

A Otorrinolaringologia Pediátrica: Presente e Futuro

Robert J. Ruben

Atualmente toda a Medicina está em um processo de transformação substancial. Esta matriz contemporânea para a Medicina pode ser vista, em alguns aspectos, como um renascimento da essência do atendimento ao paciente. Passamos por um período de estudos controlados e randomizados, metanálise e desenvolvimento de diretrizes, que analisaram as populações*.

Hoje nossa transformação redescobre o indivíduo. Esta transformação resultará no que alguns chamam de Medicina personalizada e outros de Medicina de precisão[†]. Há uma série de fatores que estão contribuindo para isto.

Os avanços na biologia que incluem a genética, o trabalho com células-tronco e a bioengenharia têm desempenhado um papel substancial. O progresso surpreendente na área tecnológica trouxe implantes eletromecânicos, imagens detalhadas, tecidos específicos e enormes melhorias na instrumentação. Outro fator importante tem sido uma revolução em escala causada pela capacidade de lidar com informações através do computador e da internet. Isso inclui a compilação de enormes quantidades de dados biológicos, o rastreamento de dados do paciente através de registros médicos eletrônicos, registros de seguros, dados públicos, os quais vieram através da compilação de informações de indivíduos ou pela avaliação de grandes populações. A revolução da informação tornou também universal o acesso ao conhecimento, notadamente através da internet. A educação tem desempenhado um papel importante através da simulação, fato importante tanto na formação como na realização de “ensaios gerais” de casos complexos. Agora temos a capacidade de monitorar as habilidades e os resultados de médicos e suas práticas individuais de modo a implementar a melhoria da qualidade. A sociedade tem desempenhado um papel nesta transformação, analisando os custos e benefícios do que ocorrem na Medicina: os resultados são medidos não apenas em termos de morbidade e mortalidade, mas pelas métricas complexas de qualidade de vida.

Agora vamos examinar como essas transformações manifestam-se na otorrinolaringologia pediátrica. Vamos começar na área de distúrbios de comunicação - audição, voz, fala e linguagem. A triagem universal de recém-nascidos tornou-se, pelo menos no mundo pós-industrial, a prática padrão no início do século XXI.² Isso foi possível devido à descoberta de emissões cocleares e ao desenvolvimento da eletrônica que permitiu a avaliação fisiológica da audição nas emis-

* Parte deste relatório foi apresentado como uma palestra intitulada Atualização em ORL Pediátrica no XXIII Congresso Nazionale da Società Italiana de Otorrinolaringologia Pediatrica em 5 de novembro de 2015.

† Nos últimos dois anos, foram indexados 28,041 artigos pelo pubmed que mencionaram Medicina personalizada ou de precisão

sões otoacústicas dos recém-nascidos e respostas auditivas do tronco encefálico. Essas técnicas, no entanto, apesar de terem possibilitado um enorme progresso no diagnóstico precoce, não conseguiram identificar aquelas crianças com perda auditiva menos profunda, as que tiveram uma perda auditiva após o nascimento ou aquelas que teriam suscetibilidade aumentada para fatores extrínsecos como medicação ototóxica.

A perda da audição pós-parto menos profunda tem sido documentada em crianças com mutações de conexina^{3,4}. Em 2010, o grupo brasileiro publicou⁵ dados que demonstraram a utilidade de usar o rastreo genético no nascimento: uma gota de sangue é rotineiramente coletada em todos os recém-nascidos para triagem de várias doenças genéticas; ao examinar todas essas amostras de sangue para genes de surdez genética, o grupo brasileiro descobriu que podia identificar os bebês que tinham os genes da surdez, mesmo que alguns passassem pela triagem auditiva do recém-nascido. Um estudo de grande escala, aplicado na China e publicado em 2016⁶, identificou recém-nascidos portadores de uma mutação que poderia resultar em perda auditiva causada por uma maior suscetibilidade aos aminoglicosídeos^{7,8}. Foi descoberto que:

“Para nossa surpresa, a taxa de portadores para o mtDNA causal foi de 1,20% entre os recém-nascidos, alta o suficiente para chamar atenção no campo da pediatria ... os testes genéticos ajudam na identificação de recém-nascidos portadores de alelos causais, que tendem a ter uma maior incidência de perda de audição e cuja saúde auditiva deve ser dada mais atenção na prática clínica”.

Esses dois estudos demonstram claramente a utilidade da realização do rastreamento genético em todos os recém-nascidos para a determinação da surdez potencial, independentemente da triagem auditiva do recém-nascido e, no caso de surdez, indicar a causa e identificar aqueles susceptíveis à perda auditiva pós-parto. Estes procedimentos devem se tornar padrão nos cuidados.

A identificação de mutações genéticas torna-se ainda mais importante à medida que a terapia genética vai evoluindo⁹. Perante o diagnóstico de surdez, testes genéticos abrangentes são essenciais e tornaram-se o novo padrão de cuidados^{10,11}. Um estudo recente em ratos¹² mostrou que um vírus com um genótipo codificado pode ser utilizado para corrigir a mutação da conexina na prevenção da perda de células ciliadas. Mais cedo ou mais tarde, esta forma de terapia estará disponível para os nossos pacientes e será essencial que cada recém-nascido tenha um rastreamento genético, a fim de se determinar qual terapia genética será necessária e quando.

Atualmente, nosso cuidado de bebês e crianças com perda auditiva neurosensorial profunda é o uso do implante coclear. Estudos recentes têm demonstrado a eficácia fisiológica e comportamental – vida real – do implante bilateral^{13,14}. Essas observações do sistema nervoso central são congruentes com a melhora das habilidades musicais¹⁵, da localização do som¹⁶ e do desempenho auditivo diário das crianças implantadas¹⁷. 75% dos pais da população do estudo, relataram que seus filhos tiveram um incremento nas habilidades de escuta. Estes e muitos outros relatórios reforçam a compreensão dos benefícios para a qualidade de vida e habilidades de comunicação em crianças que recebem implantes bilaterais.

