide na orelha média (setas horizontais)

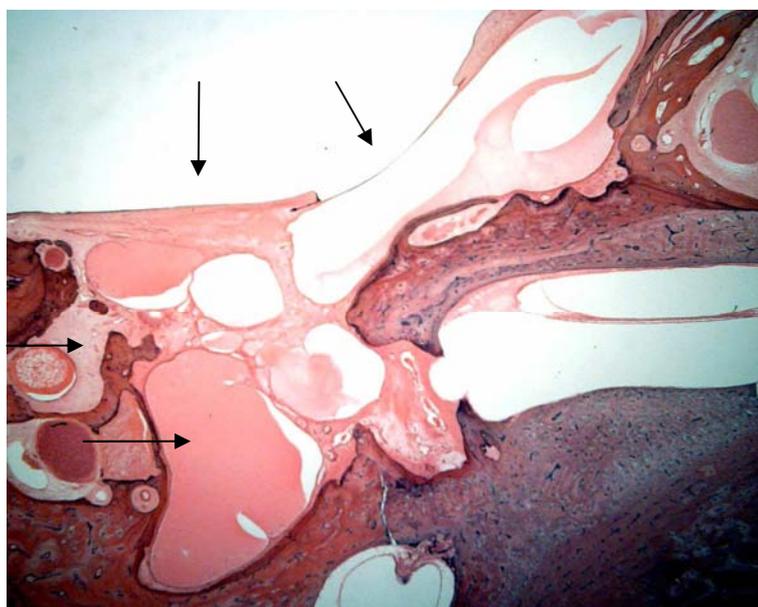


Figura 39 – HB 527R (660): Corte histológico da OCL. Presença de tecido de granulação focal no nicho da janela redonda (setas)

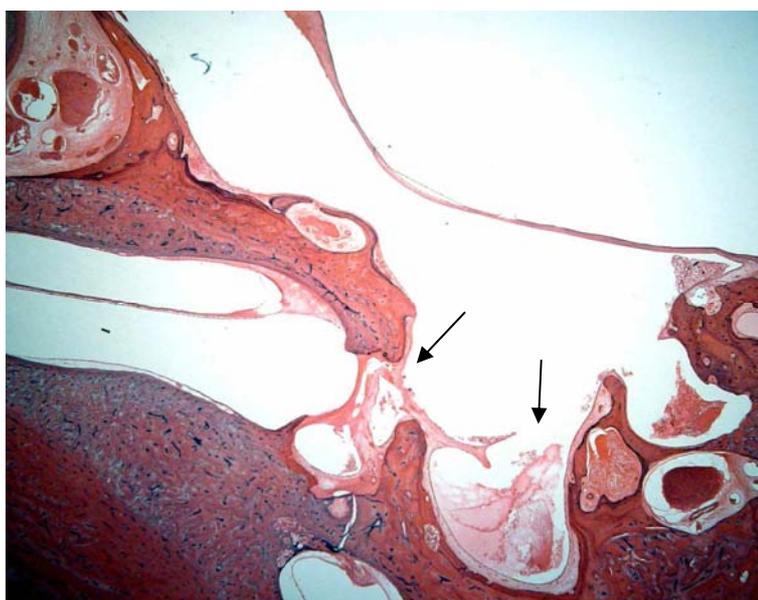


Figura 40 – HB 556R (311): Corte histológico da orelha mais comprometida. Presença de granuloma de colesterol na mastóide (seta)

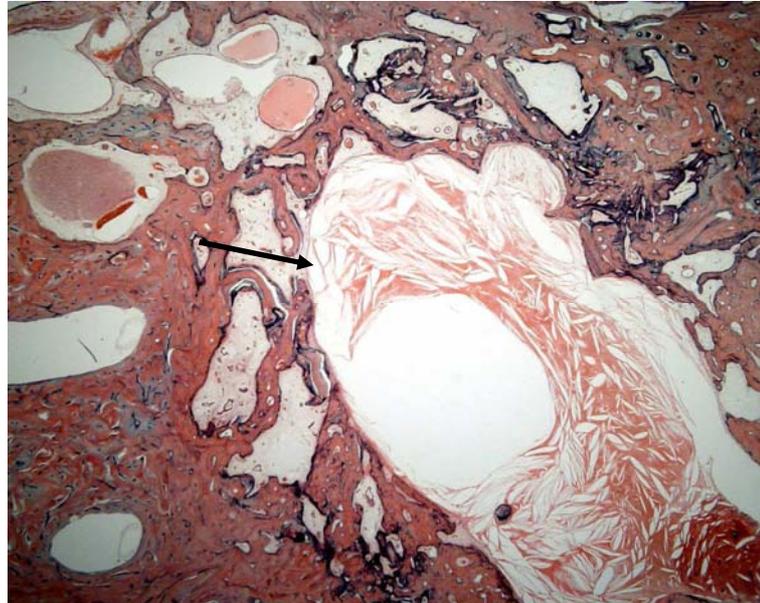


Figura 41 – HB 556L (311): Corte histológico da OCL. Há aumento da espessura da mucosa do promontório (seta vertical) e secreção mucopurulenta na orelha média (seta oblíqua)

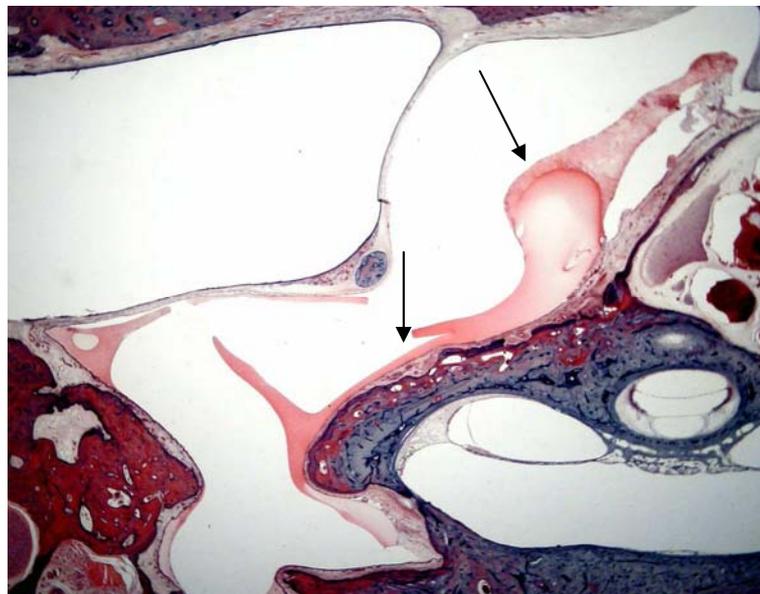


Figura 42 – HB 664L (280): Corte histológico da orelha mais comprometida. Bolsa de retração de membrana timpânica (seta)

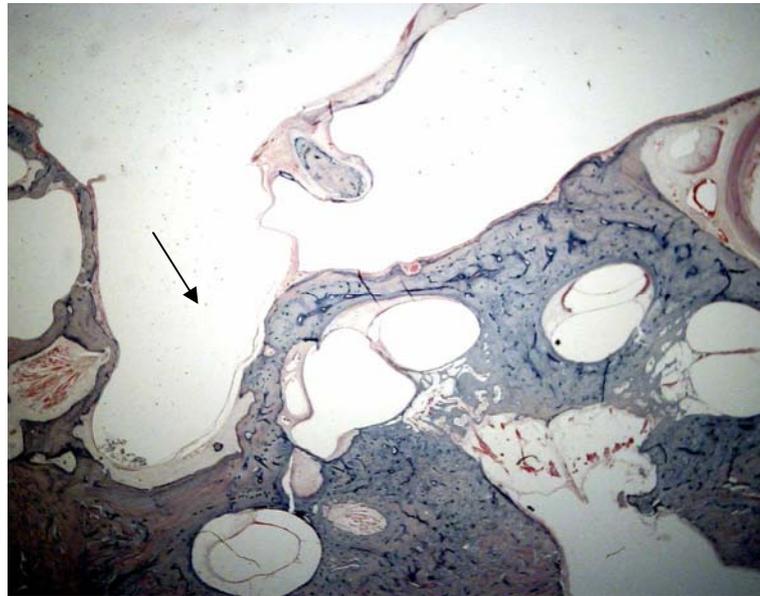


Figura 43 – HB 664R (720): Corte histológico da OCL. Tecido de granulação focal no nicho da janela redonda (seta).

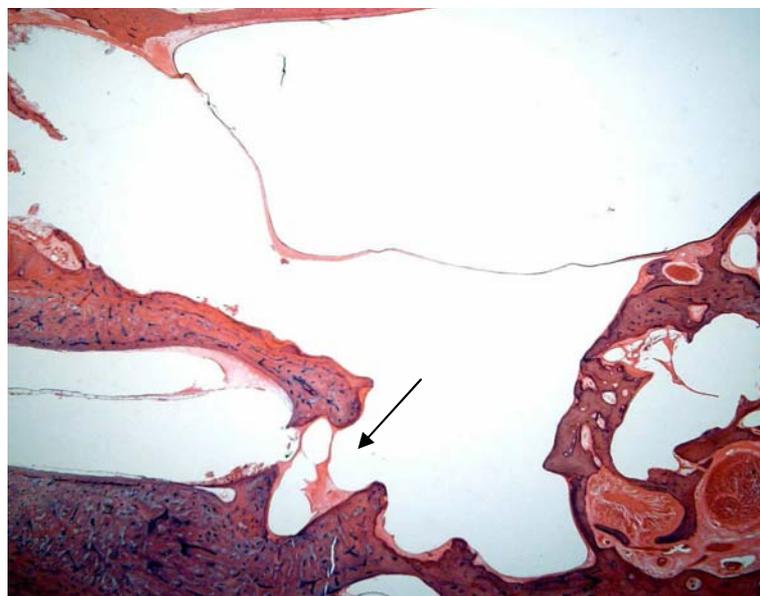


Figura 44 – HB 691L (630): Corte histológico da orelha mais comprometida. Observa-se espessamento da membrana timpânica (seta oblíqua), secreção purulenta na orelha média (seta vertical larga) e aumento da espessura da mucosa do promontório (seta vertical estreita)



Figura 45 – HB 691R (840): Corte histológico da OCL. Há aumento da espessura da mucosa do promontório (seta vertical) e secreção mucopurulenta na orelha média (seta oblíqua).

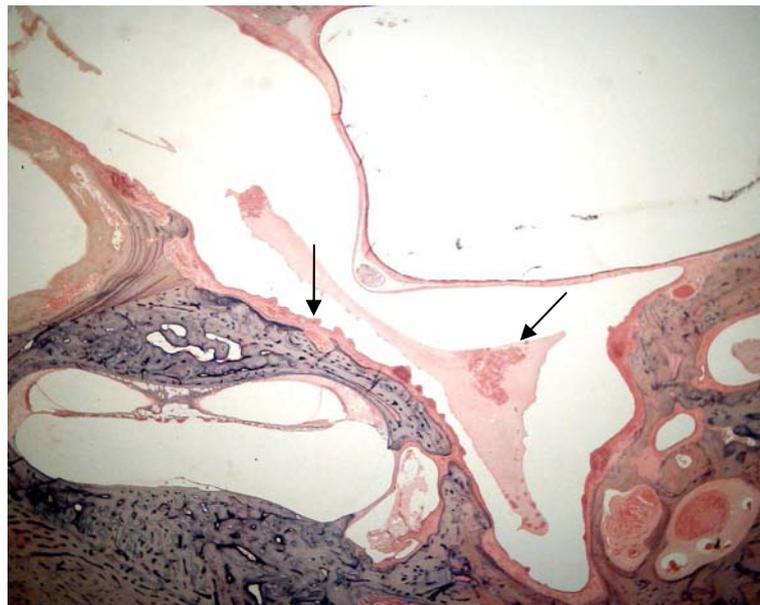


Figura 46 – HB 695L (640): Corte histológico da orelha mais comprometida. Observa-se colesteatoma primário (seta vertical) e presença de pólipos na sua proximidade (seta oblíqua)

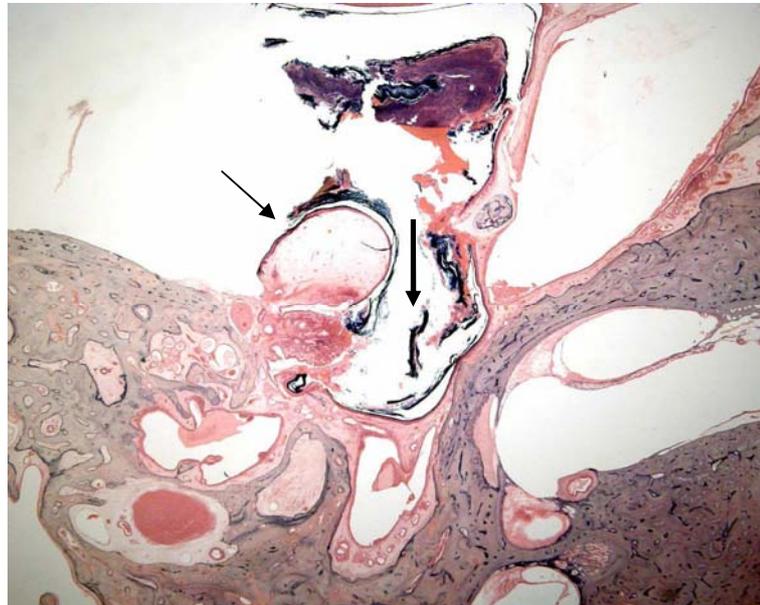


Figura 47 – HB 695R (790): Corte histológico da OCL. Observa-se tecido de granulação focal no seio timpânico (seta)

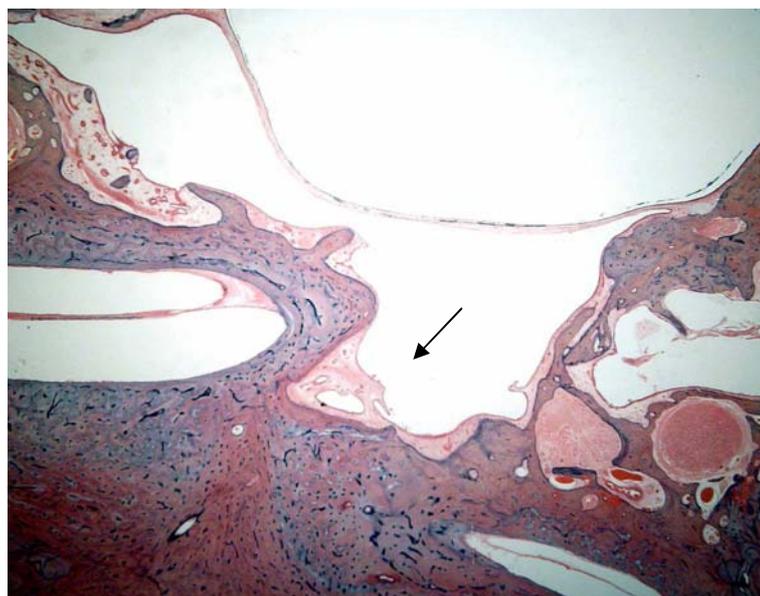


Figura 48 – HB 732L (810): Corte histológico da orelha mais comprometida. Há secreção purulenta na orelha média (seta vertical), tecido de granulação no nicho da janela redonda (seta oblíqua) e colesteatoma intratimpânico (seta horizontal).

