

Uma Criança de 15 Meses de Idade com Otite Média Recorrente

Jack Paradise

Dr. Reynolds: Sam é uma criança de 15 meses que apresenta otite média recorrente. Vive perto de Boston com sua mãe, pai e um irmão mais velho bastante saudável de 2 anos e 9 meses. Sam fica em casa com pessoas que cuidam dele enquanto os pais trabalham fora.

Nascido a termo em outubro de 2000 pelo segundo parto por cesárea eletiva da mãe, com 37 anos e saudável, 2ª gestação, sem intercorrências, Sam apresentou triagem neonatal normal no nascimento. Aos 5 meses apresentou seu primeiro episódio de otite média aguda, manifestado por perfuração espontânea e drenagem de pus da orelha esquerda. Foi tratado com amoxicilina 80 mg/Kg/dia e a membrana timpânica mostrou-se intacta na consulta seguinte.

Em maio, junho (2 vezes), agosto, setembro e novembro de 2001, Sam teve mais 6 episódios de otite média aguda sem perfuração. Seu pediatra, o Dr. T., observou que os diagnósticos eram feitos baseados em otoscopia pneumática, mostrando o pus por trás da membrana timpânica imóvel quando o paciente estava sintomático com sintomas de gripe, irritabilidade e/ou febre. Sam foi tratado com amoxicilina, azitromicina e amoxicilina-clavulanato. Os retornos das consultas apresentavam membrana timpânica normal entre cada episódio.

No começo de dezembro de 2001, o Dr. T. discutiu os méritos e riscos relativos da conduta expectante, profilaxia com antibióticos e colocação de tubos de timpanostomia com os pais de Sam. No momento da entrevista, a Sra. G., mãe de Sam, relatou que ele já tomava amoxicilina profilática 250 mg/d por 1 mês e não havia apresentado outro episódio de otite média aguda.

A história clínica prévia de Sam apresentava uma fratura em balde do rádio e ulna direitos. Havia apresentado crescimento normal e alcançado os marcos do desenvolvimento no período esperado. Sua vacinação estava em dia, inclusive a vacina conjugada contra pneumococo. A única medicação que tomava era a amoxicilina: não apresentava alergias medicamentosas. Não estava exposto à fumaça de cigarro. A história familiar incluía primos de primeiro grau do lado paterno com otite média recorrente.

O exame físico mostrou um garoto de 15 meses bastante saudável. Seu peso era de aproximadamente 10 quilos (25º percentil), altura de 80 cm (50º percentil) e circunferência craniana de 50 cm (95º percentil). Os resultados do exame otoscópico foi normal bilateralmente.

Sam não havia sido submetido à teste de audição desde o nascimento. O nível de IgG estava no limite inferior quando testado em setembro de 2001, em 288 mg/dL (normal para a idade = 300-1,500 mg/dL). O nível de IgA também estava no limite normal inferior.

Seus pais estavam frustrados com as infecções recorrentes de orelha e esperavam que o antibiótico profilático pudesse evitar futuras infecções.

A Sra. G., a mãe de Sam: sua visão

Sam não tinha tido nenhum problema de saúde até que as infecções começaram. Acho que o diagnóstico inicial foi quando ele teve uma gripe. Trouxe-o ao médico e ele estava um pouco choroso e o pediatra olhou suas orelhas e disse que ele tinha uma infecção também.

Acho que Sam em geral pega as gripes de meu filho mais velho. Quando Sam desenvolve a gripe, sabemos se ele já tem mais alguma coisa porque começa a puxar as orelhas, ou acorda no meio da noite. E ele não faz isto quando está se sentindo bem.

Meu marido e eu realmente somos contra os tubinhos - não há garantia de que eles vão funcionar e um outro ponto negativo para nós é que é necessário anestesia. Mas eu acho que houve vários casos em que funcionou bem e os pais e a criança não precisaram mais lidar com os efeitos colaterais dos antibióticos. Nossa preocupação com relação aos antibióticos é que Sam possa desenvolver algum tipo de resistência. Meu filho toma diariamente antibióticos. Até agora, funcionou bem. Não houve efeitos colaterais. Ele parece estar bem, então estamos felizes com este direcionamento.

Eu gostaria de saber mais sobre as taxas de sucesso dos tubos de ventilação, os prós e contras e os antibióticos. Por quanto tempo serão utilizados os antibióticos ou qual o tempo usual para garantir que não haja outras infecções?

Dr. T, o pediatra de Sam: sua visão

Sam é basicamente uma criança muito saudável cujo principal problema é a infecção freqüente de orelha, que começou quando ele tinha 5 ou 6 meses e continuou até recentemente. Ele teve uma infecção otológica a cada mês, o que é mais freqüente que a média.

A cada vez que apresentava as infecções, sentia muita dor, difícil de controlar, e dificuldades para dormir, causando ansiedade e incômodo em toda a família. Decidimos então usar profilaxia antibiótica porque, apesar dos inúmeros efeitos colaterais, evitaria a cirurgia que apesar de ser uma cirurgia de pequeno porte, é ainda um grande passo em termos físicos e fisiológicos e também um grande impacto emocional para os pais.

Em minha experiência, os pais tendem a ficar felizes com a colocação dos tubos de ventilação. Tenho alguns pacientes em quem os tubos funcionaram como um milagre e não houve nenhuma outra infecção depois deles. Em outras orelhas, as infecções continuaram.

Quais as informações mais atualizadas em termos de evidências de resultados do uso de tubos? Tenho conhecimento da literatura sobre uso de tubos de ventilação em casos de otite média com efusão, mas gostaria de saber quais são as novidades sobre o uso de tubos em infecção aguda recorrente.

A encruzilhada: Perguntas para o Dr. Paradise

Como definir otite média aguda ou recorrente? Como fazer o diagnóstico? Qual a epidemiologia da otite média? Quais os fatores de risco? Qual é a bacteriologia e o tratamento recomendado para otite média? Qual a conduta quando a criança apresenta otite média recorrente? Quais as indicações, benefícios, riscos e evidências disponíveis para embasar o tratamento de otite média recorrente com antibióticos profiláticos ou colocação de tubos de ventilação? Que evidências dão suporte à conduta expectante? Qual o tratamento recomendado para otite média serosa? A

nova vacina pneumocócica previne otite média recorrente? O que o senhor recomendaria para Sam?

Dr. Paradise:

A otite média é um termo geral para inflamação de orelha média. A infecção é uma das causas da inflamação mas pode não ser a única. A distinção entre inflamação e infecção é importante aqui porque a conduta racional contra otite média começa com a determinação de presença de inflamação infecciosa ou não em sua natureza. O *continuum* da patologia de orelha média apresenta 2 componentes principais: otite média aguda (OMA) e otite média com efusão (OME). A otite média com efusão persiste por semanas e meses após a OMA e consiste em inflamação não infectada acompanhada de efusão. A otite média com efusão é também chamada não supurativa, serosa ou secretora. A otite média com efusão parece ser a primeira forma mais usual de otite média em lactentes. Em um estudo prospectivo de 742 primeiros episódios de otite média recorrente durante o primeiro ano de vida, 139 episódios (18,7%) eram diagnosticados como OMA e 603 episódios (81,3%) eram OME¹. No mesmo estudo, de 228 episódios de OMA que ocorreram no primeiro ano de vida, 107 (46,9%) desenvolveram-se em lactentes que já tinham tido OME em consulta anterior¹. Portanto, imagina-se que Sam pudesse ter apresentado efusão de orelha média em uma consulta anterior a que foi detectada a OMA. A distinção entre OMA e OME com base clínica em geral é bastante direta, mas como cada uma delas pode se transformar na outra, qualquer achado físico ou esquema para distinção entre elas é de certa forma muito arbitrário².