Há muitos anos¹⁸, sabe-se que a perda auditiva unilateral cria uma diminuição na capacidade de poder discriminar a fala na presença de ruído. Isso muitas vezes manifesta-se nas crianças pelo aumento das dificuldades escolares, como atrasos e/ou a necessidade de serviços especiais. Um estudo¹⁹ recente demonstrou que as crianças com perda auditiva unilateral têm menores escores de QI em escala total e desempenho do que crianças com audição normal e pode haver também disparidade nos escores de QI verbal. Estas conclusões consistentes de mais de três décadas demandam claramente uma intervenção precoce para estas crianças. Existem várias formas de intervenção, incluindo o uso do sistema de frequência modulada (FM), microfone e fones de ouvido na sala de aula^{20,21}, implante coclear na orelha afetada^{22,23} e implantes de condução óssea²⁴. Como sabemos agora, através de estudos recentes dos períodos críticos na aquisição de linguagem e desenvolvimento cognitivo, é essencial que essas crianças sejam identificadas e recebam intervenções apropriadas o mais cedo possível.

Compreendemos agora que a linguagem é uma grande preocupação para o otorrinolaringologista pediátrico e uma medida de resultado-chave na avaliação das intervenções. A mensuração da linguagem expressiva e receptiva é essencial para a determinação das deficiências e para possibilitar as intervenções apropriadas²⁵⁻²⁸. É também medida de resultado crítica para a avaliação de intervenções. Temos ferramentas bastante eficazes para medir as linguagens expressiva e receptiva em crianças, desde o nascimento até a adolescência²⁹⁻³¹, tal como a *Early Language Milestones Scale*³²⁻³⁴, etc. A avaliação da linguagem receptiva e expressiva deve ser parte fundamental do exame de todos os pacientes pediátricos atendidos pelo otorrinolaringologista pediátrico, de modo a permitir uma avaliação adequada e oportuna das intervenções auditivas, fonoaudiologias e/ou de linguagem.

Voltando-se para outra área, o cuidado do hemangioma congênito sofreu uma alteração substancial com a publicação francesa dos resultados preliminares da terapia com propranolol³⁵ em 2008. No período de um ano houve pelo menos três relatos da aplicação desta terapia dramática na otorrinolaringologia pediátrica³⁶⁻³⁸. A primeira série de casos, relatada em 2010^{39,40}, mostrou que muitos pacientes, mas não todos, responderam à terapia. Algumas crianças tornaram-se resistentes e outras recaíram, resultando na realização da intervenção cirúrgica. Mais recentemente, foi relatado um grande estudo randomizado controlado com o uso do propranolol em hemangiomas congênitos⁴¹. A frequência de tratamento bem-sucedido foi maior com este regime do que com placebo (60% vs. 4%, $P < 0,001$). Um total de 88% dos pacientes que receberam o propranolol no regime selecionado, apresentaram melhora na 5ª semana, versus 5% dos doentes que receberam placebo. Um total de 10% dos pacientes nos quais o tratamento com propranolol foi bem-sucedido exigiu um novo tratamento sistêmico durante o acompanhamento. Os eventos adversos conhecidos associados ao propranolol (hipoglicemia, hipotensão, bradicardia e broncoespasmo) ocorreram com pouca frequência, não havendo diferença significativa na frequência entre o grupo placebo e os grupos que receberam propranolol. Este relatório destaca que a terapia com propranolol é eficaz em muitos pacientes, embora não em todos. Um estudo europeu retrospectivo encontrou achados semelhantes⁴².

Foi observada a possibilidade de uma morbidade altamente significativa de comprometimento neurológico⁴³⁻⁴⁶ e a otorrinolaringologia pediátrica também se sensibilizou para a possibilidade de sequelas de longo prazo no lactente, em decorrência da anestesia^{47,48} e da exposição à radiação^{49,50}. Se esta morbidade potencial associada ao tratamento pode ocorrer, somente poderá ser determinada por um acompanhamento de longo prazo. Demos um passo a frente no cuidado do hemangioma congênito, porém ainda precisamos determinar quais serão as respostas dos pacientes e os mecanismos subjacentes que causam essas diferenças.

O tumor otorrinolaringológico pediátrico mais comum e extremamente difícil para tratar é o angiofibroma juvenil. O tratamento destes tumores evoluiu ao longo do último quarto de século e agora inclui a embolização⁵¹ e várias formas de ablação cirúrgica. Atualmente, o uso de radiação é reservado principalmente para aqueles tumores que não são ressecáveis, porque os efeitos da radiação em crianças, em longo prazo, são substanciais. Os clínicos de hoje estão cientes das sequelas graves e desejam evitar a radiação quando possível. Durante os últimos dois anos houve pelo menos três relatos⁵²⁻⁵⁴ referentes à biologia molecular desses tumores que permitem ao clínico prever qual deles será o mais difícil de tratar em termos de agressividade e recorrência, o que deve levar a modificações na intervenção. Verificou-se que uma elevada expressão da metalopeptidase 9 da matriz (MMP-9), também conhecida como colagenase do tipo IV 92 kDa, gelatinase 92 kDa ou gelatinase B (GELB), estava associada a um mau prognóstico para pacientes com angiofibroma juvenil que foram tratados cirurgicamente⁵⁴. Estes estudos têm motivado a intervenção genética para o controle e talvez cura do angiofibroma juvenil.

A restauração de uma via aérea adequada em lactentes e crianças, após doença congênita ou adquirida, tornou-se um procedimento operacional padrão em consequência dos estudos iniciais e relatórios dos médicos Fearon e Cotton⁵⁵⁻⁵⁷ na década de 70. Recentemente, surgiu uma nova abordagem: o desenvolvimento de vários tipos de suportes experimentais que podem permitir um incremento na nossa capacidade de corrigir estas lesões. Um exemplo destes estudos é o modelo em coelhos de Shin *et al* da Coreia^{58,59}. Eles utilizaram condrócitos alogênicos cultivados com estrutura de cartilagem derivada de suínos (porcine cartilage derived substance - PCS) para a reconstrução parcial do defeito traqueal em coelhos. Um pó feito a partir de cartilagem auricular suína triturada e descelularizada foi formado como um suporte para camadas de 5 mm x 12 mm (altura x diâmetro). Condrócitos de cartilagem articular de coelho foram expandidos e cultivados com este suporte de camadas de PCS. Após 7 semanas de cultura, os suportes foram implantados num defeito traqueal artificial de 5 mm x 10 mm, em seis coelhos. Os locais foram avaliados endoscopicamente, radiologicamente, histologicamente e funcionalmente em duas, quatro e oito semanas de pós-operatório. Nenhum dos seis coelhos apresentou qualquer sinal de desconforto respiratório. O exame endoscópico não mostrou nenhum colapso ou bloqueio da traqueia reconstruída e os defeitos foram completamente cobertos com epitélio respiratório regenerado. A tomografia computadorizada mostrou bom contorno luminal da traqueia. Os dados histológicos pós-operatórios mostraram que o condrócito implantado for-