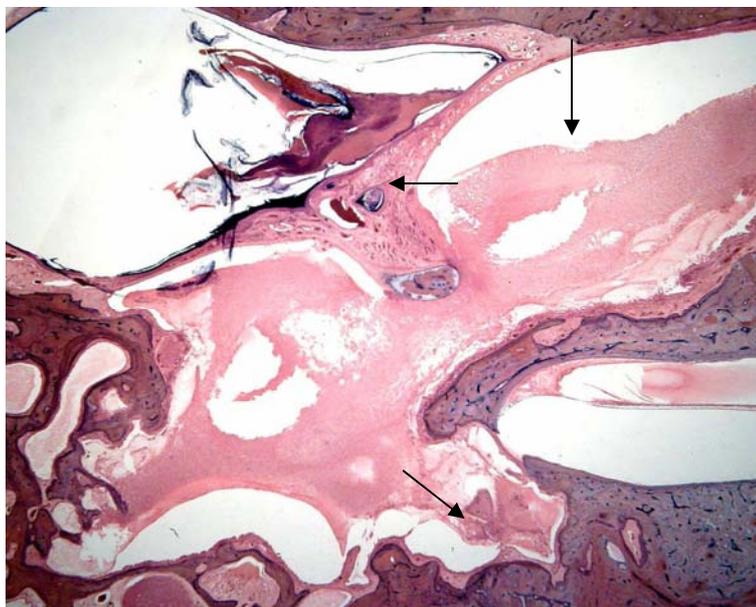


Figura 49 – HB 732R (830): Corte histológico da OCL. Observa-se espessamento da membrana timpânica (seta vertical), tecido de granulação focal no nicho da janela redonda (seta oblíqua) e colesteatoma intratimpânico (seta horizontal).

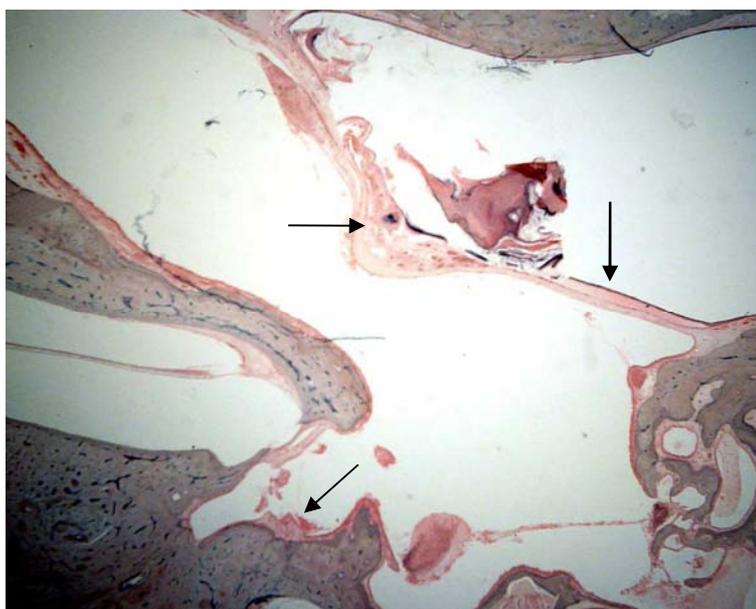


Figura 50 – HB 858R (750): Corte histológico da orelha mais comprometida. Observa-se tecido de granulação (seta vertical) e perfuração central da membrana timpânica (seta oblíqua).

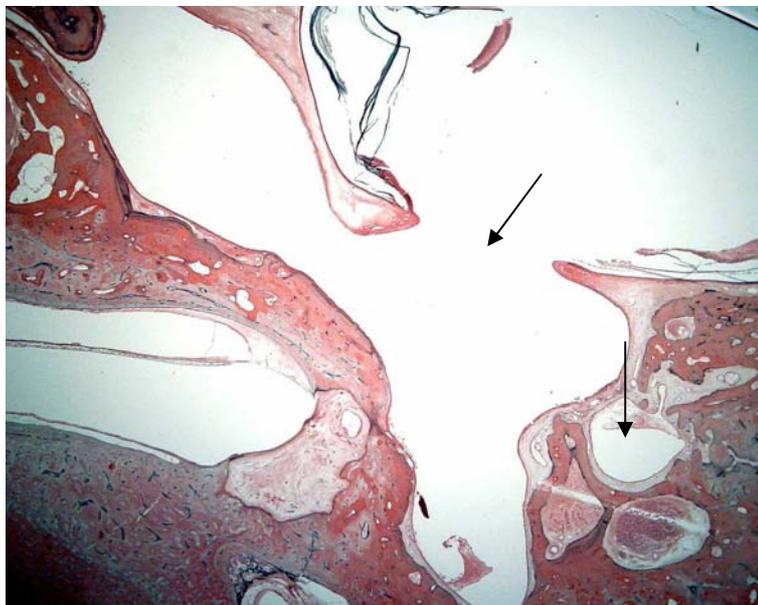
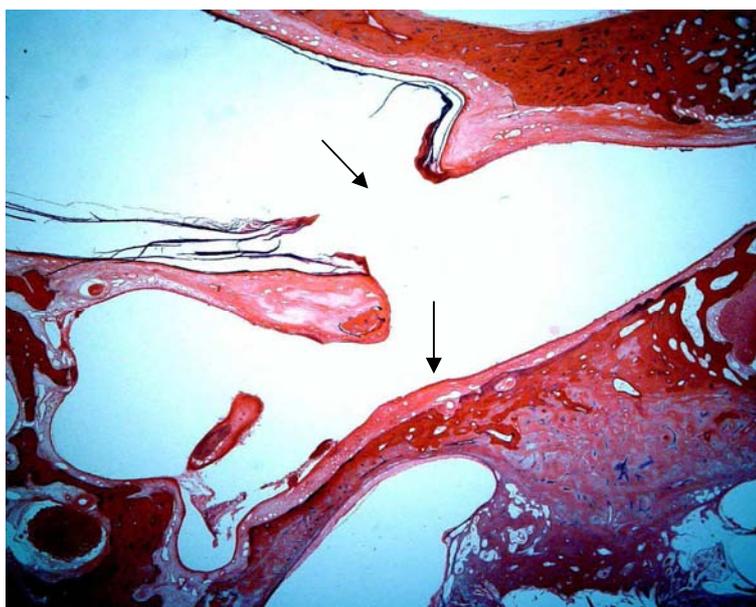


Figura 51 – HB 858L (280): Corte histológico da OCL. Observa-se perfuração central da membrana timpânica (seta oblíqua) e aumento da espessura da mucosa do promontório (seta vertical).



4.7 Comparação entre as medidas sumarizadoras da espessura da membrana timpânica

4.7.1 Comparação da espessura da membrana timpânica entre as orelhas-controles

Não se encontrou diferenças estatisticamente significativas, através do teste de Wilcoxon, nas medidas da espessura da membrana timpânica entre as orelhas-controles, conforme demonstrado na tabela 12.

Tabela 12: Comparação da espessura da membrana timpânica entre as orelhas-controles

<i>Orelha</i>	<i>Média da espessura da MT</i> <i>Md e IQ(μm)</i>	<i>Mínimo</i> <i>Md e IQ(μm)</i>	<i>Máximo</i> <i>Md e IQ(μm)</i>
Orelha 1	0,18 (0,16 a 0,18)	0,06 (0,06 a 0,07)	0,62(0,50 a 0,84)
Orelha 2	0,17(0,16 a 0,19)	0,06 (0,05 a 0,08)	0,60 (0,52 a 0,65)
P	0,085	0,472	0,169

4.7.2 Comparação da espessura da membrana timpânica entre a orelha mais comprometida e a contralateral

Ao comparar-se, através do teste de Wilcoxon, a espessura da membrana timpânica da orelha mais doente com a da orelha contralateral, não houve diferença estatisticamente significativa em nenhuma das medidas sumarizadoras, segundo demonstrado na tabela 13.

Tabela 13: Comparação da espessura da membrana timpânica entre a orelha mais comprometida e a contralateral

<i>Orelha</i>	<i>Média da espessura da MT</i> <i>Md e IQ (μm)</i>	<i>Mínimo</i> <i>Md e IQ (μm)</i>	<i>Máximo</i> <i>Md e IQ (μm)</i>
Mais comprometida	0,27 (0,23 a 0,45)	0,092 (0,07 a 0,15)	0,64 (0,52 a 0,98)
Contra lateral	0,25 (0,19 a 0,25)	0,08 (0,06 a 0,08)	0,60 (0,47 a 0,84)
P	0,085	0,472	0,169

4.7.3 Comparação das espessuras da membrana timpânica entre as orelhas comprometidas, orelhas contralaterais e grupo-controle

Quando comparadas as medidas sumarizadoras da espessura da membrana timpânica entre a orelha mais comprometida e o grupo-controle, através do teste de Mann-Whitney, foram encontradas diferenças estatisticamente significativas na média e no mínimo, não sendo observada diferença no máximo, segundo dados da tabela 14.

Tabela 14: Comparação das espessuras da membrana timpânica entre as orelhas comprometidas e grupo-controle

<i>Orelha</i>	<i>Média da espessura da MT Md e IQ(μm)</i>	<i>Mínimo Md e IQ(μm)</i>	<i>Máximo Md e IQ(μm)</i>
Mais comprometida	0,27 (0,23 a 0,45)	0,092 (0,07 a 0,15)	0,64 (0,52 a 0,98)
Controle	0,17(0,16 a 0,19)	0,06 (0,05 a 0,08)	0,60 (0,52 a 0,65)
P	<0,001	<0,01	0,181

Da mesma forma, ao ser comparada a orelha contralateral com o grupo-controle, através do teste de Mann-Whitney, também se observaram diferenças estatisticamente significativas na média e no mínimo da espessura da membrana timpânica e não no máximo, segundo tabela 15.

Tabela 15: Comparação das espessuras da membrana timpânica entre as orelhas contralaterais e grupo-controle

<i>Orelha</i>	<i>Média da espessura da MT Md e IQ(μm)</i>	<i>Mínimo Md e IQ(μm)</i>	<i>Máximo Md e IQ(μm)</i>
Contralateral	0,25 (0,19 a 0,25)	0,08 (0,06 a 0,08)	0,60 (0,47 a 0,84)
Controle	0,17(0,16 a 0,19)	0,06 (0,05 a 0,08)	0,60 (0,52 a 0,65)
P	<0,01	<0,05	0,962

As comparações das espessuras da membrana timpânica entre as orelhas mais comprometidas, as contralaterais e o grupo-controle estão resumidas no gráfico 3.

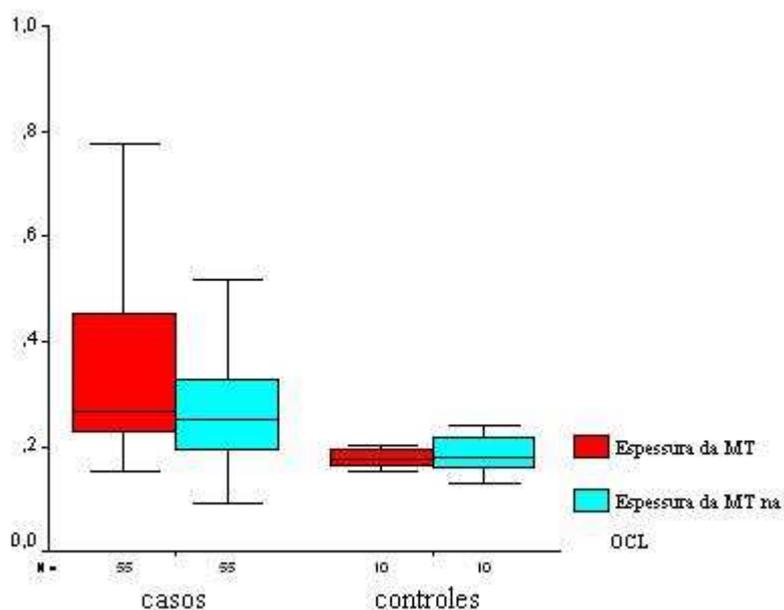


Gráfico 3: Comparação das espessuras da membrana timpânica entre as orelhas comprometidas, orelhas contralaterais e grupo-controle

Embora o grupo de estudo e o grupo-controle fossem semelhantes quanto à idade na ocasião do óbito ($55,3 \pm 24,18$ e $55,1 \pm 18,41$ respectivamente; $P=0,98$) e quanto à prevalência de imunossupressão (23,8% e 29%, respectivamente; $P=0,99$), o grupo-controle tinha um número significativamente maior de OTH provenientes de indivíduos do gênero feminino do que o grupo de estudo (80% e 42,9% respectivamente; $P=0,04$). Não houve, contudo, diferença estatisticamente significativa nas espessuras da membrana entre os diferentes gêneros ($P>0,2$ para todas as medidas sumarizadoras da espessura da membrana timpânica, tanto na orelha mais comprometida quanto na contralateral).

Foi observada uma correlação direta e forte entre as médias da espessura da membrana timpânica da orelha mais comprometida e a contralateral ($r_s=0,66$, $P<0,0001$), como demonstrado no gráfico 4.

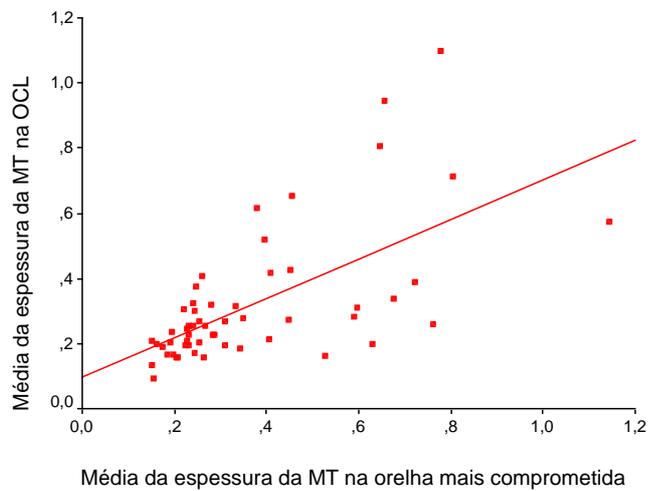


Gráfico 4: Correlação entre as espessuras da membrana timpânica da orelha mais comprometida e a contralateral

4.8 Medida da espessura da mucosa do promontório e da distância promontório-umbus

Quando se comparou, no grupo-controle, a espessura da mucosa do promontório e a medida da distância promontório-umbus, não houve diferença estatisticamente significativa entre as duas orelhas ($P=0,92$ e $P=0,86$, respectivamente).

Da mesma forma, ao comparar-se no grupo de estudo, através do teste de Wilcoxon, essas medidas entre a orelha mais comprometida e a contralateral, observou-se resultado semelhante, segundo demonstrado na tabela 16.

