

ARTIGO DE REVISÃO

OTITE MÉDIA AGUDA RECORRENTE EM IDADE PEDIÁTRICA RECURRENT ACUTE OTITIS MEDIA IN CHILDREN

Sandra Alves *, Berta Rodrigues *, Pedro Oliveira **, Artur Condé ***, Agostinho Silva ****

RESUMO:

A Otite Média Aguda recorrente constitui uma patologia frequente na prática diária em ORL, representando uma importante percentagem das consultas em idade pediátrica.

Face aos constantes avanços do conhecimento, desde a fisiopatogenia à prevenção, é realizada uma revisão global do tema, com particular incidência na vertente médica.

PALAVRAS-CHAVE: Otite média aguda, recorrência, ORL, pediatria.

SUMMARY:

Recurrent Acute Otitis Media is frequent on Otolaryngology daily practice, representing an important amount of office visits during childhood.

Given the constant advances on knowledge, from pathophysiology to prevention, the authors perform a global revision, with particular focus on the medical point of view.

KEY WORDS: Acute otitis media, recurrence, ENT, pediatrics.

Sandra Alves

Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia - Serviço de Otorrinolaringologia

Rua Conceição Fernandes

4434-502 Vila Nova de Gaia

Telef.: 22 7865100 Extensão 1280 ou 1433

E-mail: sandraalves@mail.pt

INTRODUÇÃO

A Otite Média Aguda (OMA) constitui uma patologia de grande interesse e actualidade, sendo alvo de frequentes debates e controvérsias.

Na idade pediátrica estima-se que constitua a segunda causa mais comum de recorrência ao Serviço de Urgência nos países desenvolvidos, logo após o resfriado comum, sendo responsável por um terço de todas as prescrições em ambulatório⁸. A sua recorrência pode acarretar graves e variadas consequências, quer para a criança, quer para a família que a rodeia, nomeadamente atraso de desenvolvimento, absentismo escolar e laboral e ansiedade parental.

Trata-se, assim, de um verdadeiro problema de saúde pública¹⁵.

O termo OMA recorrente (OMAr) é habitualmente utilizado na presença de três ou mais episódios de OMA nos últimos 6 meses ou de quatro ou mais episódios no último ano (classificação de Klein).

Outros critérios possíveis são os de Howie (mais de seis episódios antes dos seis anos de idade) e os de Marchart (mais de três OMA's nos primeiros dezoito meses).

Por outro lado, uma OMA persistente é aquela em que os sinais e sintomas persistem após o completar da antibioterapia com agente terapêutico adequado²⁰.

* Interno Complementar de O.R.L. do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia
** Assistente Eventual de O.R.L. do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia
*** Chefe de Serviço de O.R.L. do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia
**** Director de Serviço de O.R.L. do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia

EPIDEMIOLOGIA

A OMA recorrente (OMAr), cuja prevalência tem vindo a aumentar um pouco por todo o mundo, constitui um grave problema, sobretudo nas crianças mais jovens. Estima-se nos EUA que cerca de 75% das crianças sofram pelo menos um episódio de OMA nos primeiros cinco anos de vida e, destas, até 10% se encontrem em risco de recorrência²⁰. Em média, as crianças com menos de dois anos de idade encontram-se sob cobertura antibiótica por OMA's cerca de 40 dias por ano.

Os Factores Determinantes e Predisponentes para o desenvolvimento de OMA são classicamente divididos em intrínsecos e extrínsecos.

De entre os factores relacionados com o hospedeiro consideram-se a idade, sobretudo os dois primeiros anos de vida, sexo masculino, raça caucasiana, história familiar de OMAr e a presença de malformações cranio-faciais, como fenda palatina ou trissomia XXI.