mou com sucesso uma neocartilagem com resposta inflamatória mínima e pouco tecido de granulação. A frequência de batimento ciliar do epitélio regenerado foi semelhante à da mucosa adjacente normal. Conclui-se que a forma e a função da traqueia reconstruída utilizando condrócitos allogênicos cultivados com suporte de camadas PCS, foi restaurada com sucesso e sem qualquer rejeição do enxerto. Este e outros estudos⁶⁰⁻⁶² similares parecem promissores e devem nos levar ao uso em nossos pacientes. Infelizmente alguns dos ensaios humanos têm sido controversos em termos éticos e na apresentação completa da condição pós-operatória do paciente⁶³⁻⁶⁵. Em um caso de outro grupo⁶⁶, contudo, embora o paciente tenha morrido de uma parada cardíaca não relacionada ao procedimento 23 dias após a implantação, verificou-se que o mesmo tinha um transplante traqueal aberto e estável e anastomoses intactas. Na autópsia, os resultados histopatológicos do enxerto traqueal transplantado mostraram epitélio escamoso, mas não ciliado, neovascularização, feixes de células musculares alfa-sma-positivas, glândulas serosas e fibras nervosas com células nervosas S-100-positivas na submucosa, e condrócitos intactos na cartilagem.

A amigdalectomia (tonsilectomia) é uma das operações de otorrinolaringologia pediátrica mais frequentemente realizadas. É indicada para uma variedade de condições, incluindo faringite recorrente e tonsilar, obstrução das vias aéreas como um contribuinte para a apneia obstrutiva do sono e outros problemas. O procedimento está associado com morbidades pós-operatórias significativas, incluindo sangramento, desidratação, dor e as taxas de mortalidade relatadas foram de 0,002% na Suécia⁶⁷, 0,008% em Israel⁶⁸ a 0,020% na Austrália⁶⁹. “Estudos randomizados controlados” têm sido muitas vezes chamados de “padrão ouro” na avaliação de tratamentos médicos. Ao examinar a literatura, verificou-se, em trabalho próprio, que havia em 2007, 9 (nove) ensaios randomizados controlados sobre a tonsilectomia, com resultados medidos em termos de infecção, alívio da obstrução das vias aéreas e/ou qualidade de vida⁷⁰. O conceito de um estudo controlado e randomizado se refere a meta desejável de obter dados objetivos que nos permitam avaliar a eficácia. A análise determinou, no entanto, que embora nominalmente “randomizado”, nem todos foram incluídos. A gama de pacientes por fim incluídos nesses estudos foi o resultado de vários modos de seleção – não os caracterizando como “aleatórios”.

Surge a pergunta: como foram escolhidos esses sujeitos? Estes estudos foram analisados para identificar quais os fatores de risco para suscetibilidade intrínseca e extrínseca à doença e suas sequelas foram utilizadas para determinar tanto a inclusão como a exclusão de indivíduos. As composições das populações estudadas, as coortes, foram analisadas para caracterizar a validade externa dos estudos. Os fatores de risco incluíram deficiências imunológicas, anemia, valvopatia cardíaca, portadores de estreptococos, abscesso peritonsilar, malformação craniofacial, infecções virais prévias, defeitos cognitivos e de aprendizagem, obesidade, insuficiência de crescimento, exposição à fumaça do tabaco, acesso a cuidados médicos e pobreza. Esses fatores de risco foram categorizados quanto a se eles representavam suscetibilidade intrínseca ou extrínseca, e se resultariam em seqüela intrínseca ou extrínseca. Em 7 dos 9 relatos, foi especificamente afirmado

que alguns dos fatores de risco eram critérios para exclusão de indivíduos. Todos os estudos foram realizados em ambientes urbanos/suburbanos em países pós-industrializados. Nos estudos que forneceram informações sobre o *status* social e econômico de suas coortes, estas tendiam a representar pacientes de famílias relativamente bem-educadas. Em seguida, após esses estudos eliminarem os pacientes considerados inadequados por várias razões, dependendo do estudo, ao todo, apenas 60% dos indivíduos considerados adequados passaram a ser incluídos e, destes, 54% dos considerados adequados concluíram o estudo. De acordo com os dados disponíveis, a desistência dos pais ou uma alteração na intervenção (por exemplo, uma operação num sujeito de controle ou vice-versa) ocorreu para 13% dos que completaram os estudos. “Randomizado” – já era.

Dentre esses estudos, tornou-se particularmente influente o de Paradise *et al*, em 1984⁷¹. Este estudo propôs que a elegibilidade para os ensaios de tonsilectomia deve depender do preenchimento de quatro critérios que incluíram: a documentação de ocorrências de tonsilite – sete ou mais episódios no ano anterior, cinco ou mais em cada um dos dois anos anteriores ou três ou mais em cada um dos três anos anteriores. Estas conclusões foram baseadas na elegibilidade de 187 sujeitos, o total da coorte do estudo, de uma população candidata que os pesquisadores selecionaram a partir de 2.043 sujeitos em potencial. Falando sobre “limitações” – destes 187 sujeitos “elegíveis”, 97 rejeitaram a randomização e 91 aceitaram a randomização. Assim, todo o estudo – e suas conclusões influentes — baseiam-se em 91 indivíduos auto selecionados. Esta não é certamente uma população da qual os resultados possam ser aplicados a todas as crianças, considerando-se a grande variedade de perfis físicos, médicos e socioeconômicos. E, é claro, o pequeno número de sujeitos não têm o poder de permitir a identificação de complicações que ocorrem ao longo do tempo e/ou que são pouco frequentes, mas potencialmente graves. Também não foi possível considerar o que ocorreu após o período do estudo considerado. O problema geral dos critérios derivados deste estudo é que a intervenção foi recomendada somente após a criança ter sofrido uma morbidade significativa. Os dados do relatório de Paradise *et al* de 1984 foram adotados total ou em grande parte para a criação e implementação de diretrizes clínicas para tonsilectomia e adenoidectomia em muitas nações, incluindo os Estados Unidos⁷², a Europa⁷³, os Países Baixos⁷⁴, o Reino Unido⁷⁵ e a Itália⁷⁶. Retrospectivamente, teria sido mais lógico se os recursos tivessem sido dirigidos na determinação de quem ficaria doente antes da ocorrência da doença.