O diagnóstico preciso e acurado de ambas formas de OM em lactentes e crianças é em geral difícil. Na OMA, os sintomas são altamente variáveis. O mais característico é a dor, em geral manifesta pelo tocar ou puxar as orelhas. Febre, irritabilidade e outros sintomas não específicos podem estar presentes ou pode não haver outros sintomas³. Em OME, os sintomas, se presentes, são em geral não aparentes e a perda auditiva condutiva associada normalmente não é detectada. No exame otoscópico, o tímpano está em geral obscurecido por cerúmen, cuja remoção pode ser árdua e levar longo tempo⁴. As alterações da membrana timpânica (MT) podem ser sutis e difíceis de visualizar⁴, e tanto o diagnóstico excessivo quanto o subdiagnóstico são comuns. Assim, em um estudo com imagens em vídeo de exames de otoscopia pneumática, a proporção média de diagnósticos corretos pelos pediatras foi de 50% (25%-73%) e de otorrinolaringologistas foi de 73% (48%-88%)⁵. Entretanto, outros estudos de precisão diagnóstica de otoscopia pneumática realizadas por pediatras clínicos apresentaram resultados mais favoráveis: um estudo encontrou sensibilidade e especificidade de 92% e 83%, respectivamente⁶. Em outro estudo, a precisão diagnóstica variou de 85% a 97%⁷. Da mesma forma, em situações clínicas pediátricas, o padrão ouro do diagnóstico de OM é a aparência da MT em otoscopia pneumática. O diagnóstico de OMA normalmente começa com a determinação de presença ou ausência de efusão de orelha média. Os sinais físicos de efusão de orelha média consistem em 2 ou 3 sinais de alterações na MT: coloração branca, amarela, âmbar (ou raramente) mais avermelhada; opacificação causada por outro fator que não tecido cicatricial, e diminuição ou ausência de mobilidade. Por outro lado, na OME, os níveis de ar-líquido ou as bolhas de ar podem ser visíveis por trás da MT^{2,4}. A ruptura da MT com otorréia purulenta, como no caso de Sam, é um sinal certo de OMA, mas a ruptura é mais exceção que regra. Algumas poucas vezes, há eritema isolado da MT, em conjunção com dor

evidente, e isto pode justificar o diagnóstico de OMA.

Para dar suporte ao diagnóstico de OMA em crianças com efusão de orelha média, a inflamação aguda deve estar presente. Em geral é manifestada pela sensação de ouvido tampado ou abaulamento da MT, mas em alguns casos há eritema intenso ou otalgia que parecem clinicamente importantes e podem preceder o desenvolvimento do abaulamento^{2,4,8}. O eritema leve ou moderado da MT não justifica o diagnóstico de OMA em uma criança com efusão de orelha média porque o eritema pode resultar de choro intenso ou de manipulação do meato acústico externo. Da mesma forma, sintomas associados não específicos, como febre, irritabilidade, anorexia, vômitos e diarreia, não justificam o diagnóstico de OMA. Em contraste com os achados de OMA, os achados de MT em OME são menos distintivos. Eritema e plenitude estão ausentes ou são leves e em geral a MT está retraída. Descoloração âmbar e opacificação podem ser sutis e difíceis de visualizar. Conforme observado anteriormente, o sinal mais significativo é o comprometimento da mobilidade da MT. Os métodos diagnósticos complementares como timpanometria⁹ (sensibilidade 65%-90%, especificidade de 48%-91%^{10,11}) e testes de reflexos acústicos¹¹ (sensibilidade de 67% e especificidade de 87%¹¹) podem ser úteis no esclarecimento dos achados otoscópicos e para validar ou invalidar o diagnóstico otoscópico. Entretanto, após análise, o árbitro final deve ser o diagnóstico otoscópico do clínico.

Epidemiologia e fatores de risco

A definição de OMA recorrente é arbitrária. O critério usado em muitos estudos é de ocorrência de 3 episódios em 6 meses ou 4 episódios em 1 ano¹². A idade tenra e a estação do ano são os mais importantes fatores de risco; o pico de incidência e a prevalência de OM ocorrem durante os 2 primeiros anos de vida, particularmente entre 6 e 12 meses de idade^{7,13,14}. Em um estudo de Pittsburgh, em que fizemos um acompanhamento de 2.253 lactentes até 2 anos de idade como parte de um estudo maior sobre desenvolvimento infantil em relação à OM nos primeiros anos de vida (estudo CD/OM), as proporções de lactentes que desenvolveram 1 ou mais episódios de OM em 6, 12 e 24 meses de vida, respectivamente, foram de 48%, 79% e 91%, e a proporção acumulada média foi de 20% no primeiro ano e 17% no segundo⁷. Em geral, quanto antes a criança tiver um episódio, maior será o grau de dificuldade subsequente de acordo com as medidas de recorrência, gravidade e persistência de efusão de orelha média^{3,15,16}. A primeira ocorrência aos 5 meses de idade, como no caso de Sam, não é incomum: no estudo CD/OM, 24% das crianças que viviam fora das cidades e 41% dos lactentes que moravam nos centros apresentaram OMA ou OME durante seus primeiros 5 meses de vida⁷. Ter episódios recorrentes de OMA durante os meses de verão, como no caso de Sam, entretanto, é mais incomum, pois a OMA é em geral uma patologia de clima frio¹⁷⁻¹⁹.

Do estudo CD/OM⁷, os principais fatores de risco para OM recorrente e persistente que não a idade tenra e a estação do ano parecem ser baixo nível sócio-econômico e exposição a grandes grupos de crianças, seja em casa ou na creche. Por exemplo, a porcentagem acumulada média de dias de efusão durante o primeiro ano de vida foi de 30% em 153 lactentes que tinham seguro de saúde público do Medicaid (equivalente ao SUS americano) e cujas mães não haviam completado o nível colegial, comparado com 16% em 380 lactentes que possuíam seguro de saúde privado e cujas mães tinham nível superior completo. Valores correspondentes foram de 31,1% em 119 lactentes que estavam em creches com 5 ou mais crianças

comparados com 14,6% em 712 lactentes que não tinham exposição regular a outras crianças ⁷. No caso de Sam, não havia os fatores de nível sócio-econômico baixo ou contato com outras crianças, apesar de ele freqüentar grupos de recreação por curtos períodos 3 dias por semana e suas gripes estarem sempre associadas aos episódios do irmão. Fatores de risco menos evidentes incluem história genética, sexo masculino, alimentação com fórmula nos primeiros meses de vida e, talvez, o grau de exposição ao tabagismo doméstico ⁷.

Que os fatores genéticos desempenham um papel está claramente indicado pelo alto grau de concordância da ocorrência de OM entre gêmeos e trigêmeos monozigóticos que entre gêmeos e trigêmeos dizigóticos. Em um estudo recente, estimativas de discordância para mais de 3 episódios de efusão de orelha média nos 2 primeiros anos de vida foram de 0,04 em gêmeos e trigêmeos monozigóticos vs. 0,37 em gêmeos e trigêmeos dizigóticos ($P=0,01$). Discordância em mais de um episódio de OMA foi de 0,04 nos casos monozigóticos contra 0,49 nos casos dizigóticos ($P=0,005$) ²⁰. Sam tem primos de primeiro grau que apresentavam OM recorrente, mas o mesmo vale para a maioria das crianças. Não sabemos se Sam recebeu aleitamento materno, mas sabemos que não há exposição à fumaça de cigarros. Finalmente, a OM é altamente prevalente em crianças com certas alterações congênitas, em especial fissura palatina ²¹ e síndrome de Down ²².

Bacteriologia

Bactérias patogênicas podem ser isoladas do exsudado de orelha média em aproximadamente 75% dos casos de OMA; nos demais casos, as culturas mostraram crescimento ou a presença de não patógenos ^{13, 23-25}. Três patógenos predominam: *Streptococcus pneumoniae* em aproximadamente 30% a 50% dos casos, *Haemophilus influenzae* não capsulado em aproximadamente 25% a 40% dos casos e *Moraxella catarrhalis* em aproximadamente 10% a 15% dos casos ^{13, 23-25}. Os vírus respiratórios (ou RNA derivado de vírus), especialmente os rinovírus e vírus respiratório sincicial (RSV) também podem ser encontrados, em geral associados com as bactérias patogênicas ²⁶⁻²⁸. Ainda não se sabe se os vírus isolados causam a OMA. Entretanto, os vírus em geral determinam o ambiente para a invasão bacteriana ²⁹ e pode haver amplificação do processo inflamatório e interferência com a resolução da infecção bacteriana ³⁰.

Em crianças com OME, as culturas do líquido ou efusão da orelha média em geral são estéreis, mas os patógenos de orelha média são recuperáveis em aproximadamente 30% dos casos ³¹⁻³⁴. Em estudos recentes usando o ensaio de cadeia de polimerase, o DNA bacteriano foi encontrado em 77% e 95% dos casos ^{33, 35} e o RNA viral em 30% dos casos ³⁴. Não se sabe se tais achados são evidências de infecção ativa ou restos fossilizados ³⁶.