O papel da alergia é extremamente controverso. Outros factores, como o baixo peso ao nascimento ou a prematuridade, não parecem desempenhar um papel importante. Os factores extrínsecos, teoricamente passíveis de algum tipo de intervenção, são múltiplos. O aleitamento materno é fundamental pela sua contribuição na diminuição do risco de infecções nos latentes, dada a presença de importantes substâncias protectoras, como imunoglobulinas ou adesinas²⁰.

A exposição passiva ao fumo de tabaco, *in utero* ou após o nascimento, associa-se também a um risco acrescido de OMAr devido a efeitos deletérios directos, quer sobre a mucosa das vias respiratórias superiores e do ouvido médio, quer sobre o próprio sistema imune da criança. A frequência de infantários e de centros de dia é considerada um dos factores predisponentes mais importantes²⁰, sobretudo se houver permanência na instituição superior a trinta horas semanais, se existir convivência com cinco ou mais crianças ou com pelo menos duas com idade inferior a dois anos.

Um baixo nível socio-económico constitui também um determinante relevante. Compreende-se assim que, de uma forma geral, a melhoria global das condições de vida das populações e o controlo de alguns factores de risco modificáveis desempenhem um papel primordial na

diminuição dos episódios de OMA nas crianças.

PATOGENIA

A etiopatogenia das OMA's e das OMAr em particular é, hoje em dia, encarada como multifactorial. Uma das condições mais frequentemente envolvidas é a perturbação das normais funções tubares de ventilação, protecção e drenagem, consideradas fundamentais desde os estudos de *Politzer*. A disfunção tubar poderá consistir em obstrução (mecânica ou funcional), patência anormal ou ambas.

A **obstrução funcional** é mais importante em crianças pequenas dada a anatomia desfavorável da trompa, situação agravada em caso de malformações cranio-faciais, como fendas palatinas ou trissomia XXI.

Quanto à **obstrução mecânica**, esta poderá ser intrínseca, resultando de alterações inflamatórias epiteliais na sequência de infecções ou de agudizações alérgicas, ou extrínseca, provocada essencialmente por hipertrofia das vegetações adenóides.

Por outro lado, a **patência anormal**, caracterizada por persistência da abertura tubar em repouso, pode dever-se a alterações geométricas da mesma, a diminuição da pressão extramural ou a factores murais ou intra-luminais.

O papel dos factores imunes é também de importância fulcral.

A maior parte dos episódios de OMA são provocados por bactérias com cápsulas polisacarídeas, o que condiciona necessidade de anticorpos anti-capsulares e de complemento.

De facto, o pico de incidência das OMA dá-se por volta dos seis aos dezoito meses, coincidindo com a fase em que ocorre o desaparecimento de anticorpos maternos e em que a sua produção por parte da criança ainda não é satisfatória. Alguns autores defendem que os latentes com OMAr diferem dos demais pela sua incapacidade relativa de produzir uma resposta adequada a *Pneumococos* através de IgG2 e/ou de IgA. Além disso, estudos recentes associaram um aumento da relação entre os linfócitos T *helper2/helper1* a nível de tecido linfóide nasofaríngeo, o que parece estar relacionado com uma hiperreactividade e um estado inflamatório crónico³. Outros estudos apontam

ainda para a possibilidade de existência de polimorfismos constitucionais nos genes das citoquinas, levando a alterações na sua produção¹³.

Por outro lado, a própria persistência das bactérias na nasofaringe e ouvido médio pode conduzir a uma imunossupressão celular, facilitando a inflamação crónica do tracto respiratório superior. A colonização crónica das vegetações adenóides, presente em mais de 30% das crianças com idade inferior a quatro anos, facilita também a ocorrência de OMA's.

De facto, actualmente, considera-se que o papel das vegetações adenóides na ocorrência de OMAr é mais importante como reservatório de bactérias do que propriamente como causador de obstrução e disfunção tubar.

No que diz respeito à atopia, a sua importância não se encontra bem estabelecida.