Estudos demonstram que quando as diretrizes foram aplicadas, como no caso do Reino Unido, houve uma diminuição no número de tonsilectomia realizadas, o que levou a um aumento da morbidade associada à faringotonsilite^{77,78}. Entre 1991 e 2011, a taxa de tonsilectomia total caiu 44%. No mesmo período, a taxa de admissão de tonsilectomia aumentou 310% (o coeficiente de correlação de Pearson = -0,67, $p = 0,01$). A taxa de admissão de abscesso peritonsilar aumentou 31% ($p = -0,79$, $p < 0,01$). Entre 1996 e 2011, a taxa total de tonsilectomia caiu 41% e a taxa de admissão de abscessos retro e parafaríngeos aumentou em 39% ($p = -0,55$, $p = 0,026$). Houve um aumento global de 14% na permanência hospitalar associado à tonsilectomia e dor de garganta. Isso ocorreu apesar da grande

queda no número de tonsilectomias e da redução do tempo de internação hospitalar. Os esforços para reduzir a taxa de tonsilectomia foram correlacionados com um aumento significativo nas admissões de emergência. O aumento do índice de abscessos retro e parafaríngeos é o dado mais alarmante devido à alta mortalidade dessas condições. Os dados de permanência hospitalar do Reino Unido não revelaram nenhuma economia significativa.

Estes critérios equivocados devem ser rejeitados. Atualmente o clínico deve tomar a decisão para a tonsilectomia com base no paciente como um todo - uma definição personalizada ou de precisão. Felizmente, temos dados que auxiliam na tomada dessas decisões. O registro médico eletrônico foi introduzido em grande parte do mundo pós-industrial, combinado com um prontuário estruturado, para ajudar a determinar quais os sintomas ou outras condições que a criança apresenta e que indicariam que uma tonsilectomia seria benéfica. O otorrinolaringologista precisa determinar se a criança teve ou não infecções recorrentes, quantas vezes elas ocorreram e se a frequência das infecções aumentou ou diminuiu. Os muitos fatores de risco predisponentes precisam ser levados em consideração, incluindo a suscetibilidade genética à infecção, como evidenciado por testes genéticos diretos e/ou a associação com o fenótipo ou outras características. É necessária a informação se a criança tem disfagia e se há histórico de halitose.

É sabido que a qualidade de vida quase sempre melhora após a tonsilectomia. Os problemas relacionados com a qualidade de vida causados pela tonsilite precisam ser verificados, como o absenteísmo escolar, o tempo de trabalho perdido pelos familiares, a dor e desconforto sofridos pela criança. A eficácia da tonsilectomia no tratamento da apneia obstrutiva do sono tem sido demonstrada em muitos pacientes. O clínico deve determinar se há sintomas e sinais de apneia obstrutiva do sono e obter dados objetivos sobre o seu tipo. A maioria das apneias obstrutivas do sono é uma combinação da central e obstrutiva, e um estudo do sono pode determinar a contribuição de cada uma, dando ao clínico informações sobre se a remoção das tonsilas e da adenoide seria útil. O histórico de um abscesso peritonsilar ou abscesso parafaríngeo é fundamental para a tomada de decisão de uma intervenção cirúrgica. O diagnóstico físico deve determinar se existe linfadenopatia cervical, abscesso tonsilar, tonsilite e/ou assimetria tonsilar. A investigação deve ter em conta o acesso da criança aos cuidados de saúde e, entre os cofatores, se a criança vive em situação de pobreza, o que pode indicar desnutrição. À medida que o conhecimento da composição genética de um indivíduo e as interações epigenéticas se acumulam, seremos capazes de determinar quem terá infecções graves, antes que muitas destas ocorram. Um estudo com gêmeos de 2005⁷⁹ e 2006⁸⁰, mostrou que os efeitos genéticos explicaram 62% da variação na causalidade da tonsilite recorrente, com a restante variância atribuída aos efeitos ambientais. Não houve evidência de efeitos genéticos específicos do sexo na probabilidade de tonsilite recorrente.

O relatório italiano de 2007 de Grasso, Guerci, Zocconi, Milanese, Segat e Crovella foi o primeiro a associar o genótipo MBL2 00 à tonsilite recorrente, quando comparado com os controles saudáveis⁸¹. Esses resultados foram confirmados em 2009⁸². Em relação aos polimorfismos do gene receptor Toll-like

(TLR), os portadores dos polimorfismos do TLR4 apresentaram um risco aproximadamente 3 vezes maior para o estreptococo beta-hemolítico do grupo A (ou *Streptococcus pyodenes* do grupo A - GAS) e essa associação foi mais profunda em pacientes com recorrência de tonsilite⁸³. No entanto, a presença do polimorfismo TLR4-T399I foi associada a um risco 2 vezes menor de ser portador do *Haemophilus influenzae*. Estes achados indicaram que em infecções tonsilares, os polimorfismos de TLR4 predisõem os indivíduos à infecção por GAS, embora protejam contra a infecção por *Haemophilus influenzae*. Verificou-se que os polimorfismos manganês-superóxido-dismutase e glutatona peroxidase 1 (MnSOD Ala-9Val) são significativamente diferentes para os controles *versus* os pacientes com tonsilite recorrente ($P = 0,009$), enquanto não houve diferença significativa entre os pacientes com hipertrofia tonsilar e o grupo de controle ($P = 0,369$)⁸⁴. Em um estudo da Turquia, verificou-se que o polimorfismo MnSOD Ala-9Val provoca susceptibilidade à tonsilite recorrente. Este estudo sugere que pode haver uma possível relação entre infecções locais e recorrentes ou inflamação do tecido tonsilar e o polimorfismo de nucleotídeo único MnSOD Ala-9Val em pacientes pediátricos com tonsilite recorrente. Existem atualmente pelo menos três marcadores genéticos; mannose - MBL2 00, gene do receptor Toll-like -TLR4-T399I e polimorfismos de manganês-superóxido-dismutase e glutatona peroxidase 1 MnSOD Ala-9Val – que podem ser utilizados para prever qual criança pode ser afetada. Espera-se que estes, com a maior disponibilidade de rastreio genético, estarão disponíveis para o otorrinolaringologista na tomada de decisões sobre as intervenções apropriadas. Nós progredimos das diretrizes gerais de “massa” e estudos randomizados do século XX à medicina personalizada, de precisão do século XXI.