Tratamento antibiótico da OMA. Tratar ou não?

O tratamento da OMA com agentes antimicrobianos é uma rotina nos Estados Unidos e em outros países há muito tempo. Entretanto, como temos visto o aumento da prevalência de infecções causadas por *S pneumoniae* resistente a múltiplas drogas, isto foi correlacionado ao uso de agentes antimicrobianos ³⁷⁻⁴¹, e como a taxa estimada geral de resolução espontânea de OMA é de 78% em 4 -7 dias ⁴², alguns autores recomendam não realizar o tratamento com antibióticos em alguns ou em todos os casos a menos que os sintomas persistam ou piorem ^{43, 44}. No entanto, a política inicial de reter o tratamento com antimicrobianos parece ser injustificada,

não só porque as infecções de orelha média desaparecem prontamente e mais consistentemente com o antibiótico que sem ele⁴⁴⁻⁴⁶, mas também porque houve um declínio marcante na ocorrência de mastoidite e outras complicações supurativas da OM nos últimos 50 anos, o que pode ser atribuído, pelo menos em parte, ao amplo tratamento da OMA com antibióticos⁴⁷. Em especial, acredito que os antibióticos não devam ser evitados em crianças com menos de 2 anos idade com OMA que parecem ter infecções graves, pois são estes os grupos em que a mastoidite ocorre com mais frequência⁴⁷, casos em que o uso de antibióticos levará a melhores resultados que o uso de placebo^{44, 45}, e em quem a OMA recorrente é mais provável de se desenvolver⁴⁸. Também acredito que os antibióticos não devam ser evitados inicialmente em crianças com OMA que apresentam histórias recentes de OMA recorrente e estão mais predispostas a desenvolver futuras recorrências¹⁵, ou em crianças que não têm acesso a um acompanhamento satisfatório. Parece-me que podemos alcançar uma grande redução no uso de antibióticos de uma forma geral, e de forma mais racional, se forem evitados em crianças com infecções virais de vias aéreas superiores e crianças com OME, em vez de crianças que apresentam OMA pura. Vale dizer que evitar o tratamento em casos mais leves de OMA em crianças mais velhas merece certa consideração se a prevalência de resistência bacteriana continuar a crescer.

Escolha de medicamentos antimicrobianos para tratamento de primeira linha

O Dr. T. tratou os episódios de OMA de Sam com amoxicilina. Atualmente, as amoxicilinas permanecem sendo o medicamento de primeira linha para OMA não complicada pois há excelentes registros de segurança, eficácia relativa e baixo custo⁴⁹. Em especial, a amoxicilina é a mais eficaz das drogas antimicrobianas orais disponíveis contra cepas de *S. pneumoniae* susceptíveis e não susceptíveis⁴⁹. O aumento da dose de 40 mg/Kg para 80 a 100 mg/Kg por dia, como Dr. T usou no tratamento de Sam, oferece eficácia contra as cepas penicilino-intermediárias e algumas penicilino-resistentes⁴⁹. Uma das limitações da amoxicilina é sua inativação contra produção de beta-lactamase de muitas cepas de *H. influenzae* não capsulado e muitas cepas de *M. catarrhalis*. Felizmente, as evidências sugerem que os episódios de OMA causados por tais patógenos têm taxas de resolução espontânea de aproximadamente 50% e 75%, respectivamente⁵⁰. Para as crianças que são definitivamente ou possivelmente alérgicas a beta-lactâmicos, uma alternativa adequada de tratamento de primeira linha é azitromicina em suspensão, com sabor agradável, administrada uma vez ao dia, e com excelente perfil de segurança⁴². Para as crianças a quem sabor e conveniência são essenciais, azitromicina ou cefdinir (discutido mais à frente como medicamento de segunda linha) podem ser adequados⁵¹. O uso de medicamentos de segunda linha no tratamento inicial também pode ser adequado, na minha opinião, para crianças que desenvolvem a OMA ao mesmo tempo em que recebem profilaxia com antimicrobianos (também apresentado a seguir), para as crianças que são imunocomprometidas, e para as crianças com sintomas graves que recentemente apresentaram episódios de OMA graves ou repetidos.

Duração do tratamento de primeira linha

O tratamento de crianças com OMA pelos usuais 10 dias pode ser desnecessariamente longo para algumas crianças, mas não longo o suficiente para outras. Os achados em grandes grupos observacionais sugerem que um curso de tratamento menor

com níveis de dosagem padrão, como 3 a 5 dias, pode não ser adequado para as crianças que apresentaram episódios de OMA no mês anterior⁵². Além disso, os estudos clínicos randomizados indicaram que o tratamento de curto prazo em geral mostrou-se insuficiente em crianças menores (especialmente aqueles com menos de 2 anos), mas pode ser adequado em crianças mais velhas^{53,54}. Minha experiência clínica é a de me ater a tais achados e sugerir ainda que o tratamento é sempre necessário por mais de 10 dias para erradicar a infecção em crianças muito pequenas ou que apresentam episódios graves ou de repetição.

Escolha de agentes antimicrobianos para tratamento de segunda linha

Os medicamentos escolhidos no tratamento de segunda linha devem ser efetivos contra as cepas produtoras de beta-lactamase de *H. influenzae* e *M. catarrhalis* assim como contra as cepas susceptíveis e não susceptíveis de *S. pneumoniae*. Um grupo de trabalho recentemente formado no Centro de Controle de Doenças e Prevenção (CDC) concluiu que, com base nas evidências disponíveis, apenas 3 medicamentos atendiam os critérios: amoxicilina-clavulanato, cefuroxima axetil e ceftriaxona intramuscular⁴⁹. Altas doses de amoxicilina-clavulanato são particularmente adequadas para tratamento de segunda linha de OMA porque a alta dose de amoxicilina é o medicamento antimicrobiano administrado oralmente que tem mais efeito contra as cepas de *S. pneumoniae*⁴⁹, além de a adição de clavulanato ampliar seu espectro de efetividade para bactérias produtoras de beta-lactamase. Infelizmente, a amoxicilina-clavulanato ainda é um medicamento caro e algumas vezes causa diarreia. A suspensão atual de cefuroxima axetil não tem bom sabor e sua aceitabilidade é baixa⁵⁵. Entretanto, a preparação líquida de cefdinir, que possui uma eficácia in vitro semelhante a de cefuroxima^{50,57} tem sabor agradável⁵⁵. O tratamento de ceftriaxona acarreta dor no local da injeção intramuscular e custo significativo, e a injeção em geral precisa ser repetida uma ou duas vezes com intervalos de 2 ou 3 dias para alcançar o grau desejado de efetividade⁵⁸. No entanto, o uso de ceftriaxona é adequado em casos graves de OMA quando o tratamento oral não é viável, após fracasso do tratamento usando antibióticos de segunda linha, ou quando os aspirados de orelha média mostram *S. pneumoniae* altamente resistente^{49,58}. Para crianças com OMA que não responderam favoravelmente ao tratamento de primeira linha, não conheço nenhum estudo confiável que tenha mostrado superioridade clínica de um antibiótico sobre o outro. Da mesma forma, a escolha das drogas é melhor guiada pelos dados in vitro, farmacocinéticos e farmacodinâmicos e, além disso, porque os padrões de resistência a bactérias variam geograficamente, de acordo com o observado em minha experiência clínica. Em crianças com infecção persistente apesar de tratamento de segunda linha aparentemente certo, os achados microbiológicos em exsudado de orelha média obtidos por timpanocentese⁵⁹ ou por miringotomia podem ajudar a direcionar a conduta. A duração do tratamento de segunda linha é melhor definida pelo resultado clínico da criança.

Avaliação das crianças com OM recorrente

Crianças com OM recorrente que não apresentam outros problemas de saúde, como o caso de Sam, não exigem exames laboratoriais (exceto, como observado, estudos microbiológicos de exsudado de orelha média no caso de infecção persistente). O nível de IgG de Sam era de 288 mg/dL aos 11 meses, o que não é baixo o suficiente para causar preocupação. A deficiência de IgA encontrada em

algumas crianças com OMA recorrente também é encontrada com certa frequência em crianças que não têm OMA recorrente ⁶⁰. As deficiências de subclasses de IgG podem ser encontradas em crianças com OMA recorrente que também apresentam infecções sinuso-pulmonares recorrentes ⁶¹, mas as crianças sem infecções em locais outros que não a orelha, raramente apresentam deficiência imunológica evidente ^{62, 63}. A investigação das imunoglobulinas do sangue destas crianças não deverá ser muito produtiva. Não obstante, várias linhas de evidências apontam para a existência de déficits imunológicos mais sutis em muitas crianças que apresentam OMA recorrente ⁶⁴⁻⁶⁷.