Tabela 16: Comparação das espessuras da mucosa do promontório e da distância promontório-umbus entre a orelha mais comprometida e a contralateral

<i>Orelha</i>	<i>Espessura da MP Md e IQ(μm)</i>	<i>Distância promontório-umbus Md e IQ(μm)</i>
Mais comprometida	0,07 (0,04 a 0,10)	1,25 (0,09 a 1,60)
Contralateral	0,05 (0,03 a 0,10)	1,25 (1,00 a 1,50)
P	0,083	0,719

Ao comparar-se as medidas entre controles e a orelha mais comprometida, , através do teste de Mann-Whitney, houve diferença na espessura da mucosa do promontório, mas não na distância promontório-umbus, conforme tabela 17.

Tabela 17: Comparação das espessuras da mucosa do promontório e da distância promontório-umbus entre a orelha mais comprometida e grupo-controle

<i>Orelha</i>	<i>Espessura da MP Md e IQ(μm)</i>	<i>Distância promontório-umbus Md e IQ(μm)</i>
Mais Comprometida	0,07 (0,04 a 0,10)	1,25 (0,09 a 1,60)
Controle	0,03 (0,03 a 0,04)	1,25 (1,06 a 1,61)
P	0,007	0,662

O mesmo foi observado ao comparar-se os controles com a orelha contralateral, , através do teste de Mann-Whitney (Tabela 18).

Tabela 18: Comparação das espessuras da mucosa do promontório e da distância promontório-umbus entre a orelha contralateral e o grupo-controle

<i>Orelha</i>	<i>Espessura da MP Md e IQ(μm)</i>	<i>Distância promontório-umbus Md e IQ(μm)</i>
Contralateral	0,05 (0,03 a 0,10)	1,25 (1,00 a 1,50)
Controle	0,03 (0,03 a 0,04)	1,25 (1,06 a 1,61)
P	0,020	0,951

Observou-se uma correlação forte e direta ($r_s = 0,65$, $P < 0,0001$) nas espessuras da mucosa do promontório entre a orelha mais comprometida e a contralateral, conforme demonstrado no gráfico 5.

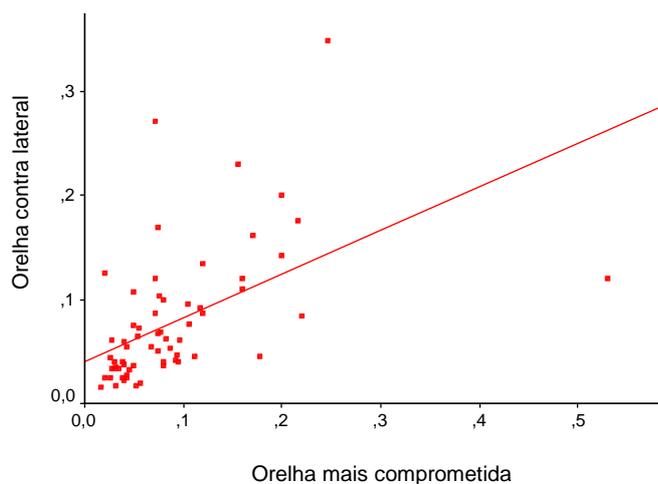


Gráfico 5: Correlação entre as espessuras da mucosa do promontório da orelha mais comprometida e da contralateral

Observou-se também uma correlação moderada e direta ($r_s = 0,58$, $P < 0,0001$) entre a orelha mais afetada e a contralateral na distância promontório-umbus, segundo demonstrado no gráfico 6.

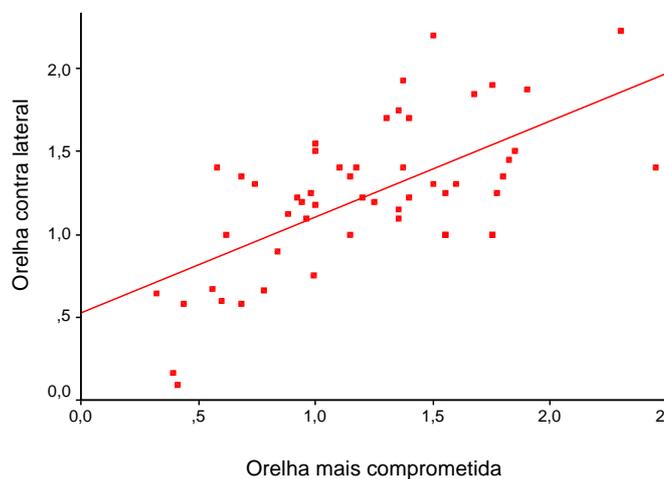


Gráfico 6: Correlação entre as distâncias promontório-umbus da orelha mais comprometida e da contralateral

5 DISCUSSÃO

Estudos clínicos prévios realizados pelo nosso grupo demonstraram uma prevalência de 77,8% de alterações na orelha contralateral e de 46,3% de alterações significativas, quando excluídos retrações leves, efusão, timpanosclerose e neotímpano⁷⁶. Vartianein e colaboradores⁸⁸, também em estudo clínico, observaram alterações na orelha contralateral em 63%, sendo a atrofia de *pars tensa* e a timpanosclerose as mais frequentes.

No atual estudo histopatológico, observou-se uma alta prevalência (91,8%) de alterações na orelha contralateral em doadores de OTH, com otite média crônica. Considerando-se apenas as alterações histopatológicas significativas, a prevalência de OTH contralaterais alterados cai para 77,6 %. Como o estudo histopatológico é mais minucioso e capaz de avaliar regiões não-contempladas pela otoscopia convencional ou mesmo pela otoendoscopia e otomicroscopia nas quais se baseiam os trabalhos clínicos, não é surpresa que a prevalência de alterações na orelha contralateral em histopatologia seja maior.

Microscopicamente, contudo, torna-se mais difícil classificarem-se as alterações como leves ou significativas. Muitos dos OTH contralaterais estudados apresentavam tecido de granulação focal na fenda auditiva, restrito a determinados sítios, na maioria das vezes associado à efusão. A presença de tecido de granulação constitui-se em critério diagnóstico de OMC, além de determinar importante morbidade, devido às alterações inflamatórias significativas e ao grande poder de erosão óssea^{19,32}. No entanto, a sua presença focalmente na fenda auditiva pode não determinar manifestações clínicas importantes. Optou-se, assim, por considerar como alteração significativa todo tecido de granulação localizado nos nichos da janela oval ou redonda, ou seja, em íntima relação com a orelha interna, o que pode determinar manifestações clínicas e até mesmo potenciais

seqüelas. Um estudo clínico prévio do grupo em questão demonstrou a ocorrência de perda auditiva sensorineural em pacientes com OMC¹⁵, corroborando trabalhos anteriores.

Cureoglu e colaboradores¹⁶, em um estudo histopatológico, demonstrou dano coclear, caracterizado por perda de células ciliadas internas e externas e por diminuição de áreas da *stria vascularis* e ligamento espiral na espira basal, em OTH com diagnóstico de OMC. Da mesma forma, considerou-se como alterações significativas todo tecido de granulação localizado focalmente na região do epítimpano ou na da abertura da tuba auditiva, locais essenciais para a ventilação adequada da orelha média, como discutido previamente⁶⁸⁻⁷³, e, por esse motivo, potenciais determinantes de alterações clínicas relevantes quando ocluídos.

Ao contrário dos estudos *in vivo*⁷⁶, não encontramos maior prevalência de alterações na orelha contralateral nos OTH com colesteatoma na orelha mais comprometida, o que pode dever-se ao fato de as orelhas contralaterais histopatologicamente alteradas serem muito prevalentes tanto no grupo com OMCNC quanto no grupo com OMC e, como muitas dessas alterações foram observadas por detrás de uma membrana timpânica íntegra, talvez as alterações na orelha contralateral, principalmente nas OMCNC, estejam subestimadas nos estudos clínicos.

As heterogeneidades no perfil e nas comorbidades, nas amostras estudadas, também poderiam ter um papel na diferença de prevalência de alterações entre estudos clínicos e histopatológicos. Embora o grupo de estudo fosse composto por vários doadores de OTH com diagnóstico de leucemia, de outras neoplasias, de SIDA; ou tinham sido submetidos a transplante de órgão previamente ao óbito, ao estratificar-se o grupo em prováveis imunossuprimidos e não-imunossuprimidos não se observou diferença na prevalência de alterações em geral ou de alterações significativas na orelha contralateral entre os estratos.

Quanto à comparação entre as medidas sumarizadoras da espessura da membrana timpânica e da mucosa do promontório, tanto da orelha mais comprometida quanto da contralateral, entre imunossuprimidos ou não, não se observou diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Estudos a respeito de otite média crônica em pacientes imunossuprimidos, exceto SIDA, são raros. Alguns trabalhos em crianças portadoras dessa doença têm demonstrado que as otites médias nas imunossuprimidas são mais prevalentes e mais sujeitas a complicações sistêmicas por patógenos incomuns^{89,90}. Davis e colaboradores⁹¹, estudando histopatologicamente 20 OTH de 13 indivíduos que faleceram por SIDA, encontraram alterações compatíveis com OMC em dois indivíduos (10%). Presume-se que os pacientes imunossuprimidos, por terem uma maior propensão a infecções, teriam alta prevalência de alterações inflamatórias na fenda auditiva.

A falha ao demonstrar diferença na prevalência de alterações na orelha contralateral entre imunossuprimidos ou não permite pelo menos três hipóteses de explicação. A primeira delas é que essa diferença exista, mas a amostra não tenha sido suficientemente grande para demonstrá-la. Como a diferença entre os grupos, contudo, é muito pequena, é improvável que mesmo aumentando o número de casos estudados essa se torne estatisticamente significativa. A segunda delas é que, assim como os pacientes imunossuprimidos têm nessa condição uma predisposição para o comprometimento bilateral dos OTH, os indivíduos não imunossuprimidos teriam algum outro fator predisponente - disfunção tubária e/ou alterações no istmo timpânico, por exemplo - responsável pelas alterações em ambas as orelhas. A terceira hipótese é que a imunossupressão não seria o fator responsável pelo comprometimento bilateral dos OTH na maioria dos casos, mas sim mais um fator associado a outras alterações constitucionais

desses indivíduos, provavelmente anatômicas, que também estariam presentes naqueles sem imunossupressão. Indiscutivelmente, novos estudos nessa área são necessários para encontrarmos as reais explicações.

O tecido de granulação foi a alteração mais observada, sendo praticamente universal nos casos de OMCNC da orelha mais comprometida e estando presente em 81,18% das orelhas contralaterais. Estudos em otopatologia previamente publicados também demonstraram alta prevalência de tecido de granulação na OMC^{19,32}. Na amostra desse estudo, tanto na orelha mais comprometida quanto na contralateral, a prevalência de perfurações da membrana timpânica foi baixa (12,12% e 4,54%, respectivamente) quando avaliados os casos com OMNC na orelha pior. Pode-se dizer, portanto, que o conceito de otite média crônica silenciosa se aplica a esses dois grupos. O termo otite média crônica silenciosa foi introduzido em 1980 por Paparella e colaboradores para caracterizar condições patológicas crônicas na fenda auditiva que permanecem clinicamente indetectáveis ou indetectadas por detrás de uma membrana timpânica intacta⁹²⁻⁹⁵. Costa e colaboradores⁹⁶, estudando 144 OTH com diagnóstico de OMC, observaram perfuração da membrana timpânica em 19% dos casos. A grande importância desse estudo, contudo, reside no fato de ter demonstrado que as alterações histopatológicas encontradas nas orelhas sem perfuração da membrana timpânica eram muito similares às encontradas nas orelhas com perfuração, considerando-se, especialmente, tecido de granulação, alterações ossiculares e granuloma de colesterol.

Quando comparadas as medidas sumarizadoras da espessura da membrana timpânica entre o grupo de estudo e o grupo-controle, observaram-se diferenças estatisticamente significativas entre as orelhas mais comprometidas e os controles, bem como entre as contralaterais e os controles, mas o mesmo não ocorreu entre as duas orelhas

do grupo de estudo. O mesmo foi observado quanto à espessura da mucosa do promontório. Tanto a espessura da membrana timpânica quanto a espessura da mucosa do promontório foram maiores nas orelhas do grupo de estudo do que no grupo-controle, provavelmente como consequência do processo inflamatório crônico subjacente. No entanto, a orelha mais comprometida e a contralateral não diferiram entre si nesses parâmetros.

Além disso, dados do presente estudo demonstraram uma correlação direta e moderada entre a extensão do tecido de granulação da orelha mais comprometida e a da contralateral. Da mesma forma, observou-se uma correlação direta e forte entre a extensão do colesteatoma das duas orelhas. Esses dados sugerem que quanto maior for a extensão da patologia na orelha doente, maior essa será na orelha contralateral.

Esses resultados, portanto, remetem novamente à hipótese do *continuum*, a qual se baseia na idéia de que a OMC resulta de uma série de alterações constitucionais do próprio indivíduo. Dessa forma, parece provável que as alterações predisponentes encontradas em uma orelha também estejam presentes na outra. Além disso, a hipótese do *continuum* postula que, após um insulto inicial, se desencadearia uma cascata de eventos nos quais as formas mais simples de otite média, na falta de mecanismos frenadores, progrediriam para a cronificação. O que se observou nesse estudo é que as orelhas contralaterais se assemelham mais às orelhas com diagnóstico de OMC do que às aquelas normais. Assim, se a orelha mais afetada já se encontra na etapa final do *continuum*, a orelha contralateral encontra-se também inserida nesse processo dinâmico de alterações, em uma etapa muito mais próxima da cronificação do que da normalidade. Tal situação representa o que Scheibe e colaboradores⁷⁶ chamam “efeito *Orloff*®”, pois o *slogan* famoso dessa bebida sintetiza apropriadamente o que se tenta comprovar estudando a orelha contralateral na OMC: “Eu sou você amanhã”.

Entende-se, como publicado previamente⁷⁶, que a importância da valorização dos achados na OCL em pacientes com OMC reside em dois aspectos fundamentais. O primeiro é a contribuição para o entendimento da patogênese das otites médias. O segundo, mas não menos importante, são as implicações no tratamento, acompanhamento e aconselhamento de pacientes com OMC. A avaliação precisa e crítica de ambas as orelhas em um determinado paciente, a nosso ver, apresenta um papel relevante na sua prognóstica, uma vez que uma orelha com OMC estabelecida pode nos servir de guia para a provável evolução da OCL. Consequentemente, a OCL deve sempre ser minuciosamente avaliada e acompanhada nos pacientes com OMC, colesteatomatosa ou não, com o intuito de diagnosticar precocemente as alterações e, se necessário, agir de forma terapêutica no momento mais oportuno.

6 CONCLUSÕES

Nesse estudo, observou-se uma alta prevalência de alterações histopatológicas na orelha contralateral de OTH com OMC. Quando consideradas apenas as alterações significativas, ou seja, com potencial repercussão clínica, essa prevalência permaneceu alta.

A presença de colesteatoma na orelha mais comprometida, bem como idade, gênero ou imunossupressão conhecida previamente ao óbito, não determinaram diferença na frequência das alterações, significativas ou não, na orelha contralateral.

Demonstrou-se que as medidas sumarizadoras da espessura da membrana timpânica e a espessura do promontório tanto da orelha mais comprometida quanto da contralateral foram maiores do que no grupo-controle, porém semelhantes entre elas. Quanto à distância umbus-promontório, não houve diferença entre as orelhas, nem quando comparadas com o grupo-controle. Observou-se uma correlação forte e direta nas espessuras da membrana timpânica e nas espessuras da mucosa do promontório entre a orelha mais comprometida e a contra lateral. Da mesma forma, houve uma correlação moderada e direta nas distâncias umbus-promontório entre as orelhas.