São, por um lado, factores a favor do seu papel nas OMAr a frequente concomitância entre doença respiratória alérgica e OMA, a história familiar de alergias, a existência de eosinofilia sérica/nasal e a presença de IgE e de mastócitos no ouvido médio. Por outro lado, constituem argumentos a seu desfavor o facto de a prevalência de OMAr em crianças atópicas ser inferior a 33%, o padrão sazonal distinto, a ausência de eosinófilos no ouvido médio e a ineficácia dos anti-histamínicos.

Constituem uma situação particular as alergias alimentares, incluindo a intolerância ao leite de vaca, ovo e/ou trigo, em que os alimentos se comportam como antígenos geradores de uma resposta imune local ao nível do ouvido médio. A sua importância na patogenia das OMAr tem vindo a ser reforçada, embora apenas em casos raros as suas manifestações se limitem à esfera ORL¹⁴.

MICROBIOLOGIA

A OMA é classicamente considerada uma doença bacteriana. Os agentes mais importantes permanecem os mesmos desde há décadas, sendo isolados em 66 a 75% das culturas.

Embora com variações geográficas, os mais comuns são o *S. pneumoniae*, o *Haemophilus influenzae* e a *Moraxella Catarrhalis*, numa relação habitual de 3:2:1. Menos importantes são o *S. aureus*, o *Streptococcus pyogenes* e, nos

recém-nascidos, as bactérias Gram-negativas e a *Pseudomonas aeruginosa*. No caso particular das OMAr as bactérias patogénicas são semelhantes, embora o risco de resistências seja superior²¹.

O desenvolvimento de resistências bacterianas reveste-se de grande interesse na problemática das OMAr. A resistência dos Pneumococos à Penicilina, mediada por *Penicilin binding proteins* (PBP's), varia entre 20 e 80%, sendo mais comum em crianças com menos de dois anos que frequentam infantários e que receberam múltiplos tratamentos com antibioterapia.

No entanto, muitas estirpes são apenas parcialmente resistentes, sendo por isso erradicáveis com altas doses de amoxicilina. Por outro lado, cerca de 30 a 50% dos *Haemophilus* e 100% das *Moraxellas* são produtores de β -lactamases²¹. Os vírus, incluindo VSR, *Rhinovirus*, *Influenzae*, *Parainfluenzae* e *Adenovirus*, representam também um papel fulcral na patogénese das OMA's¹².

De facto, pelo menos 30 a 40% dos casos de OMA estão associados a infecção respiratória alta vírica prévia. Além disso, estes agentes são detectados em 10 a 20% dos exsudados das OMA, de forma isolada, ou, mais frequentemente, associados a bactérias.

Provocam um aumento secretório e alterações histológicas do epitélio tubar, com consequente obstrução tubar, comprometimento dos mecanismos de *clearance* e alteração inflamatória da mucosa da caixa. Facilitam ainda a adesividade bacteriana e inibem a actividade fagocítica dos polimorfonucleares.

Assim, é provável que, para além de efeito citopático directo, os vírus favoreçam a inflamação, aumentando a susceptibilidade aos agentes bacterianos.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de OMA, e de OMAr em particular, é essencialmente clínico, sendo fundamental a colheita cuidadosa da história clínica, incluindo antecedentes pessoais e familiares, e a realização de um exame físico completo.

Este, para além da otoscopia, deverá procurar factores anatómicos predisponentes, como hipertrofia adenoideia, rinite alérgica, fenda palatina ou outras anomalias cranio-faciais, bem

como a presença de infecção/inflamação de outras regiões das vias aero-digestivas superiores.

No que diz respeito aos meios auxiliares de diagnóstico, são de referir em primeiro lugar os métodos culturais. O estudo microbiológico não é habitualmente necessário, na medida em que o tratamento habitualmente se baseia, de forma empírica, nos agentes bacterianos causadores mais comuns. No entanto, como possibilita a realização de antibioterapia específica e dirigida, a timpanocentese está indicada em casos de recém-nascidos prematuros, de imunodeficientes ou de ausência de resposta a tratamento anti-biótico adequado ao fim de 72 horas²⁰.