Diferentemente dos exames laboratoriais, o teste de audição deve ser realizado em todas as crianças, com ou sem OMA recorrente, em quem há efusão persistente por mais de 3 meses sem melhora ou que apresentam queixas de desenvolvimento de linguagem ou acuidade auditiva ⁶⁸. Sam tinha feito triagem neonatal com resultado normal, o que oferece certa segurança (mas não teria identificado uma perda auditiva congênita que se tornasse detectável após o período neonatal ⁶⁹). Acima de tudo, os resultados do exames de Sam são normais agora e seus pais, que são bastante atentos, não demonstraram queixas auditivas. Portanto, testar sua audição neste momento parece ser desnecessário.

Profilaxia antimicrobiana vs. colocação de tubos de ventilação para OMA

Profilaxia antimicrobiana. A profilaxia antimicrobiana oferece uma proteção variada contra as recorrências de OMA. A meta-análise de estudos com vários agentes antimicrobianos demonstrou que há uma redução geral com uma diferença de 0,11 episódios por paciente/mês durante o período de profilaxia e a taxa de diferença de 0,25 episódios por paciente/mês em subgrupos do estudo em que as crianças controles continuavam a ter uma taxa relativamente alta de recorrência (> 0,2 episódios por mês) ⁷⁰. Entretanto, como o uso de antimicrobianos é um grande fator de contribuição para a resistência bacteriana, o risco de profilaxia contínua parece agora ser maior que seus possíveis benefícios, especialmente em crianças em creches que estão em um ambiente com maior chance de colonização por *S. pneumoniae* resistente a múltiplos antibióticos. Por exemplo, em um estudo, 24 de 54 crianças de uma creche (44%) foram colonizadas com cepas de pneumococo com resistência intermediária ou alta ⁷¹. Em outro estudo, a frequência à creche foi associada a um valor de odds ratio de colonização de 2,82 ⁷². A profilaxia pode, no entanto, ser uma opção adequada para crianças que apresentam OMA recorrente e que permanecem em casa e em geral não têm muito contato com outras crianças. Se a profilaxia for realizada, o medicamento de escolha deve ser a amoxicilina, pois seu perfil de eficácia é mais favorável que o das sulfonamidas contra *S. pneumoniae* resistentes a múltiplas drogas ⁴⁰, e a duração deve ser limitada à estação de clima frio.

Tubos de ventilação

A colocação de tubos de ventilação é efetiva (desde que os tubos permaneçam no lugar e sejam permeáveis) na redução de taxas de recorrência de OMA em crianças com OME persistente ^{73, 74} e em crianças como Sam, que apresentam OMA persistente, mas não OME ¹². Entretanto, cada um dos estudos de redução apresentou ocorrência de episódios de otorréia purulenta através dos tubos de ventilação. Por exemplo, em um dos estudos, a taxa de diferença de 0,72 episódios de OMA por paciente/ano foi encontrada durante o primeiro ano de colocação dos tubos de

ventilação, mas quando os episódios de otorrêa através dos tubos foram incluídos, a taxa de diferença geral caiu para 0,42 episódios por paciente/ano ⁷⁴. Por outro lado, episódios de otorrêa normalmente não são seguidos de dor ou febre e são geralmente de menor monta que os episódios de OMA. Além disso, há evidências relatadas e experiência clínica pessoal de que as crianças mais gravemente afetadas que aquelas incluídas nos estudos citados, têm tubos de ventilação que oferecem maior grau de benefício que o relatado.

Benefícios e custos dos tubos de ventilação

Os benefícios dos tubos de ventilação incluem custos médicos e não médicos que são economizados pela prevenção de episódios recorrentes de OM. Os custos não médicos são originários de trabalho perdido, mas também de creche, babás e transporte. Para um episódio que envolve somente uma consulta, as estimativas recentes de custos médicos e não médicos são de US\$132 e US\$131, respectivamente, aumentando para US\$331 e US\$458 por um episódio que envolva mais de uma consulta ⁷⁵. A economia potencial de episódios prevenidos pela colocação de tubos de ventilação deve ser considerada com relação ao custo da operação, atualmente por US\$3.000 em Pittsburgh, e seus riscos ⁷⁶⁻⁷⁹. As complicações mais comuns incluem obstrução da luz do tubo, infecção secundária com otorrêa através do tubo, e extrusão prematura. Nas crianças tratadas com colocação de tubos de ventilação no estudo CD/OM, a otorrêa ocorreu pelo menos 12 meses depois em 75% das crianças e em 18 meses em 83% ⁷⁹. As seqüelas após a extrusão do tubo também não são incomuns. Em vários relatos de séries de pacientes, a perfuração residual da MT pôde ser notada em cerca de 2% das orelhas, tímpanosclerose em 30% a 50% das orelhas, cicatriz atrófica, atelectasias, retração e bolsas de retração em 25% a 50% das orelhas e colesteatomas em 0,7% das orelhas ^{78, 80, 81}. Ainda não se sabe se a perda auditiva pode se desenvolver ou se agravar em estágios posteriores da vida como conseqüência da colocação dos tubos de ventilação. A recorrência de OM após extrusão dos tubos de ventilação é comum, especialmente em crianças menores. Em nosso estudo CD/OM ⁸², 340 crianças receberam os tubos de ventilação durante os 3 primeiros anos de vida. Do total, 243 (71,5%) desenvolveram OM recorrente em 2 anos após a extrusão, 26 (7,6%) não desenvolveram nenhuma recorrência após a extrusão, e 71 (20,9%) apresentavam ainda os tubos na posição correta quando examinados, ou não tiveram, nenhuma recorrência pós a extrusão no acompanhamento de menos de 2 anos.

Conduta na OME

Apesar de Sam não apresentar OME persistente, muitas crianças a tem e sua conduta em geral é muito controversa ⁶⁸. Exceto em algumas poucas crianças que parecem estar incomodados pela perda auditiva leve ou moderada comum (no estudo CD/OM a perda auditiva esteve presente em aproximadamente metade dos casos em que as crianças tinha efusão unilateral e em aproximadamente três quartos das crianças em que havia efusão bilateral ⁸²), a principal razão para se considerar tratamento de OME é prevenir as complicações e seqüelas conhecidas e possíveis.

Complicações e seqüelas de OME

Uma complicação comum da OME é o desenvolvimento de OMA. Conforme relatado anteriormente, no estudo CD/OM, a OMA em geral se desenvolveu em

lactentes que já tinham tido OME em visitas anteriores¹. As seqüelas menos freqüentes de OME incluíram mudanças patológicas na orelha média, como bolsas de retração na MT, otite adesiva, descontinuidade da cadeia ossicular e colesteatoma^{83, 84} e além disso, lesão coclear resultante de perda auditiva neurossensorial⁸⁵. Não está claro até que ponto tais seqüelas resultaram da OME especificamente, e não da infecção de orelha média repetida ou crônica. O fato de a OME persistente nos primeiros anos de vida causar comprometimentos de fala, linguagem, cognição ou desenvolvimento psicossocial já foi relatado por muitos autores, mas as evidências significativas são pobres⁸⁶. Os resultados do estudo CD/OM, envolvendo 6.350 crianças saudáveis incluídas no estudo nos 2 primeiros meses de vida e monitoradas regularmente em busca de efusão de orelha média, sugeriram que a efusão durante os 3 primeiros anos de vida, persistente continuamente por 90 dias bilateralmente ou 135 dias unilateralmente ou de forma intermitente por períodos igualmente longos, não oferece riscos de comprometimento de desenvolvimento aos 3 anos de idade⁸².