Agora o enfoque será no desenvolvimento que deu a nossa especialidade um papel particularmente central, tanto para a saúde individual como para a saúde de nossa sociedade. Tem a ver com o fato de que hoje, a capacidade de se comunicar efetivamente é de fundamental importância para prosperar, para o estar bem. Na nossa capacidade de cuidar e otimizar a audição, a voz, a fala e a linguagem, recai, com particular pertinência, o ônus de aumentar a chance de êxito, individualmente e como sociedade. Dito de outra forma, a mudança tecnológica e social trouxe uma redefinição dessas famosas palavras, “A sobrevivência do mais apto”. Hoje, “mais apto” não se aplica, digamos, a uma grande força física ou mesmo à destreza manual: Stephen Hawkins, para dar um exemplo notável, é deficiente em ambos e, no entanto, nos termos de Darwin, produziu uma prole saudável. Talvez um exemplo ainda mais impressionante seja Richard Glatzer, o diretor de cinema que sofria dos últimos estágios da esclerose lateral amiotrófica (ELA) e que morreu recentemente: ele conseguia mover apenas um dedo quando dirigiu “*Still Alice*”, que ganhou o Oscar por sua atriz principal. *Fitness* agora se aplica à capacidade de comunicar de forma eficiente, bem e de uma maneira ideal. E isso é o que os otorrinolaringologistas pediátricos possibilitam.

Considere que em 1900, 80% da população trabalhava ou na agricultura ou na indústria. Ganhavam a vida com o suor de seu rosto — como Adão — e por suas mãos – trabalho manual. Os outros 20% da população tinha empregos na

área administrativa: seus meios de subsistência foram adquiridos através de suas habilidades de comunicação. Naquela época, as iniciativas de saúde pública eram dirigidas para a nutrição e doenças infecciosas – precisava-se de uma população forte e saudável para assar o pão, costurar a bainha, extrair o carvão, colher o trigo e carregar os tijolos. Mas a única constância na vida é a mudança, e os padrões de emprego não são exceção. Em 1950, a força de trabalho manual diminuiu para 60%, com 40% dos empregados dependentes de suas habilidades de comunicação. E, enquanto entrávamos no novo milênio, legitimamente chamado de “A Era da Comunicação”, o emprego na área administrativa representava 75% da força de trabalho e do restante, 3% eram agricultores e 22% de trabalhadores da indústria. Explorando esses números, encontramos que muitos dos chamados grupos de trabalho manual, os agricultores e os trabalhadores da indústria, utilizam agora habilidades de comunicação para manter seus meios de subsistência. Atualmente, a agricultura nos países desenvolvidos tem muito menos a ver com o trabalho físico, e requer um planejamento muito mais complexo, alocações de recursos e cumprimento de uma miríade de regras e regulamentos. O iPad – o *smartphone* – substituíram o forçado. Quanto ao trabalho da indústria, hoje em dia se refere mais ao monitoramento de robôs e linhas de montagem automatizadas. Em 1900 a construção de um automóvel tomava 303 horas de mão de obra: hoje leva 20! O filme *Tempos Modernos* de Charlie Chaplin é apenas uma excelente nostalgia. Eu imagino que o “*Tempos Modernos*” de hoje, em vez de mostrar um frenético trabalhador da linha de montagem, mostraria um trabalhador histórico com senhas perdidas! A previsão de crescimento dos novos postos de trabalho na era da comunicação indica um aumento de 92% nos empregos que utilizam a comunicação, como assistentes administrativos, professores de escolas primárias, enfermeiros, vendedores de varejo, contabilistas, auditores, etc. Poucos empregos novos são projetados para trabalhadores braçais, uma vez que, uma máquina escavadeira que agora opera com 37 trabalhadores, faz o trabalho anteriormente exigido de 7.000 homens com pás e picaretas; uma colheitadeira de ensilagem corta o milho no campo e o coloca no silo sem um único ser humano manipular os talos. Dada a grande necessidade de trabalhadores com boas habilidades de comunicação, é essencial considerar a incidência e a prevalência desse distúrbio.

Nos Estados Unidos a prevalência de perda auditiva é de 8,6% para distúrbios da voz e da fala, e 9,5% para distúrbios de linguagem. Em crianças é conservadoramente 7,4%. Em geral, cerca de 9% da população sofre de um distúrbio de comunicação e o percentual afetado aumenta com a idade. Qual é o efeito desses distúrbios de comunicação no indivíduo? Apenas 58% dos que sofrem de transtornos de comunicação estão empregados, em comparação com 75% da população total empregada. Aqueles incapazes de falar claramente têm o dobro da taxa de desemprego do resto da população. Adicionando insulto à injúria, aqueles com distúrbios de comunicação tem três vezes mais probabilidades de estar na parte inferior da escala de renda e têm uma renda média de cerca de metade do resto da população. Assim, os distúrbios de comunicação resultam em mais de 9% da população tendo o dobro da taxa de desemprego do restante e com metade da renda média - um quadro perturbador considerando que muitas condições são tratáveis

e tornam-se um grande peso na sociedade. A saúde das nações – obrigado Adam Smith – é agora, no século XXI, dependente da maximização da comunicação: a audição, a voz, a fala e a linguística – capacidades da força de trabalho. Nós, como otorrinolaringologistas, sabemos que essas habilidades são fenômenos biológicos. O foco da saúde pública da nação deve e será dirigido à prevenção, cura e cuidado destas doenças de comunicação, a maioria das quais têm suas origens na criança, com suas sequelas deletérias no adulto. Nós, os otorrinolaringologistas pediátricos, somos os médicos responsáveis por essa implementação.

Além das mudanças provocadas pela tecnologia, o envelhecimento da população é altamente pertinente⁸⁵. Em 2050, em todas as projeções, teremos muitos menos trabalhadores para cada pessoa dependente – jovem e velha – do que temos hoje. Como indica a agência dos EUA de estatísticas trabalhistas, haverá uma “mudança dramática para baixo na disponibilidade de trabalhadores potenciais em relação às pessoas fora da idade normal de trabalho”. A China, em resposta a essas projeções, mudou recentemente a sua política de “filho único” por casal para “dois”, para evitar ficar sem trabalhadores no futuro. Em 2050 haverá cerca de 10% a 15% menos trabalhadores sustentando toda a população. O número de trabalhadores aposentados — a relação de apoio potencial (*potential support ratio* PSR), que é igual ao número de pessoas com idades compreendidas entre os 20 e os 64 anos dividido pelo número de pessoas com 65 anos e mais, para os Estados Unidos, é atualmente 4.6. Este índice tem projeção de declínio para 3,5 em 2050 e para 1,9 em 2100⁸⁶. Uma situação semelhante foi calculada para a Europa⁸⁷, onde estima-se que até 2050, o potencial da população ativa em relação aos mais velhos de 65 anos irá se reduzir pela metade de 4 para 2.