Os testes alergológicos, incluindo doseamento de eosinófilos plasmáticos, IgE total, IgE's específicas e RAST, constituem exames cuja requisição sistemática suscita polémica.

Por um lado, o sistema imune das crianças mais pequenas ainda se encontra em desenvolvimento.

Por outro, não está provado que a presença de atopia se associe de forma inequívoca a OMAr¹⁷. Assim, a posição mais consensual consiste na realização de avaliação alergológica apenas em situações de suspeita clínica.

No que diz respeito aos estudos imunes, estudos recentes demonstraram a sua importância em crianças com mais de três episódios de OMA por semestre ou mais de quatro por ano, nas sujeitas a antibioterapia durante mais de dois meses sem sucesso e naquelas com necessidade de antibioterapia endovenosa.

Além disso, na presença de outros sinais de alarme para imunodeficiência primária, como amigdalites ou infecções sinusais graves de repetição, abscessos ou infecções profundas recorrentes, ou história familiar de imunodeficiência primária, deverá ser efectuado estudo imunológico adequado¹⁶. Os testes de primeira linha consistem no hemograma com contagem diferencial de leucócitos, no doseamento das imunoglobulinas totais (A, E, M, D e G) e das sub-classes de IgG e na pesquisa de anticorpos a antígenos polissacarídeos²².

A detecção atempada de eventuais défices imunes é fundamental, na medida em que justifica algumas medidas, como a disponibilização de terapia de substituição de imunoglobulinas e a utilização de antibióticos na dosagem máxima durante pelo menos 14 dias. Além disso, pode-

rá prevenir o desenvolvimento de lesões orgânicas irreversíveis, permitir a detecção precoce de malignidades e doenças auto-imunes e possibilitar aconselhamento parental e genético⁶.

Outros meios auxiliares de diagnóstico poderão ser úteis em situações particulares.

Os estudos audiométricos e de impedanciometria são importantes em situações associadas a otite média com efusão. A fibroscopia nasal permite uma eficaz visualização das fossas nasais e da nasofaringe, tendo sobretudo interesse na suspeita de malformações ou de neoformações. A prova do suor e a avaliação da motilidade ciliar deverão ser realizadas em situações de infecções respiratórias altas de repetição associadas a co-morbilidade grave das vias aéreas inferiores. Quanto aos estudos imagiológicos, são de referir a radiografia de perfil do cavum faríngeo, quando não é possível obter colaboração da criança na avaliação de eventual hipertrofia adenoideia, e a tomografia computadorizada do ouvido, na suspeita de anomalias anatómicas ou de complicações associadas.

TERAPÊUTICA

Episódio agudo de OMA

Os antibióticos constituem o elemento fulcral da terapêutica médica das OMA's em todo o mundo, na medida em que são altamente eficazes e seguros, razoavelmente tolerados e se encontram globalmente disponíveis. A sua utilização empírica baseia-se no facto de a maior parte das OMA's serem provocadas por agentes bacterianos e de a sua utilização se associar a uma resolução mais rápida, com menor risco de complicações, e a uma erradicação bacteriana mais completa. Apesar de alguns autores não defenderem a antibioterapia em casos não complicados de OMA ou a utilizarem apenas em esquemas de curta duração, estas abordagens não estão indicadas em caso de OMAr^{8,10}.

Classicamente, os agentes mais utilizados são a amoxicilina, um β -lactâmico do grupo das aminopenicilinas, e os macrólidos, em caso de alergia às penicilinas.

No entanto, no caso de OMAr, deverão ser utilizados agentes terapêuticos de segunda linha, não susceptíveis às β -lactamases, como amoxi-

cilina em altas doses (90mg/Kg/dia), associação de amoxicilina e ácido clavulânico ou cefalosporinas de segunda e terceira geração²⁰.