Tratamento antimicrobiano

Os antimicrobianos têm uma eficácia definitiva mas limitada na resolução da OME, presumivelmente porque ajudam a erradicar as infecções nasofaríngeas, infecções de orelha média não aparentes ou ambas. Uma meta-análise de estudos clínicos controlados randomizados em que os resultados de sucesso foram definidos como resolução completa de efusão em todas as orelhas afetadas na primeira avaliação pós-tratamento, indicaram uma média de diferença em taxas de sucesso de 23%, variando entre 14% na população com OME de curta duração e taxa de cura espontânea e 31% populações com OME persistente e baixas taxas de cura espontânea⁸⁷. Entretanto, o benefício do tratamento antimicrobiano em geral é de curta duração; em um estudo em que os participantes apresentavam desaparecimento de efusão já há 4 semanas, aproximadamente metade deles apresentavam recorrência da efusão nos 3 meses subseqüentes⁸⁸. Por esta razão, e pelas preocupações com resistência bacteriana, o tratamento de rotina com antimicrobianos na OME, recomendado oficialmente como adequado nas diretrizes publicadas em 1994⁶⁸, não mais parece adequado⁸⁹ e teve uma recomendação especialmente contrária a seu uso na mais recente revisão do consenso⁹⁰. Entretanto, em minha opinião, o tratamento antimicrobiano é indicado em crianças com OME que apresentam secreção nasal purulenta sem melhora por 2 semanas ou mais, sugerindo que as crianças apresentam uma infecção de vias aéreas superiores associada, em geral sinusite⁹¹, ou em crianças que, devido à persistência da OME, a colocação de tubos de ventilação está sendo considerada. Nesta última circunstância, na minha experiência, a OME pode às vezes se resolver após tratamento com antibióticos de segunda linha por 2 a 4 semanas, uma observação para manter os efeitos mais favoráveis do tratamento com antimicrobianos em crianças cuja OME é de mais longa duração⁸⁷.

Colocação de tubos de ventilação

Uma vez decidida, a colocação dos tubos de ventilação é efetiva na redução da proporção de tempo em que a crianças têm a efusão de orelha média durante os períodos imediatamente depois. Por exemplo, nos componentes clínicos do estudo CD/OM, em que as crianças foram randomizadas para receber tubos de ventilação imediatamente ou após um período específico, a proporção média de tempo da

efusão de orelha média durante os primeiros 12 meses pós-randomização foi de 29% no grupo tratado precocemente comparado com 48% no grupo de tratamento mais tardio, que apresentou efusão por mais de 50% das vezes em aproximadamente 3 vezes maior porcentagem que o grupo tratado mais cedo ⁸². Entretanto, os tubos são efetivos apenas enquanto estiverem bem posicionados e permeáveis, e sua vida útil, que varia de semanas a meses, tem por média um valor de 1 ano ⁷⁹.

A colocação dos tubos de ventilação é o tratamento adequado para as crianças com OME persistentes que são afetadas pela perda auditiva associada, que possuem sintomas associados incomuns, como otalgia, zumbido ou distúrbios de equilíbrio, ou cujas MT mostram grandes bolsas de retração ⁹². Em crianças sem tais alterações, considerando as incertezas que dizem respeito a possíveis conseqüências de OME de longa duração e os riscos e custos dos tubos de ventilação, o ponto exato em que a operação deva ser considerada permanece ainda sob debate. Os fatores que falam a favor da colocação dos tubos de ventilação incluem o desenvolvimento questionável ou não adequado de linguagem da criança, história não favorável sobre freqüência e gravidade de episódios de OMA, história de reações adversas a drogas antimicrobianas múltiplas, e exposição regular a grupos de crianças. Os fatores que falam contra a colocação dos tubos de ventilação incluem boas habilidades lingüísticas, acuidade auditiva normal ou quase normal, limitação da efusão em uma orelha, história relativamente sem episódios de OMA, e, é claro, relutância dos pais com relação ao procedimento cirúrgico. Levando-se estas variáveis em consideração, uma abordagem razoável, em minha opinião, seria considerar a colocação de tubos de ventilação após 6 a 12 meses de OME consistente bilateral ou 9 a 18 meses de OME unilateral contínua, desde que o tratamento com antibióticos de segunda linha antes da tomada de decisão tenha se mostrado ineficaz. É importante observar que, mesmo a OME persista, ela normalmente desaparece espontaneamente durante os meses de verão, então a conduta expectante através de pelo menos 1 verão é recomendável em crianças com OME que fora isto, têm boa saúde.

Recorrência de OM após colocação de tubos de ventilação

Em crianças já submetidas à colocação de tubos de ventilação e que subsequente desenvolveram OM, a adenoidectomia é provavelmente a melhor medida. Por exemplo, no nosso estudo clínico randomizado, a adenoidectomia, durante o primeiro e segundo anos de acompanhamento, respectivamente, as crianças que receberam adenoidectomia tinham 47% e 37% menos tempo de OM que as crianças controle e 28% e 35% menos episódios de OMA ⁹³.

Vacina pneumocócica conjugada

Sam tomou a vacina heptavalente pneumocócica conjugada (*Prevenar*) de forma adequada. Em 2 estudos recentes a vacina reduziu o número de episódios de OMA de forma geral em apenas 7% e 6%, respectivamente ^{94, 95}. Entretanto, em um dos estudos ⁹⁴, a vacina reduziu o número de episódios de 9% para 23% em crianças com história de recorrência freqüente e reduziu o número de crianças submetidas à colocação de tubos de ventilação em 20% ⁹⁴.

De forma importante, os sorotipos representados na vacina portanto em geral são os que mais exigem resistência a antibióticos ^{96, 97}. Se os sorotipos da vacina atualmente prevalentes não sofrerem mutação, se a OMA for afetada cada vez mais por sorotipos não incluídos na vacina, se outros organismos tomarem o lugar

do *S. pneumoniae* como o patógeno dominante da AOM, tudo isto será definido apenas com o tempo.

Recomendações para Sam

Das entrevistas gravadas com a mãe de Sam, fiquei com a impressão de que apesar de preocupada com a infecção de orelha de Sam, ela não estava desesperada. Com relação ao comportamento de Sam durante os episódios, ela usou os termos um pouco choroso, ou tocando sua orelha um pouco, e acordava no meio da noite. Ela não se referiu a choro sem controle, ou febre alta ou possíveis manifestações de infecção grave. Por outro lado, o Dr. T. em seus comentários sobre Sam falou em dor intensa, difícil de aliviar, dificuldades para dormir, angústia que causava problemas em toda a família. Se depois de questionar diretamente os pais de Sam, ficasse com a impressão de que os episódios dele não eram tão desagradáveis assim, e que seus pais poderiam resolver o problema de uma forma bem razoável, recomendaria o que eu considero a mais segura das 3 opções relatadas por Dr. T., ou seja, tratamento com antibióticos dos episódios individuais que ocorrerem. Isto evita o risco da profilaxia e dos tubos de ventilação. Se, por outro lado, a resistência e paciência dos pais parecesse demais, eu tentaria primeiro a profilaxia com amoxicilina considerando que Sam tem exposição limitada a outras crianças e reservaria a colocação dos tubos de ventilação como última opção. Em qualquer um dos casos, recomendaria que Sam tomasse a vacina contra gripe uma vez que há vários estudos que encontraram um efeito protetor limitado na vacina contra a recorrência de OMA⁹⁸⁻¹⁰¹.

Perguntas, respostas e discussão

Médico: O senhor poderia comentar sobre os dados conflitantes sobre as consequências a longo prazo da OME e o desenvolvimento de linguagem e as dificuldades de aprendizagem?

Dr. Paradise: Muitos estudos encontraram relações entre OM persistente precoce e comprometimentos posteriores de fala, linguagem, cognição e desenvolvimento psicológico, a passo que outros não o encontraram⁸⁶. Todos os estudos estavam associados por natureza, ou seja, consideravam se as crianças com OM mais precoce na vida acabariam tendo desenvolvimento menos favorável. Apesar das limitações metodológicas de muitos estudos, o problema ainda permanece: a pesquisa associada não aborda diretamente a questão da causalidade¹⁰²; muitos fatores podem predispor as crianças a OM e a comprometimento de desenvolvimento. Para lidar diretamente com a causalidade, incorporamos um estudo clínico randomizado no estudo CD/OM. Dos 6.350 lactentes incluídos inicialmente, randomizamos 429 com efusão persistente de orelha média durante os 3 primeiros anos de vida para colocação de tubos de ventilação imediatamente ou seja, se a efusão persistisse, após 6 ou 9 meses dependendo de a efusão ser bilateral ou unilateral. Aos 3 anos não havia diferenças entre o grupo tratado precocemente e o tratado mais tarde em termos de medidas de linguagem, fala, cognição, ou desenvolvimento psicológico⁸². Tais resultados combinados com os dados de outros estudos em crianças, sugerem como já mencionado, que antecedentes de efusão da orelha média nos períodos estudados por nós não oferecem riscos de comprometimento do desenvolvimento aos 3 anos de idade. O estudo ainda está em andamento e esperamos ter um relato futuro sobre crianças maiores.