Demonstrou-se, por fim, uma correlação forte e direta na extensão do colesteatoma e moderada e direta na extensão do tecido de granulação entre a orelha mais comprometida e a contralateral.

7 BIBLIOGRAFIA

1. Paparella MM, Kim CS, Goycoolea MV, Giebink S. Pathogenesis of otitis media. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 1977; 86 (4): 481-92.
2. Bluestone CD, Kenna MA. Workshop on chronic suppurative otitis media: etiology and management. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 1988; 131: 97.
3. Bluestone CD. Recent advances in the pathogenesis, diagnosis and management of otitis media. *Pediatr. Clin. North. Am.* 1981; 28 (4): 727-55.
4. DeWeese DD, Saunders WH. Diseases of the middle ear and mastoid. In: DeWeese DD, Saunders DD *Textbook of otolaryngology.* St Louis: CV Mosby, 1964; 378-96.
5. Goin DW. Chronic inflammatory diseases of the middle ear and mastoid. In: English DE. *Otolaryngology: a textbook.* Hagerstown: Harper & Row, 1976; 167-75.
6. Hungria. Otites médias crônicas supurativas: timpanoplastias. In: Hungria H. *Otorrinolaringologia.* 5 ed Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1988; 307-25.
7. Lopes Filho O. Otites médias crônicas. In: Lopes Filho, O. *Temas em otorrinolaringologia.* 19 ed. São Paulo: Manole, 1978; (2): 65-86.
8. Proctor B. Chronic otitis media and mastoiditis. In: Paparella MM, Shumrick DA. *Otolaryngology.* Philadelphia: WB Saunders, 1973; 121-52.
9. Yoon TH, Schachern PA, Paparella MM *et al.* Morphometric studies of the continuum of otitis media. *Ann. Otol. Laryngol.* 1990; (99): 23-27.
10. Paparella MM. Current concepts in otitis media. *Henry Ford Hosp. Med. J.* 1983; (31): 30-36.
11. Costa SS. Otite média crônica não colesteatomatosa. In: *Otorrinolaringologia Princípios e prática 2ª edição,* Costa SS, Mendonça Cruz OL, Oliveira JAA, Artmed Porto Alegre 2006; 289-308.

12. Noordzij JP, Dodson E, Ruth RA, Arts HÁ, Lambert P. Chronic otitis media and sensorineural hearing loss: is there a clinically significant relation? *Am. J. Otol.* 1995; 4: 420-23.
13. Papp Z, Rezes S, Jòkay I, Sziklai I. Sensorineural hearing loss in chronic otitis media. *Otol. Neurotol.* 2003; 24: 141-44.
14. Mac Andie C, O'Reilly BF. Sensorineural hearing loss in chronic otitis media. *Clin. Otolaryngol.* 1999; 24 (3): 220-22.
15. Costa SS; Schmidt L; Smith MM; Dornelles C; Hemb L; Matter RR. Sensorineural Hearing Loss in Patients with Chronic Otitis Media. In: AAO-HNSF 108^o Annual Meeting & Oto Expo, 2004, New York. *Otolaryngology-head and neck surgery*, 2004; 131:231.
16. Cureoglu S, Schachern P, Paparella M, Lindgren R. Cochlear changes in chronic otitis media. *Laryngoscope* 2004; 1144:622-6
17. Carvalhal LH, Costa SS, Mendonça Cruz OL. Complicações das otites médias. In: *Otorrinolaringologia Princípios e prática 2^a edição*, Costa SS, Mendonça Cruz OL, Oliveira JAA, Artmed Porto Alegre 2006; 334-41.
18. Cruz OLM, Kasse CA and Leonhart FD. Efficacy of surgical treatment of chronic otitis media. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2003; 128: 263-66.
19. Meyerhoff WL, Kim CS and Paparella MM. Pathology of chronic otitis media. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 1978; 87: 749-59.
20. Paparella MM, Schachern PA, Yoon TH *et al.* Otopathologic correlates of the continuum of otitis media. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 1990; 99:17-22.
21. Costa SS, Paparella MM, Schachern PA *et al.* Temporal bone histopathology in chronically infected ears with intact and perforated tympanic membranes. *Laryngoscope* 1992; 102: 1229-36.
22. Costa SS. Contribuição ao estudo da otite média crônica. São Paulo, 1991. Dissertação de Mestrado Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto Universidade de São Paulo.

23. Yoon TH, Schachern PA, Paparella MM and Aeppli DM. Pathology and pathogenesis of tympanic membrane retraction. *Am J Otolaryngol* 1990; 11: 10-17.
24. Tekin M, Cemil M, Paparella MM, Schachern PA, Jaisinghani VJ, Le CT. Tympanic membrane and middle ear pathologic correlation in mucoid otitis media. *Otolaryngol. Haed Neck Surg.* 2000; 123: 258-62.
25. Wright CG, Meyerhoff WL. Pathology of otitis media. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 1994; 103: 24-26.
26. Meyerhoff WL, Giebink GS. Pathology and microbiology of otitis media. *Laryngoscope.* 1982; 92: 273-76.
27. Paparella MM, Hiraide F, Juhn SK, Kanedo Y. Cellular events involved in middle ear fluid production. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 1970; 79: 766-79.
28. Goycoolea MV, Paparella MM, Carpenter AM. Infiltration of the tensor tympani and stapediu muscles in otitis media. An experimental study in the cat. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 1979; 1: 231-39.
29. Paparella MM, Sipila P, Juhn SK, Jung TS. Subepithelial space in otitis media. *Laryngoscope.* 1985; 95: 414-20.
30. Paparella MM. Current treatment of otitis media based on pathogenesis studies. *Laryngoscope.* 1982; 92: 292-95.
31. Giebink GC. Otitis media update: Pathogenesis and treatment *Ann. Otol . Rhinol. Laryngol.* 1992; 101: 21-23.
32. Jaisinghani VJ, Paparella MM, Schachern P, Le CT. Tympanic membrane/ middle ear pathology correlates in chronic otitis media. *Laryngoscope.* 1999; 109: 712-16.
33. Castagno LA, Lavinsky L. Otitis media in children: seasonal changes and socioeconomic level. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2002; 62: 129-34.
34. Rosenfeld RM, Culpepper L, Doyle KJ *et al.* Clinical practice guideline: otitis media with effusion. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2004; 130: S95.

35. Oku E, Yildirim I, Kilic AK, Guzelsoy S. Prevalence of otitis media with effusion among primary school children in Kahramanmaras, in Turkey. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2004; 68: 557-62.
36. Rach G. Prevalence of otitis media with effusion in two-three-and four-year-old children in Curaçao. Recent advances in otitis media. Proceedings of Sixth International Symposium, 1995, Ft. Lauderdale, Florida. 43-4.
37. Henderson FW, Zeisel SA, Burchinal MR, *et al.* Natural history of middle ear effusion among African-American infants and toddlers followed prospectively in group child care. Recent advances in otitis media. Proceedings of Sixth International Symposium, 1995, Ft. Lauderdale, Florida. 44-6.
38. Morris PS, Leach A, Silberberg P, *et al.* Otitis media in young Aboriginal children from remote communities in Northern and Central Australia: a cross-sectional survey. *BMC Pediatrics* 2005; 5: 27- 37.
39. Zielhuis GA, Rach GH, Van Den Broek P. The occurrence of otitis media with effusion in Dutch pre-school children. *Clin. Otolaryngol.* 1990; 15: 147-53.
40. Engel JAM, Anteunis LJC, Volovics A, Hendriks JJT, Marres EHMA. Prevalence rates of otitis media with effusion from 0 to 2 years of age: healthy-born versus high-risk-born infants. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 1999; 47: 243-51.
41. Rosenfeld RM. Natural history of untreated otitis media. In: Evidence-based otitis media BC Decker Inc 1999; 157- 77.
42. Rovers MM, Hofstad EAH, Franken-van den Brand KIM, *et al.* Prognostic factor for otitis media with effusion in infants. *Clin. Otolaryngol.* 1998; 23: 543-46.
43. MRC Multi-centre Otitis Media Study Group. Risk factors for persistence of bilateral otitis media with effusion. *Clin Otolaryngol* 2001; 26: 147-56.
44. Nakano Y, Sato Y. Prognosis of otitis media with effusion in children, and size of the mastoid air cell system. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1990; suppl 471: 56-61.
45. Shimada S, Yamaguchi N and Honda Y. Eustachian tube function and mastoid pneumatization. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1990; suppl 471: 51-55.

46. Bluestone CD. Eustachian tube function and dysfunction In: Evidence-based otitis media BC Decker Inc 1999; 137-56.
47. Cantekin EI, Bluestone CD, Saez CA, Doyle WJ, Phillips DC. Normal and abnormal middle ear ventilation. *Ann. Otol Rhinol. Laryngol.* 1977; 86: 1-15.
48. Cantekin EI, Phillips DC, Doyle WJ, Bluestone CD, Kimes KK. Effect of surgical alterations of the tensor veli palatine muscle on Eustachian tube function. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 1980; 89: 47-53.
49. Kriens O. Anatomy of the velopharyngeal area in cleft palate. *Clin. Plast. Surg.* 1975; 2: 261.
50. Altman EBC. *Fissuras Labiopalatinas*. Pró-fono Editorial, 1997.
51. Paradise JL, Bluestone CD, Felder H. The universality of otitis media in 50 infants with cleft palate. *Pediatrics.* 1969; 44(1): 853-59.
52. Stool ES, Randall P. Unexpected ear disease in infants with cleft palate. *Cleft Palate J.* 1967; 4: 99-103.
53. Carvalhal LHSK. *Descrição das alterações otológicas de pacientes com fissura labiopalatina ou palatina isolada*. Porto Alegre, 2003. Dissertação de Mestrado Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
54. Swarts JD and Bluestone CD. Eustachian tube function in older children and adults with persistent otitis media. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2003; 67: 853-859.
55. Ryding M, White P., Kalm O. Eustachian tube function and tympanic membrane findings after chronic secretory otitis media. *Int. Pediatr. J. Otorhinolaryngol.* 2004; 68: 197-204.
56. Bunne M, Falk B, Magnunson B, Helstrom S. Variabilidade of Eustachian Tube Function: comparison of ears with retraction disease and normal middle ears. *Laryngoscope* 2000; 110: 1389-95.
57. Van Heerbeek N, Ingels KJA, Snik AFM, Zielhus GA. Reability of manometric eustachian tube function tests in children. *Otol. Neurotol.* 2001; 22: 183-87.

58. Monsell EM, Harley RE. Eustachian tube dysfunction. *Otolaryngol. Clin. North Am.* 1996; 29 (3): 433-44.
59. Levy D, Herman M, Luntz M, Sadé J. Direct demonstration of gas diffusion into the middle ear. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1995; 115: 276-78.
60. Buckingham RA, Stuart DR, Geick MR, Girgis SJ, McGee TJ. Experimental evidence against middle ear oxygen absorption. *Laryngoscope* 1985; 95: 437-42.
61. Hergils L, Magnuson B. Regulation of negative middle ear pressure without tubal opening. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1988; 114: 1442-44.
62. Tideholm B, Carlborg B, Jonsson S, Bykander-Groth A. Continuous long-term measurements of the middle ear pressure in subjects without a history of ear disease. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1998; 118: 369-74.
63. Sadé J, Cinamon U, Ar A, Siefert A. Gas flow into and within the middle ear. *Otol. Neurotol.* 2004; 25: 649-52.
64. Tsuji T, Yamaguchi N, Aoki K, Mitani Y, Moriyama H. Mastoid pneumatization of patulous eustachian tube. *Ann.. Otol.. Laryngol.* 2000; 109: 1028-32.
65. Magnuson B, Falk B. Diagnosis and management of eustachian tube malfunction. *Otolaryngol. Clin. North Am.* 1984; 17: 659-71.
66. Cinamon U, Sadé J. Mastoid and tympanic membrane as pressure buffers: a quantitative study in a middle ear cleft model. *Otol. Neurotol.* 2003; 24: 839-42.
67. Cinamon U. Passive and dynamic properties of the Eustachian tube: quantitative studies in a model. *Otol. Neurotol.* 2004; 25: 1031-33.
68. Aimi K. The tympanic isthmus: its anatomy and clinical significance. *Laryngoscope.* 1978; 7 (1): 1067-81.
69. Palva T, Ramsay H. Incudal folds and epitympanic aeration. *Am. J. Otol.* 1996; 17: 700-708.
70. Palva T, Johnsson LG. Epitympanic compartment surgical considerations: reevaluation. *Am. J. Otol.* 1995; 16 (4): 505-13.

71. Palva T, Northrop C, Ramsay H. Aeration and drainage pathways of Prussak's space. *Int. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2001; 57: 55-65.
72. Palva T, Johnsson LG, Ramsay H. Attic aeration in temporal bones from children with recurring otitis media: tympanostomy tubes did not cure disease in Prussak's space. *Am. J. Otol.* 2000; 21: 485-93.
73. Bhide A. Etiology of retraction pocket in the posterosuperior quadrant of the eardrum. *Arch. Otol.* 1977; 103: 707-11.
74. Dornelles CC. Colesteatomas Adquiridos: Análise comparativa da perimatriz entre pacientes pediátricos e adultos. Porto Alegre, 2004. Dissertação de Mestrado Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
75. Hueb MM. Colesteatoma adquirido: avanços experimentais na compreensão da sua patogênese. São Paulo, 1997. Tese de Doutorado. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
76. Scheibe B, Smith M, Schmidt L *et al.* Estudo da orelha contralateral na otite média crônica: "Efeito *Orloff*®". *Rev. Bras. Otorrinolaringol.* 2002; 68(2): 245-59.
77. Schuknecht HF. *Pathology of the ear.* Cambridge, Mass, Harvard University Press, 1974.
78. Hueb MM. Otosclerose coclear: um estudo histopatológico com correlações audiométricas. São Paulo, 1991. Dissertação de Mestrado Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto Universidade de São Paulo.
79. Takagi D, Nakamaru Y, Furuta Y, Fukuda S. Otologic manifestations of Wegener's granulomatosis. *Laryngoscope* 2002; 112 (9): 1684-90.
80. Motamed M, Thorne S, Narula A. Treatment of otitis media with effusion in children with mucopolysaccharidoses. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2000; 53: 121-24.
81. Simmons MA, Bruce IA, Penney S, Wraith E, Rothera MP. Otorhinolaryngological manifestations of mucopolysaccharidoses. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2005; 69: 589-95.