À medida que vivemos mais tempo e temos menos filhos, a porcentagem de indivíduos em idade ativa diminuirá. As Nações Unidas projetam que, globalmente, até 2030, o número de trabalhadores por pessoa mais velha irá diminuir de 7 para 4,9⁸⁸. Dados de 2016 das Nações Unidas estimam que, para os países mais desenvolvidos, em 2050 haverá 7,3% menos trabalhadores entre 15 a 64 anos para apoiar um aumento de 8,8% em pessoas com 65 anos de idade ou mais. Assim, cada trabalhador deverá produzir um aumento de 16,1% de riqueza econômica apenas para manter o *status quo* de 2016. Visto que a prevalência de transtornos de comunicação resulta em um desemprego de cerca de 4,5%, se essas condições não tiverem um avanço, a força de trabalho de 2050 terá que produzir 20% mais riqueza econômica para manter o *status quo* – e estamos falando de cálculos feitos para apenas vinte e cinco anos a contar de agora.

Esta projeção de mais idosos sustentados por um número menor de trabalhadores, determina a importância primordial da prevenção e cura de distúrbios de comunicação que, em sua maioria, se originam nas primeiras fases da vida: no sentido econômico, cada recém-nascido torna-se cada vez mais precioso e a sociedade exige que cada nova criança seja capacitada em direção a habilidades favoráveis de comunicação para que se torne uma pessoa economicamente produtiva.

A redefinição da sobrevivência do mais apto pertence não apenas aos indivíduos, mas às sociedades. A compaixão pelo benefício individual e social segue o mesmo caminho. As nações mais aptas serão aquelas que otimizarem as habili-

dades de comunicação de suas populações. Se os indivíduos de nossa população e de uma nação forem os mais aptos para sobreviver na era da comunicação, a prevenção, a cura e o cuidado dos distúrbios de comunicação devem ser uma missão primária de saúde pública no século XXI. Este é o chamado do otorrinolaringologista pediátrico. Os otorrinolaringologistas pediátricos são os médicos posicionados singularmente para atenuar e curar muitos destes distúrbios pelo diagnóstico precoce e tratamento da criança.

Referências bibliográficas

1. Pub Med. 2015. (Accessed 10/17/15, at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.)
2. Dalzell L, Orlando M, MacDonald M, *et al.* The New York State universal newborn hearing screening demonstration project: ages of hearing loss identification, hearing aid fitting, and enrollment in early intervention. *Ear and hearing* 2000;21:118-30.
3. Zhu Y, Chen J, Liang C, *et al.* Connexin26 (GJB2) deficiency reduces active cochlear amplification leading to late-onset hearing loss. *Neuroscience* 2015;284:719-29.
4. Lefebvre PP, Van De Water TR. Connexins, hearing and deafness: clinical aspects of mutations in the connexin 26 gene. *Brain research Brain research reviews* 2000;32:159-62.
5. Nivloni Kde A, da Silva-Costa SM, Pomilio MC, *et al.* Newborn hearing screening and genetic testing in 8974 Brazilian neonates. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010;74:926-9.
6. Wang Q-J, Zhao Y-L, Rao S-Q, *et al.* Newborn hearing concurrent gene screening can improve care for hearing loss: A study on 14,913 Chinese newborns. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 2011;75:535-42.
7. Lu J, Qian Y, Li Z, *et al.* Mitochondrial haplotypes may modulate the phenotypic manifestation of the deafness-associated 12S rRNA 1555A>G mutation. *Mitochondrion* 2010;10:69-81.
8. Tang X, Zheng J, Ying Z, *et al.* Mitochondrial tRNA(Ser(UCN)) variants in 2651 Han Chinese subjects with hearing loss. *Mitochondrion* 2015;23:17-24.
9. Nishio SY, Hattori M, Moteki H, *et al.* Gene expression profiles of the cochlea and vestibular endorgans: localization and function of genes causing deafness. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology* 2015;124 Suppl 1:6s-48s.
10. Shearer AE, Smith RJH. Massively Parallel Sequencing for Genetic Diagnosis of Hearing Loss: The New Standard of Care. *Otolaryngology -- Head and Neck Surgery* 2015;153:175-82.
11. Usami S. Molecular diagnosis of deafness-a preface. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology* 2015;124 Suppl 1:5s.
12. Askew C, Rochat C, Pan B, *et al.* Tmc gene therapy restores auditory function in deaf mice. *Science translational medicine* 2015;7:295ra108.
13. Gordon KA, Wong DD, Papsin BC. Bilateral input protects the cortex from unilaterally-driven reorganization in children who are deaf. *Brain : a journal of neurology* 2013;136:1609-25.
14. Jiwani S, Papsin BC, Gordon KA. Early unilateral cochlear implantation promotes mature cortical asymmetries in adolescents who are deaf. *Human brain mapping* 2015.
15. Giannantonio S, Polonenko MJ, Papsin BC, Paludetti G, Gordon KA. Experience Changes How Emotion in Music Is Judged: Evidence from Children Listening with Bilateral Cochlear Implants, Bimodal Devices, and Normal Hearing. *PloS one* 2015;10:e0136685.
16. Zheng Y, Godar SP, Litovsky RY. Development of Sound Localization Strategies in Children with Bilateral Cochlear Implants. *PloS one* 2015;10:e0135790.