Há dois outros estudos randomizados que se iniciaram após o nosso ^{103, 104}. Até o ponto em que foram semelhantes ao nosso, seus resultados também o foram, mas nestes estudos, entre outras limitações, os testes de desenvolvimento eram menos abrangentes e o acompanhamento foi menor.

Médico: Percebo que muitos pais são receptivos a não tratar com antibióticos. Eu lhes dou uma receita e peço que eles esperam antes de administrar e funciona muito bem.

Dr. Paradise: Eu sou relutante em evitar os antibióticos em crianças com OMA. Apesar de a maioria das crianças se recuperar sem tratamento, minha experiência é de me ater às evidências apresentadas nestes estudos ⁴⁴⁻⁴⁶ de que as crianças melhoram mais rapidamente e com mais certeza que sem os antibióticos. Parece-me que o peso do uso inadequado de antibióticos nos casos de OM consistiu em tratar e retratar crianças que tinham OME e não OMA.

Médico: Os otorrinolaringologistas exercem grande pressão sobre os pediatras para evitar antibióticos profiláticos. Um estudo relata que há alguns anos sugeriu-se que o uso de profilaxia antibiótica apenas durante as gripes poderia interromper as infecções otológicas em populações selecionadas. O senhor tem comentários sobre esta prática?

Dr. Paradise: Acredito conhecer este estudo ¹⁰⁵, mas em dois outros estudos o benefício foi equívoco ^{106, 107}. Se eu tivesse que prescrever profilaxia - que considero também em crianças que não estão expostas a grupos de crianças - eu opto por antibióticos continuamente, devido a estes resultados, e porque na minha experiência, muitas infecções otológicas começam antes de outras evidência de infecções de trato respiratório superior.

Médico: Fico intrigado sobre a duração do tratamento antibiótico. O senhor mencionou que poderia tratar de crianças menores por menos tempo. A variável é permeabilidade do antibiótico ou esterilização do líquido?

Dr. Paradise: Eu acho que as principais variáveis são respostas imunológica e estrutura e função da tuba auditiva. A farmacodinâmica provavelmente não difere muito entre as crianças maiores e menores. As crianças maiores são mais resistentes a infecções em geral. Seu sistema imunológico está melhor desenvolvido ¹⁰⁸ e em geral eles têm menos tecidos linfóides nasofaríngeos ¹⁰⁹. Além disso, a tuba auditiva é mais horizontal e menos complacente ¹¹⁰. Finalmente, em crianças mais velhas, que ficam em pé a maior parte do tempo, a gravidade pode ajudar a promover a drenagem da cavidade da orelha média.

Sra. G., mãe de Sam: Até o momento, os antibióticos que nós usamos para meu filho foram muito efetivos e estamos felizes com isto e conseguimos passar pelos meses de inverno muito bem. Por quanto tempo devemos continuar? Devemos fazê-lo até seu segundo aniversário quando pudermos ter certeza de que as chances de recorrência das infecções são enormes ou o que fazer então?

Dr. Paradise: Eu pararia a profilaxia por volta do dia 01 de junho (início do verão nos Estados Unidos) porque sabemos que a incidência de OMA cai dramaticamente durante os meses de verão ¹⁷⁻¹⁰.

Publicado no JAMA, November 27, 2002 Vol288, No 20. Reprinted with permission

Referências bibliográficas

1. Paradise JL, Bernard BS, Colborn DK, Smith CG, Rockette HE, for the Pittsburgh-area Child Development/Otitis Media Study Group. Otitis media with effusion (OME): highly prevalent and often the forerunner of acute otitis media (AOM) during the first year of life [abstract]. *Pediatr Res.* 1993;33:121A.
2. Paradise JL. On classifying otitis media as suppurative or nonsuppurative, with a suggested clinical schema. *J Pediatr.* 1987;111:948-951.
3. Marchant CD, Shurin PA, Turczyk VA, Wasikowski DE, Tutihasi MA, Kinney SE. Course and outcome of otitis media in early infancy: a prospective study. *J Pediatr.* 1984;104:826-831.
4. Paradise JL. Otitis media in infants and children. *Pediatrics.* 1980;65:917-943.
5. Pichichero ME, Poole MD. Assessing diagnostic accuracy and tympanocentesis skills in the management of otitis media. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2001;155:1137-1142.
6. Paradise JL, Smith CG, Bluestone CD. Tympanometric detection of middle ear effusion in infants and young children. *Pediatrics.* 1976;58:198-210.
7. Paradise JL, Rockette HE, Colborn DK, et al. Otitis media in 2253 Pittsburgh-area infants: Prevalence and risk factors during the first two years of life. *Pediatrics.* 1997;99:318-333.
8. Hoberman A, Paradise JL. Acute otitis media: diagnosis and management in the year 2000. *Pediatr Ann.* 2000;29:609-620.
9. Paradise JL. Editorial retrospective: tympanometry. *N Engl J Med.* 1982;307:1074-1076.
10. Paradise JL, Smith CG, Sabo DL, et al. Tympanometric detection of middle-ear effusion (MEE) in the first vs the second year of life. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1994;148:P31.
11. Block SL, Mandel E, McLinn S, et al. Spectral gradient acoustic reflectometry for the detection of middle ear effusion by pediatricians. *Pediatr Infect Dis J.* 1998;17:560-565.
12. Casselbrant ML, Kaleida PH, Rockette HE, et al. Efficacy of antimicrobial prophylaxis and of tympanostomy tube insertion for prevention of recurrent acute otitis media: results of a randomized clinical trial. *Pediatr Infect Dis J.* 1992;11:278-286.
13. Kilpi T, Herva E, Kaijalainen T, Syrjänen R, Takala AK. Bacteriology of acute otitis media in a cohort of Finnish children followed for the first two years of life. *Pediatr Infect Dis J.* 2001;20:654-662.
14. Teele DW, Klein JO, Rosner B, Greater Boston Otitis Media Study Group. Epidemiology of otitis media during the first seven years of life in children in greater Boston: a prospective, cohort study. *J Infect Dis.* 1989;160:83-94.
15. Howie VM, Ploussard JH, Sloyer J. The "otitis-prone" condition. *Am J Dis Child.* 1975;129:676-678.
16. Shurin PA, Pelton SI, Donner A, Klein JO. Persistence of middle-ear effusion after acute otitis media in children. *N Engl J Med.* 1979;300:1121-1123.
17. Coffey JD Jr. Otitis media in the practice of pediatrics. *Pediatrics.* 1966;38:25-32.
18. Brownlee RC Jr, DeLoache WR, Cowan CC Jr, Jackson HP. Otitis media in children: incidence, treatment, and prognosis in pediatric practice. *J Pediatr.* 1969;75:636-642.
19. Sipila M, Karma P, Pukander J, Timonen M, Kataja M. The Bayesian approach to the evaluation of risk factors in acute and recurrent acute otitis media. *Acta Otolaryngol.* 1988;106:94-101.
20. Casselbrant ML, Mandel EM, Fall PA, et al. The heritability of otitis media: a