Em lactentes com menos de seis semanas está indicado o internamento e a realização de rastreio séptico, sendo a antibioterapia mais adequada a associação de amoxicilina com gentamicina ou cefotaxima. Quanto à terapêutica médica adjuvante, é fundamental a utilização de analgésicos e de anti-piréticos, de forma a controlar os sintomas. Os descongestionantes nasais tópicos em períodos curtos poderão ter interesse na melhoria da permeabilidade nasal.

Os anti-histamínicos, associados ou não a descongestionantes sistémicos, não alteram o curso da doença. As gotas otológicas antibióticas e anti-inflamatórias apenas deverão ser utilizadas em caso de otorreia com mais de 72 horas de evolução, data a partir da qual a população microbiana se torna distinta da causadora da OMA, incluindo *S. aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*. O seguimento destas crianças é fundamental, avaliando o sucesso da terapêutica, a presença de complicações e a eventual evolução para otite média com efusão.

Prevenção

A prevenção das situações de OMAr constitui uma meta de qualquer sistema de saúde infantil. São diversas as medidas a tomar com o objectivo de reduzir o número de crises, consultas médicas e prescrições de antibioterapia, bem como de prevenir sequelas tardias, diminuir a ansiedade parental e de evitar a necessidade de intervenções cirúrgicas.

Inicialmente, deverão ser evitados ou controlados os factores de risco modificáveis. No que diz respeito à profilaxia antibiótica, são diversas as convicções existentes.

De facto, a profilaxia antibiótica no contexto de OMAr apresenta contornos únicos e distintos de outras profilaxias¹⁵, como a da febre reumática ou da tuberculose, dada a possibilidade de os episódios poderem ser causados por múltiplos agentes.

Os fármacos a utilizar devem ser eficazes contra as bactérias mais comuns, ter toxicidade limitada e permanecer eficazes durante uma utilização prolongada. O mais usado, actual-

mente, é a amoxicilina em doses baixas (20mg/Kg/dia) e em toma única diária nocturna.

Outras opções, muito menos comuns, são o sulfisoxazol e a eritromicina. Com esta modalidade terapêutica, constata-se que cerca de metade das crianças não sofrem episódios durante o tratamento e que a outra metade vê o seu número reduzido^{8,27}. No entanto, constituem problemas inerentes à profilaxia antibiótica os custos, o desenvolvimento de resistências, o mascaramento de sintomas e o aparecimento de reacções adversas. Assim, esta deverá ser apenas utilizada em situações particulares e durante períodos curtos, não ultrapassando mais de três a seis meses^{8,10}.

As crianças que mais beneficiam de profilaxia antibiótica são aquelas com idade inferior a dois anos e as que frequentam amas ou infantários, sobretudo durante os meses de Inverno⁸.

Em todas devem ser avaliadas periodicamente a "compliance" dos pais, a evolução das crises e o aparecimento de efeitos laterais.

Diversos autores defendem a profilaxia apenas nos casos de OMAr não associada a derame crónico do ouvido médio, caso contrário, avançam directamente para a cirurgia¹⁵.

Outros preferem a denominada profilaxia intermitente⁸, caracterizada pelo uso de antibioterapia no início dos sinais de infecção respiratória alta, dado que estas precedem, como vimos, a maioria das OMA's. A imunoprofilaxia constitui, de uma forma geral, um importante método preventivo, sobretudo devido à emergência progressiva de resistências bacterianas.

Apesar de activa contra 90% dos Pneumococos isolados no ouvido médio, a vacina anti-Pneumocócica polissacarídea polivalente de 23 serótipos não é eficaz na redução de OMAr em crianças com idade inferior a dois anos, dada a imaturidade da sua resposta imune a polissacarídeos capsulares²⁰. No entanto, com o desenvolvimento da vacina anti-Pneumocócica heptavalente tornou-se possível induzir uma resposta imune mediada por linfócitos T e, como tal, eficaz antes dos dois anos de vida.