17. Galvin KL, Mok M. Everyday Listening Performance of Children Before and After Receiving a Second Cochlear Implant: Results Using the Parent Version of the Speech, Spatial, and Qualities of Hearing Scale. *Ear and hearing* 2015.
18. Bess FH, Tharpe AM. Unilateral hearing impairment in children. *Pediatrics* 1984;74:206-16.
19. Purcell PL, Shinn JR, Davis GE, Sie KC. Children with unilateral hearing loss may have lower intelligence quotient scores: A meta-analysis. *The Laryngoscope* 2015.
20. Kenworthy OT, Klee T, Tharpe AM. Speech recognition ability of children with unilateral sensorineural hearing loss as a function of amplification, speech stimuli and listening condition. *Ear and hearing* 1990;11:264-70.
21. Kopun JG, Stelmachowicz PG, Carney E, Schulte L. Coupling of FM systems to individuals with unilateral hearing loss. *Journal of speech and hearing research* 1992;35:201-7.
22. Lieu JE. Management of Children with Unilateral Hearing Loss. *Otolaryngologic clinics of North America* 2015.
23. Peters JP, Ramakers GG, Smit AL, Grolman W. Cochlear implantation in children with unilateral hearing loss: A systematic review. *The Laryngoscope* 2015.
24. Felton M, Hill-Feltham P, Bruce IA. The role of stability measurements of the Baha(R) system in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2014;78:513-6.
25. Cullington H, Bele D, Brinton J, Lutman M. United Kingdom national paediatric bilateral cochlear implant audit: preliminary results. *Cochlear implants international* 2013;14 Suppl 4:S22-6.
26. Luyten A, Bettens K, D'Haeseleer E, *et al.* The impact of palatal repair before and after 6 months of age on speech characteristics. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2014;78:787-98.
27. Sarant J, Harris D, Bennet L, Bant S. Bilateral versus unilateral cochlear implants in children: a study of spoken language outcomes. *Ear and hearing* 2014;35:396-409.
28. Sundqvist A, Lyxell B, Jonsson R, Heimann M. Understanding minds: early cochlear implantation and the development of theory of mind in children with profound hearing impairment. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2014;78:537-43.
29. Labanca L, Alves CR, Braganca LL, Dorim DD, Alvim CG, Lemos SM. Language evaluation protocol for children aged 2 months to 23 months: analysis of sensitivity and specificity. *CoDAS* 2015;27:119-27.
30. Spencer-Smith MM, Spittle AJ, Lee KJ, Doyle LW, Anderson PJ. Bayley-III Cognitive and Language Scales in Preterm Children. *Pediatrics* 2015;135:e1258-65.
31. Williams TR, Alam S, Gaffney M. Progress in identifying infants with hearing loss-United States, 2006-2012. *MMWR Morbidity and mortality weekly report* 2015;64:351-6.
32. Coplan J, Gleason JR. Quantifying language development from birth to 3 years using the Early Language Milestone Scale. *Pediatrics* 1990;86:963-71.
33. Coplan J, Gleason JR. Test-retest and interobserver reliability of the Early Language Milestone Scale, second edition. *Journal of pediatric health care : official publication of National Association of Pediatric Nurse Associates & Practitioners* 1993;7:212-9.
34. Ruben RJ. Language screening as a factor in the management of the pediatric otolaryngic patient. Effectiveness and efficiency. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery* 1991;117:1021-5.
35. Leaute-Labreze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Thambo JB, Taieb A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *The New England journal of medicine* 2008;358:2649-51.
36. Buckmiller L, Dyamenahalli U, Richter GT. Propranolol for airway hemangiomas: case report of novel treatment. *The Laryngoscope* 2009;119:2051-4.
37. Denoyelle F, Le Boulanger N, Enjolras O, Harris R, Roger G, Garabedian EN. Role of Propranolol in the therapeutic strategy of infantile laryngotracheal hemangioma. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2009;73:1168-72.

38. Jephson CG, Manunza F, Syed S, Mills NA, Harper J, Hartley BE. Successful treatment of isolated subglottic haemangioma with propranolol alone. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2009;73:1821-3.
39. Leboulanger N, Fayoux P, Teissier N, *et al.* Propranolol in the therapeutic strategy of infantile laryngotracheal hemangioma: A preliminary retrospective study of French experience. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010;74:1254-7.
40. Truong MT, Perkins JA, Messner AH, Chang KW. Propranolol for the treatment of airway hemangiomas: a case series and treatment algorithm. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010;74:1043-8.
41. Leaute-Labreze C, Hoeger P, Mazereeuw-Hautier J, *et al.* A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma. *The New England journal of medicine* 2015;372:735-46.
42. Wedgeworth E, Glover M, Irvine AD, *et al.* Propranolol in the treatment of infantile hemangiomas: Lessons from the European Propranolol In the Treatment of Complicated Haemangiomas (PITCH) Taskforce Survey. *The British journal of dermatology* 2015.
43. Leaute-Labreze C, Voisard JJ, Moore N. Oral Propranolol for Infantile Hemangioma. *The New England journal of medicine* 2015;373:284-5.
44. Kroes MC, Strange BA, Dolan RJ. Beta-adrenergic blockade during memory retrieval in humans evokes a sustained reduction of declarative emotional memory enhancement. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 2010;30:3959-63.
45. Hoeger PH. Propranolol for infantile haemangiomas: certain chances, potential risks. *The British journal of dermatology* 2015;172:3-4.
46. Langley A, Pope E. Propranolol and central nervous system function: potential implications for paediatric patients with infantile haemangiomas. *The British journal of dermatology* 2015;172:13-23.
47. Mann GE, Kahana M. The uncomfortable reality ... We simply do not know if general anesthesia negatively impacts the neurocognitive development of our small children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2015;79:1379-81.
48. Rappaport BA, Suresh S, Hertz S, Evers AS, Orser BA. Anesthetic neurotoxicity--clinical implications of animal models. *The New England journal of medicine* 2015;372:796-7.
49. Brenner D, Elliston C, Hall E, Berdon W. Estimated risks of radiation-induced fatal cancer from pediatric CT. *AJR American journal of roentgenology* 2001;176:289-96.
50. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography--an increasing source of radiation exposure. *The New England journal of medicine* 2007;357:2277-84.
51. Kopeć T, Borucki Ł, Szyfter W. Fully endoscopic resection of juvenile nasopharyngeal angiofibroma – Own experience and clinical outcomes. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*;78:1015-8.
52. Renkonen S, Cardell LO, Mattila P, *et al.* Toll-like receptors 3, 7, and 9 in Juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *APMIS : acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica* 2015;123:439-44.
53. Sun X, Guo L, Wang H, *et al.* The presence of tumor-infiltrating IL-17-producing cells in juvenile nasopharyngeal angiofibroma tumor microenvironment is a poor prognostic factor. *American journal of otolaryngology* 2014;35:582-8.
54. Sun X, Guo L, Wang J, *et al.* Prognostic value of matrix metalloproteinase 9 expression in patients with juvenile nasopharyngeal angiofibroma: tissue microarray analysis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2014;78:1232-8.
55. Cotton R. Management of subglottic stenosis in infancy and childhood. Review of a consecutive series of cases managed by surgical reconstruction. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology* 1978;87:649-57.