82. Costa SS. Otite média crônica colesteatomatosa. In: *Otorrinolaringologia Princípios e prática* 2^a edição, Costa SS, Mendonça Cruz OL, Oliveira JAA, Artmed Porto Alegre 2006; 309-333.
83. Jackler RK. The surgical anatomy of cholesteatoma. *Otolaryngol. Clin. North Am.* 1989; 43(5): 847-58.
84. Jaisinghani VJ, Paparella MM, Schachern P. Silent intratympanic membrane cholesteatoma. *Laryngoscope.* 1998; 108 (8): 1185-89.
85. Ash JE: *Atlas of Otolaryngic Pathology.* New York, American Academy of Ophthalmology and Pathology, The American Registry of Pathology and The Armed Forces Institute of Pathology;1956.
86. Linthicum FH. Histopathology of the middle ear in chronic otitis media. *Adv Oto-Rhino-Laryng.* 1978; 23: 29-44.
87. Bhaya MH, Schachern PA, Morizono T, Paparella MM. Pathogenesis of tympanosclerosis. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1993; 109(3 Pt 1): 413-20.
88. Vartiainen E, Kansanen M and Vartiainen J. The contralateral ear in patients with chronic otitis media. *Am. J. Otol.* 1996; 17: 190-92.
89. Shapiro NL, Novelli V. Otitis media in children with vertically-acquired HIV infection: the Great Ormond Street Hospital experience. *Int. Pediatr. J. Otorhinolaryngol.* 1998; 45: 69-75.
90. Presad HKC, Bhojwani KM, Shenoy V, Prasad SC. HIV manifestations in otolaryngology. *Am. J. Otolaryngol. Head Neck Med. Surg.* 2006; 27: 179-85.
91. Davis LE, Rarey KE, McLaren LC. Clinical viral infections and temporal bone histologic studies of patients with AIDS. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1995; 113: 695-701.
92. Paparella MM, Meyerhoff WL, Goycoolea MV. Silent Otitis media. *Laryngoscope* 1980; 90: 1089-98.
93. Paparella MM, Goycoolea M, Bassiouni M, Koutroupas S. Silent otitis media: clinical applications. *Laryngoscope* 1986; 96: 978-85.

94. Djerić DR, Schachern PA, Paparella MM, Jaramillo M, Haruna s, Bassioni. Otitis media (silent): a potential cause of childhood meningitis. *Laryngoscope*. 1994; 104:1453-60.
95. Paparella MM, Schachern PA, Cureoglu S. Chronic silent otitis media. *ORL* 2002; 64: 65-72.
96. Costa SS, Paparella MM, Schachern PA *et al*. Temporal bone histopathology in chronically infected ears with intact and perforated tympanic membranes. *Laryngoscope* 1992; 102: 1229- 36.

8 ANEXOS

8.1 Artigo em Português

ALTERAÇÕES HISTOPATOLÓGICAS NA ORELHA CONTRALATERAL EM OSSOS TEMPORAIS HUMANOS DE PORTADORES DE OTITE MÉDIA CRÔNICA

Resumo:

Introdução: A otite média crônica é definida pela presença de alterações inflamatórias teciduais irreversíveis na fenda auditiva. A teoria do *continuum* a respeito da sua patogênese sugere que as fases mais precoces da otite média, aguda, serosa ou secretora podem progredir para cronificação. Dessa forma, pode-se supor que a grande prevalência de bilateralidade da otite média secretora também pode ser observada na otite crônica.

Objetivo: determinar a prevalência de alterações na orelha contra lateral em ossos temporais humanos de portadores de otite média crônica.

Metodologia: Os ossos temporais humanos foram analisados sob microscopia óptica. Definiu-se como orelha contralateral a orelha normal ou menos comprometida. As alterações histopatológicas foram classificadas por ordem crescente de gravidade. Para comparação entre as variáveis qualitativas, utilizou-se o teste de Qui-quadrado, nas correlações o coeficiente de Spearman, sendo estatisticamente significativos $P \leq 0,05$.

Resultados: Foram estudados 85 pares de ossos temporais, 22,4% com colesteatoma no lado mais comprometido. A prevalência de orelhas contra laterais com alterações foi de 91,8%, sendo as principais tecido de granulação (81%), efusão (58%) e retração da membrana timpânica (35%). Não houve diferença na prevalência de alterações significativas na orelha contralateral entre os gêneros, crianças e adultos, imunossuprimidos ou não e com ou sem colesteatoma na pior orelha. Houve correlação da extensão do tecido

de granulação ($r_s=0,345$, $P=0,004$) e do colesteatoma ($r_s=0,617$, $P<0,0001$) entre as orelhas.

Conclusão: Podemos observar alta prevalência de alterações orelha contralateral. A correlação entre a extensão tanto do tecido de granulação quanto do colesteatoma entre os dois lados, sugere, corroborando a hipótese do *continuum*, que as alterações constitucionais do indivíduo podem estar implicadas na cascada de eventos que leva à cronificação e que isto pode ocorrer bilateralmente.

Palavras-chave: otite média crônica, orelha contralateral, ossos temporais, histopatologia

INTRODUÇÃO

A otite média crônica (OMC) tem uma prevalência muito variável nas diversas regiões do mundo, desde 30% nos índios Inuits do Alasca, passando a 6 a 4% nos países africanos e a menos de 1% na Inglaterra, Estados Unidos e Brasil^{1,2}.

Essa reação inflamatória, via de regra, resulta em comprometimento da integridade do sistema tímpano-ossicular, determinando graus variáveis de perda auditiva condutiva. A perda auditiva sensorineural, contudo, também está associada à OMC^{3,4} provavelmente secundária à passagem de toxinas bacterianas através da janela oval, tendo sido o dano coclear demonstrado em estudos histopatológicos e clínicos^{3 a 5}.

A OMC, além disto, está relacionada a uma série de possíveis complicações como mastoidite, abscesso subperiosteal, petrosite, disfunção vestibular e paralisia facial, e outras potencialmente letais, como meningite, abscesso cerebral, abscesso subdural e trombose do seio lateral⁶. A presença de colesteatoma, caracterizado pela intrusão de epitélio escamoso estratificado queratinizado na fenda auditiva, determina um maior poder destrutivo, promovendo uma maior erosão das estruturas ósseas adjacentes, sendo as complicações

nesses casos, mais comuns^{6,7}. O tratamento da OMC permanece sendo eminentemente cirúrgico, o que geralmente atenua as seqüelas que em alguns casos serão permanentes^{7 a 10}.

Vários estudos têm sido desenvolvidos com o intuito de tentar explicar a patogênese da OMC. Uma das hipóteses propostas é a teoria do *continuum*. Nela, Paparella e colaboradores postulam que a otite média parece existir ao longo de uma série contínua de eventos, de forma que, após um desencadeante inicial, na ausência de mecanismos frenadores, uma otite serosa ou purulenta tornar-se-ia seromucóide, mucóide, e, finalmente, não havendo resolução do quadro, sobreviria a cronificação. Sugere-se, assim, que as formas mais simples de otite média (serosa, purulenta e secretora) podem progredir ao longo do tempo para condições patológicas mais avançadas como tecido de granulação, granuloma de colesterol, colesteatoma e necrose ossicular¹¹.

Sabe-se que a otite média com efusão é bilateral em 54% a 76% e que a resolução espontânea em três meses ocorre em 80% dos pacientes. De acordo com a teoria do *continuum*, na possibilidade de progressão da patologia caso não haja mecanismos frenadores, o comprometimento das orelhas na OMC também deveria ser bilateral em uma parcela considerável dos casos, mesmo que em graus de severidade distintos. Embora estudos clínicos desenvolvidos por Costa e colaboradores¹², assim como outros pesquisadores¹³, tenham demonstrado uma alta prevalência de alterações na orelha contra lateral (OCL) à com OMC, não havia, contudo, estudos histopatológicos em OMC preocupados em determinar essa estatística.

O objetivo principal desse estudo, portanto, é determinar a prevalência de alterações na OCL em ossos temporais humanos (OTH) de portadores de (OMC). São objetivos secundários verificar se a presença de colesteatoma na orelha mais comprometida

determina maior prevalência nas alterações da OCL e correlacionar achados da orelha mais comprometida com os observados na OCL.

MATERIAL E MÉTODOS:

Esse estudo foi baseado na análise histopatológica através de microscopia óptica de OTH pertencentes ao Laboratório de Otopatologia da Universidade de Minnesota- EUA. A técnica de remoção e processamento de OTH utilizados pelos técnicos do Laboratório de Otologia da Universidade de Minnesota foi previamente descrita¹⁴.

Foram estudados os OTH com diagnóstico histopatológico de OMC na orelha mais comprometida, estabelecido pela presença de alterações irreversíveis na orelha média e/ou mastóide, tais como colesteatoma, granuloma de colesterol, tecido de granulação, perfuração da membrana timpânica, alterações ossiculares e timpanosclerose. Foram excluídos do estudo os doadores OTH portadores de tumores comprometendo a orelha média e/ou mastóide, com diagnóstico conhecido de neoplasia que comprometesse rinofaringe e/ou óstio da tuba auditiva, com registros ou evidências histopatológicas de cirurgia prévia na orelha contra lateral ou com evidências histopatológicas de cirurgia otológica prévia na orelha mais comprometida, sem que houvesse registros detalhados e confiáveis do procedimento cirúrgico realizado e descrição do tipo e extensão da patologia encontrada. Os casos avaliados foram descritos quanto ao sexo, idade na ocasião do óbito, lateralidade da orelha comprometida e *causa mortis*.

Definiu-se como orelha OCL a orelha normal ou menos comprometida. As alterações histopatológicas observadas na fenda auditiva nos OTH foram classificadas por ordem crescente de gravidade, sendo a presença de efusão a mais leve, seguida por retrações moderadas e severas e perfurações da membrana timpânica, presença de tecido de granulação e presença de colesteatoma. Nos casos de doença bilateral, classificou-se como

orelha mais comprometida: a) aquela que foi submetida a procedimento cirúrgico prévio; b) a com alteração de maior gravidade ao estudo histopatológico; c) a com maior extensão da patologia encontrada, no caso dessa ser evidenciada nas duas orelhas

As alterações na fenda auditiva foram avaliadas sob microscopia óptica em ampliações de 10 a 40 vezes e, posteriormente descritas.

1. Colesteatoma

Definiu-se, primeiramente, os colesteatomas em congênitos (presentes por detrás de uma membrana timpânica íntegra) ou adquiridos, associados a perfurações ou retrações da membrana timpânica. Segundo a via de formação, eles foram classificados em epítimpânico posterior, se esse originasse na região atical, mesotimpânico posterior, se esse se originasse no quadrante pósterio-superior e indeterminado, se não fosse possível definir com certeza a via de formação. O colesteatoma também foi classificado em uma escala semi-quantitativa de acordo com a sua extensão nas seguintes regiões: epítímpano, mesotímpano, hipotímpano e mastóide.

2. Tecido de granulação

O tecido de granulação¹⁵, foi classificado em a) focal: se estivesse restrito a uma determinada região anatômica da orelha média ou mastóide ou b) generalizado: se fosse observado em várias regiões do OTH. Assim como o colesteatoma, ele também foi classificado em uma escala semi-quantitativa de acordo com sua extensão.

3. Outras alterações

O granuloma de colesterol e a timpanosclerose a foram classificada de acordo com a sua localização na fenda auditiva.

4. Alterações restritas à membrana timpânica

Todas as alterações que comprometiam a membrana timpânica foram descritas e classificadas quanto à localização primeiramente em *pars tensa*, *par flaccida* ou ambas. Posteriormente, as alterações de *pars tensa* foram classificadas em relação ao quadrante acometido em ântero-superior, pósterio-superior, ântero-inferior e pósterio-inferior.

4.1 Perfurações

As alterações na integridade da membrana timpânica foram classificadas quanto à localização e quanto à presença de bordo timpânico em centrais, quando havia remanescente timpânico visível e em marginais na ausência desse.

4.2 Retrações

As retrações da membrana timpânica foram avaliadas quanto à localização, tipo e severidade, segundo critérios já descritos em trabalhos prévios¹⁶. Quanto ao tipo, as retrações foram classificadas em simples, se o diâmetro da abertura externa da retração da membrana timpânica fosse maior que da porção interna da retração e bolsa de retração, se o diâmetro da abertura externa fosse menor. Quanto à severidade, elas foram classificadas na *pars flaccida* em a) leve: pequeno deslocamento medial da membrana timpânica; b) moderado: deslocamento medial com aderência da membrana timpânica à cabeça do martelo; c) severa: deslocamento medial com aderência e erosão ossicular. Já na *pars tensa*, elas foram classificadas quanto à severidade segundo o grau de deslocamento medial da membrana timpânica, partindo-se da divisão da orelha média em três partes, externa, média e interna. Desse modo, as retrações foram classificadas em a) leve: se a retração da membrana timpânica se estendesse medialmente no terço externo da orelha média; b) moderada: se a retração se estendesse ao terço médio da orelha média; c) severa: se a retração se estendesse ao terço interno da orelha média ou tocasse o promontório e/ou parede medial.

5. Repercussões clínicas das alterações.

Procurando-se uma correlação entre as alterações histopatológicas evidenciadas nos OTH e as possíveis repercussões clínicas dessas, classificaram-se OTH estudados em 3 categorias principais a) normais: foram considerados normais os OTH que não apresentassem nenhuma alteração histopatológica ao exame microscópico, b) com alterações leves, c) com alterações significativas.

Consideraram-se alterações leves ou sem significado clínico importante as seguintes timpanosclerose restrita à membrana timpânica, retrações simples leves de *pars flaccida*, *pars tensa* ou ambas, efusão na orelha média ou mastóide, tecido de granulação focal em regiões não nobres. Por outro lado, consideraram-se alterações clinicamente significativas as seguintes: colesteatoma de qualquer extensão, granuloma de colesterol, perfuração da membrana timpânica, retrações do tipo bolsa e retrações simples moderadas e severas, timpanosclerose com envolvimento da orelha média e cadeia ossicular, tecido de granulação com envolvimento generalizado da fenda auditiva, tecido de granulação focal que comprometesse áreas com papel essencial na ventilação da orelha média (istmo timpânico, aditus ou região de abertura da tuba auditiva) e/ ou áreas de interface com a orelha interna (nicho da janela redonda e nicho da janela oval).

6. Análise estatística

Os dados foram digitados, armazenados e posteriormente analisados com o auxílio do pacote estatístico *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS)[®], versão 10 para Windows[®]. Para comparação entre as variáveis qualitativas, utilizou-se o teste de Qui-quadrado. Nas correlações, utilizou-se o teste não paramétrico de Spearman. Consideraram-se estatisticamente significativos valores de P menores ou iguais a 0,05.

RESULTADOS

Preencheram os critérios de inclusão no estudo 97 pares de OTH, sendo que 12 foram excluídos. Foram estudados, portanto, 85 pares de OTH. 48 (57,1%) desses doadores eram do gênero masculino. A média de idade na ocasião do óbito foi de 55,3 anos, com desvio padrão de 24,18 (4 a 94 anos). O grupo foi muito heterogêneo quanto à *causa mortis*, sendo que as mais prevalentes foram: neoplasia (29,41%), cardiopatia isquêmica (4,71%), meningite (4,71%), complicações pós transplante de órgão (4,71%), embolia pulmonar (3,53%), encefalopatia (3,53%), lúpus eritematoso sistêmico (2,35%), diverticulite (2,35%). Considerando-se imunossuprimidos aqueles com SIDA, leucemia, transplantados e submetidos à quimioterapia por algum motivo, 19 (22,4%) doadores enquadraram-se nessa categoria.

Do total da amostra, 85,9 % não tinham história ou indícios histopatológicos de cirurgia prévia na orelha mais comprometida. Três (3,53%) tinham sido submetidos à timpanotomia com colocação de tubo de ventilação, um (1,18%) à timpanoplastia e oito (9,41%) à timpanomastoidectomia ou mastoidectomia radical.