- twin and triplet study. JAMA. 1999;282:2125-2130.
21. Paradise JL, Bluestone CD, Felder H. The universality of otitis media in 50 infants with cleft palate. Pediatrics. 1969;44:35-42.
 22. Schwartz DM, Schwartz RH. Acoustic impedance and otoscopic findings in young children with Down's syndrome. Arch Otolaryngol. 1978;104:652-656.
 23. Lahikeinen EA. Clinico-bacteriologic studies on acute otitis media: aspiration of tympanum as a diagnostic and therapeutic method. Acta Otolaryngol (Stockh). 1953;(suppl 107):1-82.
 24. Mortimer EA Jr, Watterson RL Jr. A bacteriologic investigation of otitis media in infancy. Pediatrics. 1956;17:359-366.
 25. Bluestone CD, Stephenson JS, Martin LM. Ten-year review of otitis media pathogens. Pediatr Infect Dis J. 1992;11:S7-S11.
 26. Pitkaranta A, Virolainen A, Jero J, Arruda E, Hayden FG. Detection of rhinovirus, respiratory syncytial virus, and coronavirus infections in acute otitis media by reverse transcriptase polymerase chain reaction. Pediatrics. 1998;102:291-295.
 27. Heikkinen T, Thint M, Chonmaitree T. Prevalence of various respiratory viruses in the middle ear during acute otitis media. N Engl J Med. 1999;340:260-264.
 28. Vesa S, Kleemola M, Blomqvist S, Takala A, Kilpi T, Hovi T. Epidemiology of documented viral respiratory infections and acute otitis media in a cohort of children followed from two to twenty-four months of age. Pediatr Infect Dis J. 2001;20:574-581.
 29. Abramson JS, Wheeler JG. Virus-induced polymorphonuclear leukocyte dysfunction: role in the pathogenesis of bacterial infections. Pediatr Infect Dis J. 1994;13:643-652.
 30. Chonmaitree T. Viral and bacterial interaction in acute otitis media. Pediatr Infect Dis J. 2000;19:S24-S30.
 31. Riding KH, Bluestone CD, Michaels RH, Cantekin EI, Doyle WJ, Poziviak CS. Microbiology of recurrent and chronic otitis media with effusion. J Pediatr. 1978;93:739-743.
 32. Qvarnberg Y, Kantola O, Valtonen H, Vuori E, Salo J, Toivanen M. Bacterial findings in middle ear effusion in children. Otolaryngol Head Neck Surg. 1990;102:118-121.
 33. Post JC, Preston RA, Aul JJ, et al. Molecular analysis of bacterial pathogens in otitis media with effusion. JAMA. 1995;273:1598-1604.
 34. Pitkaranta A, Jero J, Arruda E, Virolainen A, Hayden FG. Polymerase chain reaction-based detection of rhinovirus, respiratory syncytial virus, and coronavirus in otitis media with effusion. J Pediatr. 1998;133:390-394.
 35. Gok U, Bulut Y, Keles E, Yalcin S, Doymaz MZ. Bacteriological and PCR analysis of clinical material aspirated from otitis media with effusions. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2001;60:49-54.
 36. Rayner MG, Zhang Y, Gorry MC, Chen Y, Post JC, Ehrlich GD. Evidence of bacterial metabolic activity in culture-negative otitis media with effusion. JAMA. 1998;279:296-299.
 37. Leggiadro RJ. Penicillin- and cephalosporin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: an emerging microbial threat. Pediatrics. 1994;93:500-503.
 38. Breiman RF, Butler JC, Tenover FC, Elliott JA, Facklam RR. Emergence of drug-resistant pneumococcal infections in the United States. JAMA. 1994;271:1831-1835.
 39. Kaplan SL, for the US Pediatric Multicenter Pneumococcal Surveillance Group. One-year surveillance of systemic pneumococcal infections in children. Pediatr Res. 1995;37:179A.
 40. Doern GV, Heilmann KP, Huynh HK, Rhomberg PR, Coffman SL, Brueggemann

- AB. Antimicrobial resistance among clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in the United States during 1999-2000, including comparison of resistance rates since 1994-1995. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45:1721-1729.
41. Reinert RR, Al-Lahham A, Lemperle M, et al. Emergence of macrolide and penicillin resistance among invasive pneumococcal isolates in Germany. *J Antimicrob Chemother.* 2002;49:61-68.
42. Takata GS, Chan LS, Shekelle P, Morton SC, Mason W, Marcy SM. Evidence assessment of management of acute otitis media, I: the role of antibiotics in treatment of uncomplicated acute otitis media. *Pediatrics.* 2001;108:239-247.
43. Cunningham AS. Antibiotics for otitis media: restraint, not routine. *Contemp Pediatr.* 1994;11:17-30.
44. Damoiseaux R, van Balen F, Hoes A, Verheij TJM, de Melker RA. Primary care based randomized double blind trial of amoxicillin versus placebo for acute otitis media in children aged under 2 years. *BMJ.* 2000;320:350-354.
45. Kaleida PH, Casselbrant ML, Rockette HE, et al. Amoxicillin or myringotomy or both for acute otitis media: results of a randomized clinical trial. *Pediatrics.* 1991;87:466-474.
46. Burke P, Bain J, Robinson D, Dunleavy J. Acute red ear in children: controlled trial of non-antibiotic treatment in general practice. *BMJ.* 1991;303:558-562.
47. Ghaffar FA, Wördemann M, McCracken GH Jr. Acute mastoiditis in children: a seventeen-year experience in Dallas, Texas. *Pediatr Infect Dis J.* 2001;20:376-380.
48. Lanphear BP, Byrd RS, Auinger P, Hall CB. Increasing prevalence of recurrent otitis media among children in the United States. *Pediatrics.* 1997;99:e1.
49. Dowell SF, Butler JC, Giebink GS, et al. Acute otitis media: management and surveillance in an era of pneumococcal resistance: a report from the Drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* Therapeutic Working Group. *Pediatr Infect Dis J.* 1999;18:1-9.
50. Barnett ED, Klein JO. The problem of resistant bacteria for the management of acute otitis media. *Pediatr Clin North Am.* 1995;42:509-517.
51. Klein JO, McCracken GH Jr. Summary: role of a new oral cephalosporin, cefdinir, for therapy of infections of infants and children. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19:S181-S183.
52. Pichichero ME, Marsocci SM, Murphy ML, Hoerger W, Francis AB, Green JL. A prospective observational study of 5-, 7-, and 10-day antibiotic treatment for acute otitis media. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001;124:381-387.
53. Paradise JL. Short-course antimicrobial treatment for acute otitis media: not best for infants and young children. *JAMA.* 1997;278:1640-1642.
54. Cohen R, Levy C, Boucherat M, et al. Five vs ten days of antibiotic therapy for acute otitis media in young children. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19:458-463.
55. Steele RW, Thomas MP, Begue RE. Compliance issues related to the selection of antibiotic suspensions for children. *Pediatr Infect Dis J.* 2001;20:1-5.
56. Pankuch GA, Visalli MA, Jacobs MR, Appelbaum PC. Activities of oral and parenteral agents against penicillin-susceptible and -resistant pneumococci. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995;39:1499-1504.
57. Ross GH, Hovde LB, Ibrahim KH, Ibrahim YH, Rotschafer JC. Comparison of once-daily versus twice-daily administration of cefdinir against typical bacterial respiratory tract pathogens. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45:2936-2938.
58. Leibovitz E, Piglansky L, Raiz S, Press J, Leiberman A, Dagan R. Bacteriologic and clinical efficacy of one day vs three day intramuscular ceftriaxone for treatment of nonresponsive acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19:1040-1045.

59. Hoberman A, Paradise JL, Wald ER. Tympanocentesis technique revisited. *Pediatr Infect Dis J*. 1997;16:S25-S26.
60. Cunningham-Rundles C. Disorders of the IgA system. In: Stiehm ER, ed. *Immunologic Disorders in Infants and Children*. 4th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co; 1996:423-442.
61. Umetsu DT, Ambrosino DM, Quinti I, Siber GR, Geha RS. Recurrent sinopulmonary infection and impaired antibody response to bacterial capsular polysaccharide antigen in children with selective IgG-subclass deficiency. *N Engl J Med*. 1985;313:1247-1251.
62. Jorgensen F, Andersson B, Hanson LA, Nylen O, Eden CS. Gamma-globulin treatment of recurrent acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J*. 1990;9:389-394.
63. Berman S, Lee B, Nuss R, Roark R, Gicias PC. Immunoglobulin G, total and subclass, in children with or without recurrent otitis media. *J Pediatr*. 1992;121:249-251.
64. Faden H, Duffy L, Boeve M. Otitis media: back to basics. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17:1105-1113.
65. Paradise JL, Elster BA, Tan L. Evidence in infants with cleft palate that breast milk protects against otitis media. *Pediatrics*. 1994;94:853-860.
66. Shurin PA, Rehmus JM, Johnson CE, et al. Bacterial polysaccharide immune globulin for prophylaxis of acute otitis media in high-risk children. *J Pediatr*. 1993;123:801-810.
67. Simoes EA, Groothuis JR, Tristram DA, et al. Respiratory syncytial virus-enriched globulin for the prevention of acute otitis media in high risk children. *J Pediatr*. 1996;129:193-196.
68. Stool SE, Berg AO, Berman S, et al. Otitis Media With Effusion in Young Children. Clinical Practice Guideline 12. Rockville, Md: Agency for Health Care Policy and Research, Public Health Service; 1994. AHCPR Publication No. 94-0622.
69. Bess FH, Paradise JL. Universal screening for infant hearing impairment [reply to letters]. *Pediatrics*. 1994;94:959-963.
70. Williams RL, Chalmers TC, Stange KC, Chalmers FT, Bowlin SJ. Use of antibiotics in preventing recurrent acute otitis and in treating otitis media with effusion: a meta-analytic attempt to resolve the brouhaha. *JAMA*. 1993;270:1344-1351.
71. Boken DJ, Chartrand SA, Goering RV, Kruger R, Harrison DJ. Colonization with penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in a child-care center. *Pediatr Infect Dis J*. 1995;14:879-884.
72. Ciftci E, Dogru U, Aysev D, Ince E, Guriz H, Aysev D. Investigaion of risk factors for penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* carriage in Turkish children. *Pediatr Int*. 2001;43:385-390.
73. Mandel EM, Rockette HE, Bluestone CD, Paradise JL, Nozza RJ. Myringotomy with and without tympanostomy tubes for chronic otitis media with effusion. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1989;115:1217-1224.
74. Mandel EM, Rockette HE, Bluestone CD, Paradise JL, Nozza RJ. Efficacy of myringotomy with and without tympanostomy tubes for chronic otitis media with effusion. *Pediatr Infect Dis J*. 1992;11:270-277.
75. Capra AM, Lieu TA, Black SB, Shinefield HR, Martin KE, Klein JO. Costs of otitis media in a managed care population. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19:354-355.
76. Paradise JL. On tympanostomy tubes: rationale, results, reservations and recommendations. *Pediatrics*. 1977;60:86-90.
77. Lildholdt T. Ventilation tubes in secretory otitis media: a randomized, controlled study of the course, the complications, and the sequelae of ventilation tubes. *Acta*