Estudos realizados nos EUA e Finlândia demonstraram uma redução de cerca de 9 a 22% dos casos de OMAr e de 57% dos casos provocados pelos serótipos cobertos²⁶. A sua eficácia exige a presença de imunocompetên-

cia por parte da criança. Apesar de estudos pioneiros iniciais terem levantado a hipótese de um efeito benéfico da aplicação sequencial das duas vacinas anti-Pneumocócicas, esta possibilidade não se tem demonstrado²⁶.

No que diz respeito a outras vacinas, é de referir a vacina anti-*Haemophilus influenzae*, limitada pelo facto de ser activa apenas contra o serótipo B (a maioria das OMA são provocadas por estirpes não tipáveis)⁹.

A vacina anti-gripal poderá ter algum interesse dada a frequência de OMA's após infecções virais¹⁵. Estudos de *Clements* apontam para uma redução das OMA's da ordem dos 30%⁵.

O uso de imunoglobulinas, inespecíficas ou específicas (anti-VSR), tem sido associado a uma redução dos episódios de infecções respiratórias altas.

No entanto, dados os custos envolvidos, a sua utilização tem sido limitada aos grandes prematuros, não sendo conhecida, ainda, a sua eficácia²³.

Os imunostimulantes, que consistem em fracções ribossómicas ou em produtos resultantes da proteólise de lisados, alegadamente actuam através da activação do sistema fagocítico e da potenciação da resposta imune local e sistémica, elevando assim a imunogenicidade antigénica.

Apesar de serem escassos os estudos científicos independentes disponíveis, parecem estar associados a uma redução das infecções respiratórias víricas e bacterianas da ordem dos 16%, nomeadamente dos casos recorrentes, diminuindo de forma global as prescrições antibióticas^{1,11,20}.

O xilitol, um poliol de cinco carbonos utilizado como adoçante nas pastilhas elásticas, rebuçados e pastas dentífricas, inibe a capacidade de adesividade e crescimento local dos *Pneumococos* e *H. influenzae* na mucosa nasofaríngea quando ministrado *per os* em xarope ou pastilha¹⁰.

O seu principal efeito lateral consiste na possibilidade de diarreia osmótica.

São necessários mais estudos de forma a estabelecer melhor o mecanismo de acção, o regime posológico e os resultados²⁴.

Outros métodos com eficácia não demonstrada incluem os quiropráticos⁴ e homeopáticos⁷.

Cirurgia

O tratamento cirúrgico constitui, cada vez mais, um método fundamental no tratamento de situações de OMAr, dada a evolução das resistências bacterianas. A cirurgia mais frequentemente realizada consiste na colocação de tubos de ventilação transtimpânicos precedida de adenoidectomia. Os tubos de ventilação substituem duas das funções tubares, nomeadamente a drenagem e, sobretudo, a ventilação, permitindo a reversão da hiperplasia mucosa e do estado inflamatório crónico do ouvido médio.

Assim, são úteis em crianças com OMAr mesmo na ausência de efusão crónica do ouvido médio²⁵. Segundo a *American Academy of Otolaryngology - Head and Neck Surgery* a sua aplicação está indicada na presença de mais de três episódios de OMA em 6 meses ou de mais de quatro em doze meses consecutivos.

No entanto, a decisão não deve ser apenas baseada num número arbitrário, mas sim na ponderação de cada caso individual, tendo em conta diversos factores, como presença de derrame crónico, retracção timpânica severa, erosão ossicular ou hipoacusia neurosensorial concomitante. Outros determinantes a considerar incluem a idade, frequência de infantários, número de irmãos, morbilidade associada a cada episódio, resposta à antibioterapia e presença de anomalias cranio-faciais ou de dismorfias ciliares.