ALTERAÇÕES NA ORELHA MAIS COMPROMETIDA

A orelha mais comprometida foi a esquerda em 44 pares de OTH (51,8%). Colesteatoma foi observado nessa orelha em 19 casos (22,4%), sendo que todos os demais apresentavam otite média crônica não colesteatomatosa (OMCNC).

Otite média crônica colesteatomatosa

Dos colesteatomas, dois eram congênitos (10,53%) e oito adquiridos (42,11%), sendo seis primários e dois secundários, e os demais indeterminados (47,36%). Quanto à via de formação, seis eram mesotimpânicos posteriores (31,58%), dois epitimpânicos posteriores (10,53%) e os demais indeterminados (57,89%). Quanto à extensão dos colesteatomas, um (5,23%) era intratimpânico, três (15,79%) estavam restritos a uma

região, seis (31,58%) comprometiam duas regiões e três (15,79) comprometiam três regiões ou mais.

Dos doadores de OTH com otite média colesteatomatosa, seis haviam sido submetidos à timpanomastoidectomia ou mastoidectomia (31,58%) previamente ao óbito, não sendo possível, portanto, nesses casos, a determinação do tipo, via de formação ou extensão do colesteatoma.

Otite média crônica não colesteatomatosa

Tecido de granulação foi observado em todos exceto um OTH com diagnóstico de OMCNC. Em 51 (77,27%) ele era difuso e em 15 (22,73%) localizado. Evidenciou-se perfuração da membrana timpânica em oito casos (12,12%). Cinco (62,5%) dessas perfurações eram marginais. Todas eram localizadas na *pars tensa*, cinco (62,5%) nos quadrantes posteriores e três (37,5%) nos anteriores. Granuloma de colesterol foi encontrado em onze (16,67%) OTH. Em sete (63,64%) ele era restrito a uma região do osso temporal, em três (27,27%) a duas e em um (9,09%) a três ou mais regiões. As retrações da membrana timpânica foram observadas em 31 OTH (46,97%) com diagnóstico de OMCNC. Em 14 (45,16%) se localizava na *pars tensa*, em sete (22,58%) na *pars flaccida* e em 10 (32,26%) em ambas. Quando comprometia a *pars tensa*, a retração era localizada em todos os quadrantes em sete casos (29,17%), no quadrante posterosuperior em oito (33,33%), no anterosuperior em três (12,5%), nos quadrantes superiores em dois (8,33%) e nos inferiores em dois (8,33%).

Três retrações foram do tipo bolsa na *pars flaccida* (17,65%) e duas na *pars tensa* (8,33%). Efusão foi observada em 49 (74,24%) dos OTH, sendo seromucóide em 26 (50,06%), mucopurulenta em oito (16,33%) e purulenta em 15 (30,61%) Timpanosclerose foi observada em 14 (21,21%) das orelhas mais comprometidas com OMCNC. Era

localizada na membrana timpânica em 13 desses (92,86%) e em um comprometida concomitantemente a orelha média.

ALTERAÇÕES NA ORELHA CONTRA LATERAL

A prevalência de OCL completamente normais foi de 8,2 %. As alterações mais prevalentes foram tecido de granulação, efusão e retração da membrana timpânica, conforme tabela 1

Dos colesteatomas observados na OCL, dois eram congênitos (28,57%), três primários (42,86%) e os demais indefinidos. Quanto à via de formação do colesteatoma, identificou-se como sendo mesotimpânica posterior em três pacientes (42,86%) e indefinida nos demais. Dos 19 doadores que apresentavam colesteatoma na orelha comprometida, sete também apresentavam essa patologia na OCL. A bilateralidade do colesteatoma, portanto, foi observada em 36,84%. Quanto à extensão, dois (28,58%) eram intratimpânicos, quatro (57,14%) comprometiam uma região e um (14,29%) três regiões ou mais.

O tecido de granulação era difuso em 39 (45,9%) e focal em 30 (35,3%). Quando focal, o tecido de granulação foi encontrado nos seguintes sítios, segundo a tabela 2.

As retrações da membrana timpânica na OCL foram mais prevalentes na *pars tensa* (43,33%), sendo as localizadas na *pars flaccida* observadas em nove (30%) orelhas e em ambas em oito (26,67%). Quanto ao tipo, foram observadas retrações tipo bolsa em três (10%) na *pars flaccida* e em três (10%) na *pars tensa*. Quanto à severidade, 12 (70,59%) das retrações da *pars flaccida* eram moderadas e severas assim como 11 (52,39%) das retrações da *pars tensa*.

Das perfurações da membrana timpânica observadas na OCL, duas (66,67%) eram do tipo central. Todas eram localizadas nos quadrantes posteriores da *pars tensa*. Dos oito doadores de OTH que apresentavam perfuração da membrana timpânica na orelha

comprometida, dois deles também tinham essa alteração na OCL, evidenciando uma prevalência de bilateralidade de 25%.

A timpanosclerose foi observada em 15 OCL (19,23%), sendo que em apenas um (6,67%) caso ela não se restringia à membrana timpânica, comprometendo também a orelha média.

Observou-se granuloma de colesterol em apenas uma (1,18%) OCL. Visto que 11 orelhas afetadas apresentavam granuloma de colesterol, essa alteração foi bilateral em 9,1% dos casos.

A efusão observada na fenda auditiva era seromucóide em 22 (49,9%), mucopurulenta em 15 (30,61%) e purulenta em 12 (24,49%) das OCL. Na maioria das OCL estudadas, a localização da efusão no mesotímpano, epitímpano, hipotímpano e mastóide foi a mais observada (32,65%), seguida por epitímpano e mastóide em 16,33%, meso e hipotímpano e mastóide em 14,28%, restrita a mastóide em 14,28%, restrita ao meso e hipotímpano e m 6,12% e restrita ao epitímpano em 4%.

Após classificarmos as alterações na OCL como leves e significativas, segundo descrito previamente, observamos uma prevalência de 77,6% de alterações significativas.

A prevalência de alterações na OCL foi de 93,8% nos OTH de doadores do gênero masculino e de 88,9% nos doadores do gênero feminino, não havendo diferença significativa entre os grupos ($P=0,455$). O mesmo foi observado na prevalência de alterações significativas, 77,8% nos do gênero masculino e 77,1% nos do gênero feminino ($P=0,99$). Não houve, também, diferença estatisticamente significativa na prevalência de alterações em geral e de alterações significativas na OCL entre OTH de crianças e de adultos. (100% e 90,7% respectivamente, $P= 0,592$; e 100% e 74,7% respectivamente, $P=0,108$). Tampouco a imunossupressão provável determinou diferença significativa na

prevalência de alterações na OCL (94,7% nos com imunossupressão e 90,2% nos sem, respectivamente; $P=0,99$). A presença de colesteatoma na orelha mais comprometida não determinou diferença na prevalência de alterações na OCL (88,2% e 92,6% respectivamente, $P=0,65$). Da mesma forma, não se observou diferença na prevalência de alterações significativas na OCL, quando comparamos doadores de OTH com OMCC e com OMCNC (73,7% e 78,8% respectivamente, $P=0,755$).

Houve uma correlação direta e moderada entre a extensão do tecido de granulação entre a orelha mais comprometida e a contra lateral ($r_s=0,345$, $P=0,004$). Também foi observada uma correlação direta e forte entre a extensão do colesteatoma entre a orelha mais comprometida e a contra lateral. ($r_s=0,617$, $P<0,001$).

DISCUSSÃO

Estudos histopatológicos têm sido realizados há vários anos visando um melhor entendimento da OMC. Desses surgiram vários conceitos dentre os quais se destaca a própria definição de otite média crônica não colesteatomatosa, que passou de uma classificação meramente clínica, enfatizando a presença de perfuração da membrana timpânica associada à otorréia, a uma muito mais ampla que engloba todas as alterações irreversíveis que podem acometer a fenda auditiva, sendo a perfuração timpânica apenas mais uma delas.

Nesse estudo observamos uma alta prevalência, 91,8%, de alterações na OCL em doadores de OTH, e quando consideramos apenas as alterações significativas caiu 77,6%. Estudos clínicos prévios realizados pelo nosso grupo demonstraram uma prevalência de 77,8% de alterações na OCL e de 46,3% de alterações significativas, quando excluídos retrações leves, efusão, timpanosclerose e neotímpano¹⁸. Vartianein e colaboradores¹³, também em um estudo clínico, observaram alterações na OCL em 63%, onde a atrofia de

pars tensa e a timpanosclerose foram as mais freqüentemente encontradas. Ao contrário dos estudos clínicos, contudo, não houve uma maior prevalência de alterações, significativas ou não, na OCL de portadores de colesteatoma na orelha mais comprometida. Como o estudo histopatológico é mais minucioso e capaz de avaliar regiões não contempladas pela otoscopia convencional, ou mesmo pela otoendoscopia e otomicroscopia, nas quais se baseiam os trabalhos clínicos, não é surpresa que a prevalência de alterações na OCL em histopatologia seja maior.

O tecido de granulação foi a alteração mais observada, sendo praticamente universal nos casos de OMCNC da orelha mais comprometida e estando presente em 81,18% das OCL. Estudos em otopatologia previamente publicados também demonstraram alta prevalência de tecido de granulação na OMC¹⁶. Muitos dos OTH contra laterais estudados apresentavam tecido de granulação focal na fenda auditiva, restrito a determinados sítios, na maioria das vezes associado à efusão. A presença de tecido de granulação constitui-se em critério diagnóstico de OMC, além de determinar importante morbidade pelas alterações inflamatórias significativas e grande poder de erosão óssea¹⁹. No entanto, a sua presença focalmente na fenda auditiva pode não determinar manifestações clínicas importantes. Optamos, portanto, em considerar como alteração significativa todo tecido de granulação localizado nos nichos da janela oval ou redonda, ou seja, em íntima relação com a orelha interna, o que pode determinar manifestações clínicas e até mesmo potenciais seqüelas, como labirintite e perda auditiva sensorineural, como demonstrado em estudos prévios do nosso grupo^{12, 18}. Da mesma forma, consideramos como alterações significativas todo tecido de granulação localizado focalmente na região do epitímpano ou na da abertura da tuba auditiva, locais essenciais para a ventilação adequada da orelha média e, por esse motivo, potenciais determinantes de alterações clínicas relevantes quando ocluídos.

Na nossa amostra, tanto na orelha mais comprometida quanto na OCL, a prevalência de perfurações da membrana timpânica foi baixa (12,12% e 4,54%, respectivamente) quando avaliamos os casos com OMNC na orelha pior. Pode-se dizer, portanto, que o conceito de otite média crônica silenciosa aplica-se a esses dois grupos. Esse termo foi introduzido em 1980 por Paparella e colaboradores para caracterizar condições patológicas crônicas na fenda auditiva que permanecem clinicamente indetectáveis ou indetectadas por detrás de uma membrana timpânica intacta^{20, 21}. Costa e colaboradores, estudando 144 OTH com diagnóstico de OMC, observaram perfuração da membrana timpânica em 19% dos casos¹⁹. A grande importância desse estudo, contudo, reside no fato de terem demonstrado que as alterações histopatológicas encontradas nas orelhas com perfuração da membrana timpânica eram muito similares às encontradas nas sem perfuração, considerando-se, especialmente, tecido de granulação, alterações ossiculares e granuloma de colesterol.

Nossos dados demonstraram uma correlação direta moderada entre a extensão do tecido de granulação entre a orelha mais comprometida e a OCL. Da mesma forma, foi observada uma correlação direta e forte entre a extensão do colesteatoma entre as duas orelhas. Esses dados nos sugerem que quanto maior for a extensão da patologia na orelha doente, maior essa será na OCL. Esses resultados, portanto, nos remetem novamente à hipótese do *continuum*. Essa se baseia na idéia de que, após um insulto inicial, se desencadearia uma cascata de eventos onde as formas mais simples de otite média, na falta de mecanismos frenadores, progrediriam para a cronificação. Como vários estudos demonstraram uma alta prevalência de bilateralidade na otite média com efusão, o processo dinâmico e contínuo que pode levar ao desenvolvimento de alterações irreversíveis na fenda auditiva pode ocorrer nas duas orelhas simultaneamente, mesmo que em graus de

severidade distintos, dependendo de fatores intrínsecos do próprio indivíduo. O que observamos em nosso estudo é que as orelhas contra laterais se assemelham mais às com diagnóstico de OMC do que às normais do grupo-controle. Dessa forma, se a orelha mais afetada já se encontra na etapa final do *continuum*, a OCL encontra-se também inserida nesse processo dinâmico de alterações em uma etapa muito mais próxima da cronificação do que da normalidade. Tal situação representa o que Costa e colaboradores chamam “efeito *Orloff*®”, pois o slogan muito famoso dessa bebida sumariza apropriadamente o que se tenta comprovar estudando a OCL na OMC: “eu sou você amanhã”¹⁸. Acreditamos que a importância da valorização dos achados na OCL nos pacientes com OMC reside em dois aspectos fundamentais. O primeiro é a contribuição ao entendimento da patogênese das otites médias. O segundo, mas não menos importante, são as implicações no tratamento, acompanhamento e aconselhamento de pacientes com OMC. A avaliação precisa e crítica de ambas orelhas, ao nosso ver, representa um papel fundamental na avaliação prognóstica do paciente, uma vez que a orelha com OMC estabelecida pode nos servir de guia para a provável evolução da OCL. Consequentemente, a OCL deve sempre ser minuciosamente avaliada e acompanhada nos pacientes com OMC, colesteatomatosa ou não, com o intuito de diagnosticar precocemente as alterações e, se necessário, de agir de forma terapêutica no momento mais oportuno.

CONCLUSÕES

Nesse estudo histopatológico realizado em OTH com OMC, podemos observar uma alta prevalência de alterações na OCL na OMC. Se considerarmos apenas as alterações significativas, essa estatística passa de 91,8% para 77,6%. As mais frequentemente observadas foram: tecido de granulação, efusão, retração da membrana timpânica e timpanosclerose. A presença de colesteatoma na orelha mais comprometida não determinou

maior prevalência de alterações na OCL. Houve uma correlação direta entre a extensão tanto do tecido de granulação quanto do colesteatoma entre as duas orelhas, demonstrando que quanto maior a extensão dessas patologias na orelha mais comprometida, maior essa será na OCL.

BIBLIOGRAFIA

1. Bluestone, CD. Epidemiology and pathogenesis of chronic suppurative otitis media implications for prevention and treatment. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol*, 1998; 420: 207-223.
2. Godinho, RN, Gonçalves TML, Nunes FB *et al.* Prevalence and impact of chronic otitis media in school age children in Brazil. First epidemiologic study concerning chronic otitis media in Latin America. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol*, 2001; 61: 223-232.
3. Noordzij JP, Dodson E, Ruth RA, Arts HÁ, Lambert P. Chronic otitis media and sensorineural hearing loss: is there a clinically significant relation? *Am J Otol* 1995; 4: 420-423.
4. Papp Z, Rezes S, Jókay I, Sziklai I. Sensorineural hearing loss in chronic otitis media. *Otol Neurotol* 2003; 24: 141-144.
5. Cureoglu S, Schchern P, Paparella M, Lindgren R. Cochlear changes in chronic otitis media. *Laryngoscope* 2004; 114: 622- 626.
6. Panda NK, Sredharan S, Mann SBS, Scharma SC. Prognostic factors in complicated and uncomplicated chronic otitis media. *Am J Otolaryngol* 1996; 17: 391-396.
7. Olszewska E, Wagner M, Bernal-Sprekelsen M *et al.* Etiopathogenesis of cholesteatoma. *Eur Arch Oto Rhino Laryngology*; 2004; 261(1): 6-24
8. Costa SS, de Souza LCA, Piza MRT. The flexible endaural tympanoplasty. *Otolaryngol Clin North Am* 1999; 32(3): 413-441.
9. Vambutas A and Paparella MM. Tympanoplasty. *Otolaryngol Clin North Am* 1999; 32(3): 505-511.