- Otolaryngol Suppl. 1983;398:1-28.
78. Tos M, Poulsen G. Secretory otitis media: late results of treatment with grommets. *Arch Otolaryngol.* 1976;102:672-675.
79. Ah-Tye C, Paradise JL, Colborn DK. Otorrhea in young children after tympanostomy-tube placement for persistent middle-ear effusion: prevalence, incidence, and duration. *Pediatrics.* 2001;107:1251-1258.
80. Sederberg-Olsen JF, Sederberg-Olsen AE, Jensen AM. Late results of treatment with ventilation tubes for secretory otitis media in ENT practice. *Acta Otolaryngol.* 1989;108:448-455.
81. Kay DJ, Nelson M, Rosenfeld RM. Meta-analysis of tympanostomy tube sequelae. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001;124:374-380.
82. Paradise JL, Feldman HM, Campbell TF, et al. Effect of early or delayed insertion of tympanostomy tubes for persistent otitis media on developmental outcomes at the age of three years. *N Engl J Med.* 2001;344:1179-1187.
83. Bluestone CD, Cantekin EI, Beery QC, et al. Functional eustachian tube obstruction in acquired cholesteatoma and related conditions. In: McCabe BF, Sadé J, Abramson M, eds. *Cholesteatoma: First International Conference.* Birmingham, Ala: Aesculapius; 1977:325-335.
84. Sadé J, Avraham S, Brown M. Dynamics of atelectasis and retraction pockets. In: Sadé J, ed. *Cholesteatoma and Mastoid Surgery.* Amsterdam, the Netherlands: Kugler Publications; 1982:267-281.
85. Paparella MM, Oda M, Hiraida F, Brady D. Pathology of sensorineural hearing loss in otitis media. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1972;81:632-647.
86. Paradise JL. Does early-life otitis media result in lasting developmental impairment? why the question persists, and a proposed plan for addressing it. *Adv Pediatr.* 1992;39:157-165.
87. Rosenfeld RM, Post JC. Meta-analysis of antibiotics for the treatment of otitis media with effusion. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1992;106:378-386.
88. Mandel EM, Rockette HE, Bluestone CD, Paradise JL, Nozza RJ. Efficacy of amoxicillin with and without decongestant-antihistamine for otitis media with effusion in children: results of a double-blind randomized trial. *N Engl J Med.* 1987;316:432-437.
89. Paradise JL. Managing otitis media: a time for change. *Pediatrics.* 1995;96:712-715.
90. Dowell SF, Marcy SM, Phillips WR, Gerber MA, Schwartz B. Otitis media: principles of judicious use of antimicrobial agents. *Pediatrics.* 1998;101:165-171.
91. American Academy of Pediatrics. Clinical Practice Guideline: management of sinusitis. *Pediatrics.* 2001;108:798-808.
92. Bluestone CD, Klein JO. Otitis media, atelectasis, and eustachian tube dysfunction. In: Bluestone CD, Stool SE, Kenna MA, eds. *Pediatric Otolaryngology, Vol 1.* 3rd ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co; 1996:495-497.
93. Paradise JL, Bluestone CD, Rogers KD, et al. Efficacy of adenoidectomy for recurrent otitis media in children previously treated with tympanostomy-tube placement: results of parallel randomized and nonrandomized trials. *JAMA.* 1990;263:2066-2073.
94. Black S, Shinefield H, Fireman B, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19:187-195.
95. Eskola J, Kilpi T, Palmu A, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med.* 2001;344:403-499.
96. Joloba ML, Windau A, Bajaksouzian S, Appelbaum PC, Hausdorff WP, Jacobs

- MR. Pneumococcal conjugate vaccine serotypes of *Streptococcus pneumoniae* isolates and the antimicrobial susceptibility of such isolates in children with otitis media. *Clin Infect Dis*. 2001;33:1489-1494.
97. Kyaw MH, Clarke S, Jones IG, Campbell H. Noninvasive pneumococcal disease and antimicrobial resistance: vaccine implications. *Epidemiol Infect*. 2002;128:21-27.
98. Heikkinen T, Ruuskanen O, Waris M, Zieger T, Arola M, Halonen P. Influenza vaccination in the prevention of acute otitis media in children. *Am J Dis Child*. 1991;145:445-448.
99. Clements DA, Langdon L, Bland C, Emmanuel W. Influenza A vaccine decreases incidence of otitis media in 6- to 30-month-old children in day care. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1995;149:1113-1117.
100. Belshe RB, Mendelman PM, Treanor J, et al. The efficacy of live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine in children. *N Engl J Med*. 1998;338:1405-1412.
101. Marchisio P, Cavagna R, Maspes B, et al. Efficacy of intranasal virosomal influenza vaccine in the prevention of recurrent acute otitis media in children. *Clin Infect Dis*. 2002;35:168-174.
102. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. *Clinical Epidemiology: The Essentials*. 2nd ed. Baltimore, Md: Williams & Wilkins; 1988:208-225.
103. Maw R, Wilks J, Harvey I, Peters TJ, Golding J. Early surgery compared with watchful waiting for glue ear and effect on language development in preschool children: a randomised trial. *Lancet*. 1999;353:960-963.
104. Rovers MM, Straatman H, Ingels K, van der Wilt G-J, van den Broek P, Zielhuis GA. The effect of ventilation tubes on language development in infants with otitis media with effusion: a randomized trial. *Pediatrics*. 2000;106:e42.
105. Prellner K, Fogle-Hansson M, Jørgensen F, Kalm O, Kamme C. Prevention of recurrent acute otitis media in otitis-prone children by intermittent prophylaxis with penicillin. *Acta Otolaryngol (Stockh)*. 1994;114:182-187.
106. Berman S, Nuss R, Roark R, Huber-Navin C, Grose K, Herrera M. Effectiveness of continuous vs intermittent amoxicillin to prevent episodes of otitis media. *Pediatr Infect Dis J*. 1992;11:63-67.
107. Heikkinen T, Ruuskanen O, Ziegler T, Waris M, Puhakka H. Short-term use of amoxicillin-clavulanate during upper respiratory tract infection for prevention of acute otitis media. *J Pediatr*. 1995;126:313-316.
108. Zola H. The development of antibody responses in the infant. *Immunol Cell Biol*. 1997;75:587-590.
109. Vogler RC, Ii FJw, Pilgram TK. Age-specific size of the normal adenoid pad on magnetic resonance imaging. *Clin Otolaryngol*. 2000;25:392-395.
110. Bluestone CD, Klein JO. Otitis media, atelectasis, and eustachian tube dysfunction. In: Bluestone CD, Stool SE, Kenna MA, eds. *Pediatric Otolaryngology*, Vol 1. 3rd ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co; 1996:388-582.