A adenoidectomia permite uma melhoria do fluxo aéreo nasal, evitando o efeito de *Toynbee* e ascensão de secreções até ao ouvido médio.

Além disso, remove tecido linfóide cronicamente colonizado, fonte importante de patogénios, promovendo a planificação de epitélio nasofaríngeo. Embora alguns autores, como *Bluestone*, defendam que a adenoidectomia poderá ser reservada como segunda linha para situações em que a colocação de tubos de ventilação não seja suficientemente eficaz¹⁸, muitos outros defendem a realização simultânea dos dois tempos cirúrgicos, reduzindo a probabilidade de re-intervenção.

De facto, os resultados da colocação de tubos de ventilação são mais importantes a curto prazo, ao passo que da adenoidectomia resulta um efeito benéfico particularmente importante a longo prazo.

COMENTÁRIOS FINAIS

As OMAR constituem uma patologia extremamente frequente na idade pediátrica, resultando de uma etiologia multifactorial.

Acarretam múltiplas consequências para as crianças afectadas, incluindo perturbações da aprendizagem, má evolução estatura-ponderal, complicações temporais ou intra-cranianas e/ou sequelas otológicas. A importância da avaliação do estado imune das crianças com infecções recorrentes das vias aéreas superiores é de realçar, na medida em que a detecção de

défices imunes permite uma abordagem adequada e atempada, evitando infecções repetidas e eventualmente graves.

O aumento das resistências bacterianas obriga, cada vez mais, a uma utilização racional dos múltiplos meios terapêuticos disponíveis.

Se, por um lado, as diversas vertentes da abordagem da problemática das OMAR envolvem controvérsias e debates, é de sublinhar que a conjugação de diversos pontos de vista é enriquecedora e nesta área, como em muitas outras da Medicina, a multidisciplinaridade é fundamental.