10. Cruz OLM, Kasse CA and Leonhart FD. Efficacy of surgical treatment of chronic otitis media. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 128: 263-266.
11. Paparella MM, Schachern PA, Yoon TH *et al.* Otopathologic correlates of the continuum of otitis media. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1990; 99:17-22.
12. Costa SS, Rosito LPS, Smith MM, Oliveira MM, Dornelles C. *Otolaryngology Head and Neck Surgery*, 2005; 133 (2): 76-7.
13. Vartiainen E, Kansanen M and Vartiainen J. The contralateral ear in patients with chronic otitis media. *Am J Otol* 1996; 17: 190-192.
14. Schuknecht HF: *Pathology of the ear*. Cambridge, Mass, Harvard University Press, 1974.
15. Meyerhoff WL, Kim CS and Paparella MM. Pathology of chronic otitis media. *Ann Otol* 1978; 87: 749-759.
16. Yoon TH, Schachern PA, Paparella MM and Aeppli DM. Pathology and pathogenesis of tympanic membrane retraction. *Am J Otolaryngol* 1990; 11: 10-17.
17. Paparella MM, Schachern PA, Cureoglu S. Chronic silent otitis media. *ORL* 2002; 64: 65-72.
18. Scheibe B, Smith M, Schmidt L *et al.* Estudo da orelha contralateral na otite média crônica: “Efeito *Orloff®*”. *Rev. Bras. Otorrinolaringol.* 2002; 68(2): 245-259.
19. Costa SS, Paparella MM, Schachern PA *et al.* Temporal bone histopathology in chronically infected ears with intact and perforated tympanic membranes. *Laryngoscope* 1992; 102: 1229-1236
20. Paparella MM, Meyerhoff WL, Goycoolea MV. Silent Otitis media. *Laryngoscope* 1980; 90: 1089-1098.
21. Paparella MM, Goycoolea M, Bassiouni M, Koutroupas S. Silent otitis media: clinical applications. *Laryngoscope* 1986; 96: 978-985.

Tabela 1: Prevalência de alterações na orelha contra lateral (OCL) em doadores de ossos temporais com diagnóstico de otite média crônica

<i>Alterações</i>	<i>Prevalência na OCL</i>
Tecido de granulação	69 (81,18%)
Efusão	49 (57,65%)
Retração da membrana timpânica	30 (35,29%)
Timpanosclerose	15 (17,65%)
Colesteatoma	7 (8,24%)
Perfuração da membrana timpânica	3 (3,53%)
Granuloma de colesterol	1 (1,18%)

Tabela 2: Localização do tecido de granulação focal na orelha contra lateral

<i>Localização do Tecido de Granulação Focal</i>	<i>Prevalência (n)</i>
Ático/ádito	1 (3,33%)
Nicho da janela oval	3 (10,00%)
Recesso do facial	6 (20,00%)
Nicho da janela oval e recesso do facial	5 (16,67%)
Nicho da janela oval e mastóide	11 (36,67%)
Ático e mastóide	2 (6,67%)
Outras	2 (6,67%)

8.1 Artigo em Inglês

HISTOPATHOLOGIC ALTERATIONS IN THE CONTRA LATERAL EAR OF HUMAN TEMPORAL BONES WITH CHRONIC OTITIS MEDIA

Abstract

Objective: To determine the prevalence of contra lateral middle ear cleft pathologic findings in human temporal bones with chronic otitis media.

Study design: Transversal

Material and Methods: The human temporal bones was analyzed under optical microscopy. Chronic otitis media was defined by the presence of irreversible inflammatory alterations in the middle ear cleft. The contralateral ear was defined as the normal or the less altered one. The histopathologic alterations were described and classified in a crescent severity order. To compare the quantitative variables it was used the Chi square test and for correlations it was used Spearman coefficient ($P \leq 0.05$)

Results: It has been studied 85 pairs of temporal bones. 22.4% had cholesteatoma in the most damaged ear. The prevalence of contra lateral ears with alterations was 91.8%. The main alterations were granulation tissue (81%), effusion (58%) and tympanic membrane retractions (35%). There was not difference between the genders, adults and children, imunossupressed or not, with or without cholesteatoma. There was a direct correlation between the both ears in relation to granulation tissue ($r_s=0.345$, $P=0.004$) or cholesteatoma extension ($r_s=0.617$, $P<0.001$).

Conclusion: We can observe a high prevalence of contralateral ears alterations and the granulation tissue was the most frequent. The correlation between the ears about the granulation tissue and cholesteatoma extension suggest, in agreement with the *continuum*,

that the individual constitutional alterations are involved in the sequential events that go to cronicification.

Key-words: chronic otitis media, contralateral ear, human temporal bone

INTRODUCTION

The prevalence of chronic otitis media (COM) varies throughout the world, ranging from 30% amongst the Alaskan Inuit to 4-6% in African countries and less than 1% in England, the United States and Brazil ^{1,2}.

This inflammatory reaction usually compromises the integrity of the tympano-ossicular system, causing variable degrees of conductive hearing loss. Sensorineural hearing loss is also associated with COM ^{3,4} probably secondary to the passage of bacterial toxins through the oval window. Histopathological and clinical studies have demonstrated cochlear damage ³⁻⁵.

COM can also lead to a series of possible complications, such as mastoiditis, subperiosteal abscess, petrositis, vestibular dysfunction and facial paralysis. Other, life-threatening complications include meningitis, cerebral abscess, subdural abscess and lateral sinus thrombosis⁶. The presence of cholesteatoma, characterized by the intrusion of keratinized stratified squamous epithelium into the auditory canal, is associated with greater damage, promoting more intense erosion of the adjacent bony structures and leading to a higher frequency of complications ^{6,7}. Treatment for COM continues to be eminently surgical, generally ameliorating sequelae, which in some cases are permanent⁷⁻¹⁰. Several studies have been conducted to try and elucidate the pathogenesis of COM. One of the proposed hypotheses is the *continuum* theory, in which Paparella *et al.* postulate that otitis media exists throughout a continuous series of events. After an initial triggering factor, and in the absence of arresting mechanisms, a serous or purulent otitis becomes sero-mucoid,

muroid and finally becomes chronic. This theory suggests that the earlier phases of otitis media (serous, purulent and suppurative) may progress over time into more advanced pathologies such as granulation tissue, cholesterol granuloma, cholesteatoma and bony necrosis ¹¹.

Otitis media with effusion has been reported as bilateral in 54-76% of cases¹²⁻¹⁴, with spontaneous resolution occurring within three months in 80% of patients¹³. According to the *continuum* theory, in the absence of arresting mechanisms, the pathology may progress bilaterally in a considerable proportion of cases, although with differing degrees of severity. Although clinical studies published by Costa *et al.*¹⁵, as well as those of other researchers¹⁶, have demonstrated a high prevalence of alterations in contralateral ears (CLE), histopathological studies of COM have not been conducted to confirm this statistic. As such, the primary objective of this study is to determine the prevalence of CLE changes in human temporal bones (HTB) of patients with COM. Secondary objectives include verifying if the presence of cholesteatoma in the more damaged ear is related to a greater prevalence of CLE changes, and associating findings in the more damaged ear with those observed in the CLE.

MATERIAL AND METHODS:

This study was based on histopathological analysis of HTB belonging to the Otopathology Laboratory of the University of Minnesota. The HTB removal and processing techniques used by this laboratory have been previously described ¹⁷.

HTB with histopathological diagnoses of COM in the more damaged ear were studied. Temporal bones from donors with tumors affecting the middle ear and/or mastoid process, known diagnoses of neoplasm affecting the rhino-pharynx and/or auditory tube,

records or histopathological evidence of previous surgery on the contralateral ear, or with histopathological evidence of surgery on the more damaged ear (in the absence of detailed and reliable records regarding the surgery and the type and extension of the pathology) were excluded from the study.

The COM diagnosis was established by the presence of inflammatory irreversible changes to the middle ear and/or mastoid process, such as cholesteatoma, cholesterol granuloma, granulation tissue, tympanic membrane perforation, bone changes and tympanosclerosis. Data regarding sex, age at death, laterality of the more damaged ear and cause of death were collected for the eligible cases.

The contralateral ear (CLE) was defined as the normal or less affected ear. The histopathological changes observed in middle ear cleft in the HTB were classified by increasing severity, with effusion being the mildest form, followed by moderate and severe retractions and tympanic membrane perforations, the presence of granulation tissue, and cholesteatoma. In cases of bilateral disease, the more damaged ear was defined as the one a) that had been previously operated; b) with more severe histopathological alterations; c) with more extensive pathology.

Middle ear cleft were examined under light microscopy (10-40x amplification) and then described.

1. Cholesteatoma

Cholesteatomas were first defined as either congenital (present behind an intact tympanic membrane) or acquired, associated with tympanic membrane perforations or retractions. Depending on their site of origin, they were classified as posterior epitympanic if they originated in the *pars flaccida*, posterior mesotympanic if they originated in the postero-superior quadrant of *pars tensa*, and undetermined if it was not possible to define

the origin. The cholesteatomas were also classified according to a semi-quantitative scale that evaluated their extension into the epitympanic, mesotympanic, hypotympanic and mastoid regions.

2. Granulation tissue

Granulation tissue was classified as a) focal, if it was restricted to a determined anatomical region of the middle ear or mastoid process, or b) generalized, if it was observed in several regions of the HTB¹⁸. As with cholesteatoma, it was classified using a semi-quantitative scale depending on its extension.

3. Other changes

Cholesterol granuloma and tympanosclerosis were classified according to their location within the auditory canal.

4. Tympanic membrane changes

All changes affecting the tympanic membrane were described and classified first according to their location, either as *pars tensa*, *pars flaccida*, or both. *Pars tensa* changes were further classified according to the affected quadrant: antero-superior, postero-superior, antero-inferior or postero-inferior.

4.1 Perforations

Alterations to the integrity of the tympanic membrane were classified according to their location as well as to the presence of visible tympanic remnants in central perforations, or the absence of these for marginal perforations.

4.2 Retractions

Tympanic membrane retractions were evaluated according to location, type and severity, according to previously described criteria¹⁹. Regarding type, retractions were classified as simple if the diameter of the retraction's external opening was greater than the

internal portion of the retraction, and as saccular if the diameter of the external opening was smaller than the internal portion. Regarding severity, the *pars flaccida* were classified as a) mild: minimal medial displacement of the tympanic membrane; b) moderate: medial dislocation of the tympanic membrane with adherence to the malleus; c) severe: medial dislocation with adherence and bony erosion. The *pars tensa* were classified by severity depending on the degree of medial dislocation of the tympanic membrane, based on dividing the middle ear into three sections: external, middle and inner. Mild retractions extended to the external third of the middle ear, moderate retractions extended into the middle third of the middle ear, and severe retractions extended into the inner third of the middle ear or abutted the promontory and/or the medial wall.

5. Clinical repercussions

In an attempt to correlate histopathologic changes in HTB with possible clinical repercussions, the HTB studied were classified as a) normal, if there were no histopathologic changes visible on light microscopy; b) slight changes, and c) significant changes.

Slight or clinically insignificant changes were considered to be: tympanosclerosis restricted to the tympanic membrane; mild, simple retractions of *pars flaccida*, *pars tensa* or both; effusion in the middle ear or mastoid process; and focal granulation tissue in peripheral areas. On the other hand, changes considered to be clinically significant included: cholesteatoma (of any extent), cholesterol granuloma, tympanic membrane perforation, saccular and moderate to severe tympanic membrane retractions, tympanosclerosis involving the middle ear and the ossicular chain, generalized granulation tissue in the middle ear cleft, and focal granulation tissue affecting areas essential to middle

ear ventilation (tympanic isthmus, *additus* or the meatus of the auditory tube) and/or areas that interface with the inner ear (round or oval window niches).

6. Statistical analysis

Data was entered, stored and analyzed using *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS)[®], version 10 for Windows[®]. To compare the qualitative variables, the chi-squared test was used. Spearman's non-parametric test was used for correlations. P-values less than or equal to 0.05 were considered significant.

RESULTS

Of the ninety-seven pairs of HTB that met the inclusion criteria for the study, 12 pairs were excluded. Of the 85 pairs effectively studied, 48 (57.1%) were from male donors. The average age at death was 55.3 years (SD 24.18; 4-94). The group was very heterogeneous in terms of cause of death, with the most prevalent causes being neoplasm (29.41%), heart disease (4.71%), meningitis (4.71%), complications following organ transplant (4.71%), pulmonary embolism (3.53%), encephalopathy (3.53%), systemic lupus erythematosus (2.35%), and diverticulitis (2.35%). Donors considered to be immune compromised (22.4%) included those with AIDS or leukemia, transplant recipients, and those submitted to chemotherapy.

Of the total sample, 85.9% had no prior history or histopathological evidence of previous surgery on the more damaged ear. Three (3.53%) had undergone tympanotomy with grommet placement, one (1.18%) had undergone tympanoplasty, and eight (9.41%) had undergone tympanomastoidectomy or radical mastoidectomy.

CHANGES IN THE MORE DAMAGED EAR

The left ear was the more damaged in 44 of the HTB pairs (51.8%). Cholesteatoma was observed in 19 (22.4%) of the more damaged ears, with the rest demonstrating chronic otitis media without cholesteatomous (NCCOM).

Chronic otitis media with cholesteatoma

Of the cholesteatomas, two were congenital (10.53%) and eight acquired (42.11%), with six being primary and two secondary. The rest were undetermined (47.36%). Regarding their sites, six were posterior mesotympanic (31.58%), two posterior epitympanic (10.53%) and the rest undetermined (57.89%). As for extension, one of the cholesteatomas (5.23%) was intratympanic, three (15.79%) were restricted to one region, six (31.58%) involved two regions and three (15.79%) affected three or more regions.

Of the HTB donors with cholesteatomous otitis media, six (31.58%) had undergone tympanomastoidectomy or mastoidectomy, however it was not possible to determine the type, origin or extent of the cholesteatoma in these cases.