56. Fearon B, Cotton R. Surgical correction of subglottic stenosis of the larynx. Preliminary report of an experimental surgical technique. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology* 1972;81:508-13.
57. Fearon B, Cotton R. Surgical correction of subglottic stenosis of the larynx in infants and children. Progress report. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology* 1974;83:428-31.
58. Shin YS, Choi JW, Park JK, *et al.* Tissue-engineered tracheal reconstruction using mesenchymal stem cells seeded on a porcine cartilage powder scaffold. *Annals of biomedical engineering* 2015;43:1003-13.
59. Shin YS, Lee BH, Choi JW, *et al.* Tissue-engineered tracheal reconstruction using chondrocyte seeded on a porcine cartilage-derived substance scaffold. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2014;78:32-8.
60. Chang JW, Park SA, Park JK, *et al.* Tissue-engineered tracheal reconstruction using three-dimensionally printed artificial tracheal graft: preliminary report. *Artificial organs* 2014;38:E95-e105.
61. Hong HJ, Chang JW, Park JK, *et al.* Tracheal reconstruction using chondrocytes seeded on a poly(L-lactic-co-glycolic acid)-fibrin/hyaluronan. *Journal of biomedical materials research Part A* 2014;102:4142-50.
62. Jacobs IN, Redden RA, Goldberg R, *et al.* Pediatric laryngotracheal reconstruction with tissue-engineered cartilage in a rabbit model. *The Laryngoscope* 2015.
63. Inquiry Finds Misconduct by a Top HENRY FOUNTAIN Surgeon, Paolo Macchiarini. *New York Times* 2015. (Accessed 5/20/2015, 2015, at <http://www.nytimes.com/2015/05/21/world/europe/inquiry-finds-misconduct-by-a-top-surgeon-paolo-macchiarini.html>.)
64. Paolo Macchiarini is not guilty of scientific misconduct. *Lancet* (London, England) 2015;386:932.
65. Gonfiotti A, Jaus MO, Barale D, *et al.* The first tissue-engineered airway transplantation: 5-year follow-up results. *Lancet* (London, England) 2014;383:238-44.
66. Berg M, Ejnell H, Kovacs A, *et al.* Replacement of a tracheal stenosis with a tissue-engineered human trachea using autologous stem cells: a case report. *Tissue engineering Part A* 2014;20:389-97.
67. Ostvoll E, Sunnergren O, Ericsson E, *et al.* Mortality after tonsil surgery, a population study, covering eight years and 82,527 operations in Sweden. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery* 2015;272:737-43.
68. Cohen D, Dor M. Morbidity and mortality of post-tonsillectomy bleeding: analysis of cases. *The Journal of laryngology and otology* 2008;122:88-92.
69. Harris I, Madan A, Naylor J, Chong S. Mortality rates after surgery in New South Wales. *ANZ journal of surgery* 2012;82:871-7.
70. Ruben RJ. Randomized controlled studies and the treatment of middle-ear effusions and tonsillar pharyngitis: how random are the studies and what are their limitations? *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2008;139:333-9.
71. Paradise JL, Bluestone CD, Bachman RZ, *et al.* Efficacy of tonsillectomy for recurrent throat infection in severely affected children. Results of parallel randomized and nonrandomized clinical trials. *N Engl J Med* 1984;310:674-83.
72. Baugh RF, Archer SM, Mitchell RB, *et al.* Clinical practice guideline: tonsillectomy in children. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2011;144:S1-30.
73. Lescanne E, Chiron B, Constant I, *et al.* Pediatric tonsillectomy: clinical practice guidelines. *European annals of otorhinolaryngology, head and neck diseases* 2012;129:264-71.

74. Verschuur HP, Raats CJ, Rosenbrand CJ. [Practice guideline 'Adenoid and tonsil disorders in secondary care']. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde* 2009;153:B295.
75. Management of sore throat and indications for tonsillectomy: A national clinical guideline. Elliott House 8 -10 Hillside Crescent Edinburgh EH7 5EA Scottish Intercollegiate Guidelines Network; 2010.
76. Sistema Nazionale Linee Guida: Appropriateness and safety of tonsillectomy and/or adenoidectomy 2008.
77. Koshy E, Murray J, Bottle A, *et al.* Significantly increasing hospital admissions for acute throat infections among children in England: is this related to tonsillectomy rates? *Archives of disease in childhood* 2012;97:1064-8.
78. Lau AS, Upile NS, Wilkie MD, Leong SC, Swift AC. The rising rate of admissions for tonsillitis and neck space abscesses in England, 1991-2011. *Annals of the Royal College of Surgeons of England* 2014;96:307-10.
79. Kvestad E, Kvaerner KJ, Roysamb E, Tambs K, Harris JR, Magnus P. Heritability of recurrent tonsillitis. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery* 2005;131:383-7.
80. Kvestad E, Kvaerner KJ, Roysamb E, Tambs K, Harris JR, Magnus P. Recurrent otitis media and tonsillitis: common disease predisposition. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006;70:1561-8.
81. Grasso DL, Guerci VI, Zocconi E, Milanese M, Segat L, Crovella S. MBL2 genetic polymorphisms in Italian children with adenotonsillar hypertrophy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2007;71:1013-6.
82. Grasso DL, Segat L, Zocconi E, Radillo O, Trevisiol C, Crovella S. MBL expression in patients with recurrent tonsillitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2009;73:1550-3.
83. Liadaki K, Petinaki E, Skoulakis C, *et al.* Toll-like receptor 4 gene (TLR4), but not TLR2, polymorphisms modify the risk of tonsillar disease due to *Streptococcus pyogenes* and *Haemophilus influenzae*. *Clinical and vaccine immunology : CVI* 2011;18:217-22.
84. Gurbuzler L, Sogut E, Koc S, *et al.* Manganese-superoxide dismutase and glutathione peroxidase 1 polymorphisms in recurrent tonsillitis and tonsillar hypertrophy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2012;76:1270-3.
85. Ruben RJ. Redefining the survival of the fittest: communication disorders in the 21st century. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1999;49 Suppl 1:S37-8.
86. Ruben RJ. Valedictory--why pediatric otorhinolaryngology is important. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2003;67 Suppl 1:S53-61.
87. Harper S. Economic and social implications of aging societies. *Science (New York, NY)* 2014;346:587-91.
88. World population aging 2016. (Accessed 8/1/2016, 2016, at http://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WorldPopulationAgeing2015_InfoChart.pdf.)