BIBLIOGRAFIA

- 1 BANZ K, SCHWICKER D, THOMAS AM. Economic evaluation of immunoprophylaxis in children with recurrent ear, nose and throat infections. *Pharmaco Economics*. 6 (5): 464-77. 1994
- 2 BELLANTI JA, OLIVIERI D, SERRANO E. Ribosomal immunostimulation: assessment of studies evaluating its clinical relevance in the prevention of upper and lower respiratory tract infections in children and adults. *Biodrugs*, 17 (5): 355-67. 2003
- 3 BERNSTEIN JM, BALLOW M, XIANG S, O'NEIL K. TH1/TH2 cytokine profiles in the nasopharyngeal lymphoid tissues of children with recurrent otitis media. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 107: 24-7. 1998
- 4 CHIROPRACTOR PROGRAM. Otitis media: "the miracle cure". www.chiroweb.com/arquivos/10/03/18.html. 2002
- 5 CLEMENTS DA, LANGDON L, BLAND C, WALTER E. Influenza A vaccine decreases the incidence of otitis media in 6-to 30-month-old children in day care. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 149(10): 1113-7. 1995
- 6 COONEY TR, HUISSON AP, POWELL RJ, JONES NS. Investigation for immunodeficiency in patients with recurrent ENT infections. *Clin Otolaryngol*. 26 (3): 184-8. 2001
- 7 DE LANGE DE KLERK ES, BLOMMERS J, KUIK DJ, BEZEMER PD, FEENSTRA L. Effect of homoeopathic medicines on daily burden of symptoms in children with recurrent upper respiratory tract infections. *BMJ*. 309(6965): 1329-32. 1994
- 8 DOWELL SF, MARCY SM, PHILLOPS WR, GERBER MA, SCHWARTZ B. Otitis media-principles of judicious use of antimicrobial agents. *Pediatrics*. 101 (1): Suppl 165-171. 1998
- 9 FARHAT CL, CINTRA AL, TREGNAGHI MW. Vacinas e o tracto respiratório - o que devemos saber? *J Pediatr*. 78: suppl 2 195-204. 2002
- 10 GUNGOR A, BLUESTONE CD. Antibiotic theory in otitis media. *Curr Allergy Asthma Rep*. 1(4): 364-72. 2001
- 11 GUTIÉRREZ-TARANGO MD, BERBER A. Safety and efficacy of two courses of OM-85 BV in the prevention of respiratory tract infections in children during 12 months. *Chest*. 119 (6): 1742-8
- 12 HEIKKINEN T, THINT M, CHONMAITREE T. Prevalence of various respiratory viruses in the middle ear during acute otitis media. *N Engl J Med*. 340(4): 260-4. 1999
- 13 JOKIERKKILA VP, PUHAKKA H, HURME M. Cytokine gene polymorphism in recurrent acute otitis media. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 128(1): 17-20. 2002
- 14 JUNTTI H, TIKKANEN S, KOKKONEN J, ALHO OP, NIINIMAKI A. Cow's milk allergy is associated with recurrent otitis media during childhood. *Acta Otolaryngol*. 119(8): 867-73. 1999
- 15 KEMPTHORNE J, GIEBINK GS. Pediatric approach to the diagnosis and management of otitis media. *Otolaryngol Clin North Am*. 24(4): 905-29. 1991
- 16 NEUSTROM MR. Immunologic evaluation of the child with recurrent otitis media. *Ear Nose Throat J*. 76 (8): 58. 1997
- 17 NJA F, NYSTAD W, HETLEVIK O, LODRUP CARLSEN KC, CARLSEN KH. Airway infections in infancy and the presence of allergy and asthma in school age children. *Arch Dis Child*. 88(7): 566-9. 2003
- 18 PARADISE JL, BLUESTONE CD, COLBORN DK, BERNARD BS. Adenoidectomy and adenotonsillectomy for recurrent acute otitis media. *JAMA*. 282 (10): 945-53. 1999
- 19 PELTON S. Prevention of acute and recurrent otitis media. *The Lancet*. 356: 1380. 2000
- 20 PICHICHERO ME, REINER SA, BROOK I, GOOCH WM, YAMAUCHI, T, JENKINS SG, SHER L. Controversies in the medical management of persistent and recurrent acute otitis media - recommendations of a clinical advisory committee. *Ann Otol Laryngol*. 109: 2-10. 2000
- 21 PICHICHERO ME. Evolving shifts in otitis media pathogens: relevance to a managed care organization. *Am J Manag Care*. 11(6 Suppl): S192-201. 2005
- 22 SIEGRIST CA. The child with recurrent infections: which screening for immunodeficiency? *Arch Pediatr*. 8 (2): 205-10. 2001
- 23 SIMOES EA, GROOTHUIS JR, TRISTRAM DA, ALLESSI K, LEHR MV, SIBER GR, WELLIVER RC. Respiratory syncytial virus-enriched globulin for the prevention of acute otitis media in high risk children. *J Pediatr*. 129(2): 214-9. 1996
- 24 UHARI M, KONTIOKARI T, NIEMELA M. A novel use of xylitol sugar in preventing acute otitis media. *Pediatrics*. 102 (4): 879-84. 1998
- 25 VALTONEN H, QVARNBERG Y, NUUTINEN J. Tympanostomy in young children with recurrent otitis media. A long-term follow-up study. *J Laryngol Otol*. 113(3): 207-11. 1999
- 26 VEENHOVEN R et al. Effect of conjugate pneumococcal vaccine followed by poly-saccharide pneumococcal vaccine on recurrent acute otitis media: a randomised study. *The Lancet*. 361: 2189-4. 2003
- 27 WILLIAMS RL, CHALMERS TC, STANGE KC, CHALMERS FT, BOWLIN DO. Use of antibiotics in preventing recurrent acute otitis media and in treating otitis media with effusion. *JAMA*. 270 (11): 1344-9. 1993