Chronic otitis media without cholesteatoma

Granulation tissue was observed in all but one HTB sample with a diagnosis of NCCOM. In 51 (77.27%) it was diffuse and in 15 (22.73%) it was localized. Tympanic membrane perforation was noted in eight cases (12.12%). Five (62.5%) of these perforations were marginal. All were located in the *pars tensa*; five (62.5%) in the posterior quadrants and three (37.5%) in the anterior quadrants. Cholesterol granulomas were found in eight (16.67%) HTB. In seven samples (63.64%) these were restricted to one region of the temporal bone, in three samples (27.27%) to two regions and in one sample (9.09%) to three or more regions. Retracted tympanic membranes were observed in 31 HTB (46.97%) with diagnosis of NCCOM. In 14 (45.16%) these were located in the *pars tensa*, in seven (22.58%) in the *pars flaccida* and in ten (32.26%) in both. When the *pars tensa* was

affected, the retraction was located in all quadrants in seven cases (29.17%), in the postero-superior quadrant in eight cases (33.33%), in the antero-superior quadrant in three cases (12.5%), in the superior quadrants in two cases (33.33%) and in the inferior quadrants in two cases (8.33%).

Three saccular retractions involved the *pars flaccida* (17.65%) and two the *pars tensa* (8.33%). Effusion was observed in 49 (74.24%) of the HTB, with 26 (50.06%) seromucoid, eight (16.33%) mucopurulent and 15 (31.61%) purulent. Tympanosclerosis was observed in 14 (21.21%) of the more damaged ears with NCCOM, limited to the tympanic membrane in 13 of these (92.86%) and affecting the middle ear in only one case.

CONTRALATERAL EAR CHANGES

The prevalence of completely normal CLE was 8.2%. The more common changes observed were granulation tissue, effusion and tympanic membrane retraction, as shown in Table 1.

Of the cholesteatomas found in CLE, two were congenital (28.57%), three primary (42.86%) and the rest undefined. The sites were identified as posterior mesotympanic in three patients (42.86%) and undefined in the rest of the samples. Of the 19 donors that had cholesteatoma in the more damaged ear, seven (36.84%) also presented this pathology in the CLE. As to extension, two (28.58%) were intratympanic, four (57.14%) affected one region and one (14.29%) involved three or more regions.

Granulation tissue was diffuse in 39 samples (45.9%) and focal in 30 (35.3%). When focal, the granulation tissue was found in the sites listed in Table 2.

Tympanic membrane retractions in the CLE were more prevalent in the *pars tensa* (43.33%), with nine ears presenting retraction in the *pars flaccida* (30%) and in both regions for eight cases (26.67%). Saccular retractions were observed in three (10%) each of

the *pars flaccida* and *pars tensa*. Twelve of the retractions in the *pars flaccida* (70.59%) were moderate to severe, as were 11 (52.39%) or the retractions in the *pars tensa*.

Of the tympanic membrane perforations observed in the CLE, two (66.67%) were central. All were located in the posterior quadrants of the *pars tensa*. Of the eight HTB donors presenting perforation in the more damaged ear, two also showed this change in the CLE, showing a bilateral prevalence of 25%.

Tympanosclerosis was observed in 15 CLE (19.23%), although only one case (6.67%) affected the middle ear.

Cholesterol granuloma was observed in only one CLE (1.18%). Given that 11 of the more damaged ears presented this pathology, only 9.1% of the cases were considered bilateral.

Effusion in the middle ear cleft was seromucoid in 22 (49.9%) CLE, mucopurulent in 15 (30.61%), and purulent in 12 (24.49%). It was located in the mesotympanic, epitympanic, hypotympanic and mastoid regions in 15 cases (30.61%), the epitympanic and mastoid regions in 16.33%, the mesotympanic, hypotympanic and mastoid regions in 14.28%, restricted to the mastoid in 14.28%, restricted to the meso and hypotympanic regions in 6.12%, and limited to the epitympanus in 4% or cases.

After classifying the CLE changes as slight or significant, as previously described, 77.6% were considered to be significant.

CLE alterations were found in 93.8% of male HTB donors and 88.9% of the female donors, however this difference was not statistically important ($P=0.455$). This was also the case when comparing the prevalence of significant CLE changes between sexes: 77.8% male and 77.1% female ($P=0.99$). There was also no statistically significant difference found between the prevalence of all changes and significant CLE changes between HTB of

children and adults (100% and 90.7%; $P=0.592$, and 100% and 74.7%, $P=0.108$). Immune deficiency was also not associated with a significant difference in CLE changes (94.7% in immune deficient cases compared with 90.2%, $P=0.99$). The presence of cholesteatoma in the more damaged ear was not associated with higher prevalence of CLE changes (88.2% and 92.6%, respectively; $P=0.65$). There was also no difference in the prevalence of significant CLE changes when comparing HTB donors with CCOM and NCCOM (73.7% vs. 78.8%, $P=0.755$).

There was a direct and moderately strong correlation between the extent of granulation tissue in the more damaged ear and the CLE ($r_s= 0.345$, $P=0.004$). A strong correlation was observed between the extent of cholesteatoma in the more damaged ear and in the CLE ($r_s= 0.617$, $P<0.001$).

DISCUSSION

Histopathologic studies have been carried out during the past several years with the goal of achieving a better understanding of COM. These studies have yielded a number of concepts, amongst which is the very definition of chronic otitis media without cholesteatoma. This definition has evolved from being merely clinical, emphasizing the presence of tympanic membrane perforation associated with otorrhea, to a broader definition that encompasses the range of irreversible changes that can affect the auditory canal, of which membrane perforation is only one²⁰.

In this study, we observed a high prevalence, 91.8%, of CLE changes in HTB donors, with 77.6% of these changes considered to be significant. Previous clinical studies¹⁶ conducted group have demonstrated a prevalence of 77.8% of CLE changes, with 46.3% of these significant (excluding slight retractions, effusion, tympanosclerosis and neotympanum. Vartianein *et al*¹⁶ reported CLE changes in 63% of participants in a clinical

study, with *pars tensa* atrophy and tympanosclerosis by our the most frequent changes observed. In contrast with these clinical studies, however, we did not find a higher prevalence of CLE changes (significant or not) in the CLE of donors with cholesteatoma in the more damaged ears. As histopathological studies are more detailed and capable of evaluating regions not visible during conventional otoscopy, or even via otoendoscopy or otomicroscopy, it is not surprising that that we should find a higher prevalence of CLE changes in a histopathologic study than during a clinical study.

Granulation tissue was the most frequent change observed, being almost universal in the cases of NCCOM in the more damaged ears and present in 81.18% of the CLE. Previously published otopathologic studies have also demonstrated a high prevalence of granulation tissue in COM¹⁹. Many of the contralateral HTB studied presented focal granulation tissue in the auditory canal, usually associated with effusion. The presence of granulation tissue in the auditory canal, usually associated with effusion. The presence of granulation tissue is one of the diagnostic criteria for COM, as well as being an important cause of morbidity due to the significant inflammatory changes and erosive potential it entails^{19, 21}. Nonetheless, the presence of focal granulation tissue in the auditory canal may not determine important clinical manifestations. We opted to consider as a significant change, therefore, granulation tissue located in the niches of the oval or round windows, in other words, intimately related with the inner ear, which can result in clinical manifestations or potential sequelae such as labyrinthitis and sensorineural hearing loss, as demonstrated in previous studies by our research group²². By the same token, we considered as a significant change all focal granulation tissue located in the epitympanic region or in the meatus of the auditory tube, locations that are critical for adequate ventilation of the middle ear and thus potential determinants of clinically relevant changes when occluded.

In our series, for both the more damaged ear and the CLE, the prevalence of tympanic membrane perforation was low (12.12% and 4.45%, respectively) when examining the cases with NCCOM in the more damaged ear. It can therefore be stated that the concept of silent chronic otitis media applies to these two groups. This term was introduced in 1980 by Paparella *et al* to characterize chronic pathologic conditions in the auditory canal that remain clinically undetectable or undetected behind an intact tympanic membrane²³⁻²⁵. Costa *et al.*, studying 144 HTB with COM observed tympanic membrane perforation in 19% of the cases²¹. The importance of this study, however, is that it demonstrated that the histopathological changes found in the ears with perforated tympanic membranes were very similar to those found in ears with intact membranes, especially considering granulation tissue, ossicular changes and cholesterol granulomas.

Our data demonstrate a moderately strong correlation between the extent of granulation tissue in the more damaged ear and the CLE. A strong correlation was also observed between the extent of cholesteatoma between the two ears. These data suggest that the greater the extent of the pathology in the affected ear, the greater it will be in the CLE. These results therefore support the continuum hypothesis that, after initial injury, a cascade of events is set in motion in which the more simple forms of otitis media can progress to chronification, in the absence of arresting factors.

As many studies have demonstrated a high prevalence of bilateralism in otitis media with effusion, the dynamic and continuous process that can lead to irreversible changes in the auditory canal can occur simultaneously in both ears, although in differing degrees of severity according to factors intrinsic to the individual. In our study, we observed that the CLE were more similar to those diagnosed with COM than to the normal ears of the control group. As such, if the more damaged ear is already in the final stages of the continuum, the

CLE, also inserted in this dynamic process of change, is already at a point closer to chronification than to normality. This situation represents what Costa *et al*, call the “cristal boll effect”^{15, 26}.

We believe that the value of CLE findings in patients with COM resides in two fundamental aspects: 1) the contribution to understanding the pathogenesis of otitis media, and 2) implications for treatment, follow-up and counseling for COM patients. The precise and critical evaluation of both ears plays a fundamental role in the prognostic evaluation of the patient, as the ear with established COM can serve as a guide for the probable evolution in the CLE. As a result, the CLE should always be examined in detail and followed in patients with COM, with or without cholesteatoma, with the goal of early diagnosis of alterations and, if necessary, therapeutic action at the most opportune moment.

CONCLUSIONS

In this histopathological study carried out in HTB with COM, we observed a high prevalence of changes in the CLE. If we consider only significant alterations, this number drops from 91.8% to 77.6%. The most frequently observed changes were: granulation tissue, effusion, tympanic membrane retraction and tympanosclerosis. The presence of cholesteatoma in the more damaged ear was not associated with a greater prevalence of CLE changes. There was, however, a direct correlation between the extent of both granulation tissue and cholesteatoma between the two ears, demonstrating that the more extensive the manifestation of these pathologies in the more damaged ear, the greater they will be in the CLE.

REFERENCES

1. Bluestone, CD. Epidemiology and pathogenesis of chronic suppurative otitis media: implications for prevention and treatment. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol*, 1998; 420: 207-223.
2. Godinho, RN, Gonçalves TML, Nunes FB *et al.* Prevalence and impact of chronic otitis media in school age children in Brazil. First epidemiologic study concerning chronic otitis media in Latin America. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol*, 2001; 61: 223-232.
3. Noordzij JP, Dodson E, Ruth RA, Arts HÁ, Lambert P. Chronic otitis media and sensorineural hearing loss: is there a clinically significant relation? *Am J Otol* 1995; 4: 420-423.
4. Papp Z, Rezes S, Jòkay I, Sziklai I. Sensorineural hearing loss in chronic otitis media. *Otol Neurotol* 2003; 24: 141-144.
5. Cureoglu S, Schchern P, Paparella M, Lindgren R. Cochlear changes in chronic otitis media. *Laryngoscope* 2004; 114: 622- 626.
6. Panda NK, Sredharan S, Mann SBS, Scharma SC. Prognostic factors in complicated and uncomplicated chronic otitis media. *Am J Otolaryngol* 1996, 17: 391-396.
7. Olszewska E, Wagner M, Bernal-Sprekelsen M *et al.* Etiopathogenesis of cholesteatoma. *Eur Arch OtoRhino Laryngology* 2004; 261(1): 6-24.
8. Costa SS, de Souza LCA, Piza MRT The flexible endaural tympanoplasty. *Otolaryngol Clin North Am* 1999; 32(3): 413-441.
9. Vambutas A and Paparella MM. Tympanoplasty. *Otolaryngol Clin North Am* 1999; 32(3): 505-511.
10. Cruz OLM, Kasse CA and Leonhart FD. Efficacy of surgical treatment of chronic otitis media. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 128: 263-266.
11. Paparella MM, Schachern PA, Yoon TH *et al.* Otopathologic correlates of the continuum of otitis media. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1990; 99:17-22.
12. Castagno LA, Lavinsky L. Otitis media in children: seasonal changes and socioeconomic level. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2002; 62: 129-34.

13. Rosenfeld RM, Culpepper L, Doyle KJ *et al.* Clinical practice guideline: otitis media with effusion. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2004; 130: S95.
14. Oku E, Yildirim I, Kilic AK, Guzelsoy S. Prevalence of otitis media with effusion among primary school children in Kahramanmaras, in Turkey. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2004; 68: 557-62.
15. Costa SS, Rosito LPS, Smith MM, Oliveira MM, Dornelles C. *Otolaryngology Head and Neck Surgery*, 2005; 133 (2): 76-7.
16. Vartiainen E, Kansanen M and Vartiainen J. The contralateral ear in patients with chronic otitis media. *Am J Otol* 1996; 17: 190-192.
17. Schuknecht HF: *Pathology of the ear.* Cambridge, Mass, Harvard University Press, 1974.
18. Meyerhoff WL, Kim CS and Paparella MM. Pathology of chronic otitis media. *Ann Otol* 1978; 87: 749-759.
19. Yoon TH, Schachern PA, Paparella MM and Aeppli DM. Pathology and pathogenesis of tympanic membrane retraction. *Am J Otolaryngol* 1990; 11: 10-17.
20. Paparella MM, Kim CS, Goycoolea MV, Giebink S. Pathogenesis of otitis media. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 1977; 86 (4): 481-92.
21. Costa SS, Paparella MM, Schachern PA *et al.* Temporal bone histopathology in chronically infected ears with intact and perforated tympanic membranes. *Laryngoscope* 1992; 102: 1229-1236.
22. Costa SS, Rosito LPS, Smith MM, Dornelles C, Hemb L, Matter RR. Sensorineural Hearing Loss in Patients with Chronic Otitis Media *Otolaryngology Head and Neck Surgery*, 2005; 133 (2): 76-7.
23. Paparella MM, Schachern PA, Cureoglu S. Chronic silent otitis media. *ORL* 2002; 64: 65-72.
24. Paparella MM, Meyerhoff WL, Goycoolea MV. Silent otitis media. *Laryngoscope* 1980; 90: 1089-1098.

25. Paparella MM, Goycoolea M, Bassiouni M, Koutroupas S. Silent otitis media: clinical applications. *Laryngoscope* 1986; 96: 978-985.
26. Scheibe B, Smith M, Schmidt L *et al.* Estudo da orelha contralateral na otite média crônica: “Efeito *Orloff*®”. *Rev. Bras. Otorrinolaringol.* 2002; 68(2): 245-259.

Table 1: Prevalence of contra lateral ear (CLE) alterations in human temporal bones with chronic otitis media

<i>Alterations</i>	<i>CLE Prevalence</i>
Granulation tissue	69 (81,18%)
Effusion	49 (57,65%)
Tympanic membrane retractions	30 (35,29%)
Tympanosclerosis	15 (17,65%)
Cholesteatoma	7 (8,24%)
Tympanic membrane perforations	3 (3,53%)
Cholesterol granuloma	1 (1,18%)

Table 2: Focal granulation tissue localization in the contra lateral ear

<i>Focal granulation tissue localization</i>	<i>Prevalence (n)</i>
Atic/Additus	1 (3,33%)
Oval window niche	3 (10,00%)
Facial recess	6 (20,00%)
Oval window niche and facial recess	5 (16,67%)
Oval window niche and mastoid	11 (36,67%)
Atic and mastoid	2 (6,67%)
Others	2 (6,67%)