



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

Prevenção da Otite Média na Infância

Ricardo José Alexandrino Brás

Maio'2018



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

Prevenção da Otite Média na Infância

Ricardo José Alexandrino Brás

Orientado por:

Dr. Marco António Alveirinho Cabrita Simão

Maio'2018

Resumo

A otite média é uma patologia com grande impacto na população, principalmente em idade pediátrica, sendo que a otite média aguda é a causa mais comum de prescrição antibiótica na infância. Esta tem inúmeros fatores de risco potencialmente evitáveis, que serão abordados neste artigo de forma pormenorizada. Existem métodos preventivos eficazes que estão a ser estudados e implementados. A importância do saneamento básico como forma de prevenir potenciais sequelas irreversíveis é uma preocupação emergente, principalmente nos países em desenvolvimento, e que tem de ser melhor entendida pelos médicos de diferentes especialidades que contactam com estes doentes. Existem inúmeros tratamentos, porém nem sempre são eficazes e seguros para as crianças, nomeadamente quando envolvem procedimentos cirúrgicos recorrentes. No presente artigo aborda-se primeiramente de forma resumida as definições-chave associadas à otite média, bem como a sua fisiopatologia. De seguida, referem-se diversos estudos epidemiológicos e etiológicos tanto a nível global como regional acerca da otite média. Por último, retratam-se os principais fatores de risco estudados e a respetiva forma de os prevenir, abordando também as formas de tratamento farmacológico e cirúrgico desta patologia.

Abstract

Otitis media is a pathology with great impact in the population, especially in paediatric age, in which the acute otitis media is the leading cause of antibiotic prescription. This disease has a lot of risk factors that are potentially avoidable. These will be addressed later in detail. There are effective preventive methods that are being studied and implemented at the present. The importance of basic sanitation as a way to prevent irreversible complications of otitis media is an emerging concern, particularly in developing countries. They have to be better understood by doctors of different specialties who contact with these patients. There are uncountable methods of treatment, however they are not as effective and safe for children as doctors expect them to be, especially those which involve recurrent surgical procedures. In this article, the keywords related to otitis media are at first defined, as well as the pathophysiology of this disease. Then, I will refer various epidemiological and aetiological studies, worldwide and regional, about otitis media. Finally, I will talk about the main risk factors of this disease and the respective way of preventing them, as well as the different forms of pharmacological and surgical treatment.

Palavras-Chave

Otite Média, Fatores de Risco, Prevenção, Epidemiologia, Tratamento

Key-words

Otitis Media, Risk Factors, Prevention, Epidemiology, Treatment

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.

Ricardo José Alexandrino Brás

Índice

Introdução.....	3
Objetivos.....	5
Material e Métodos.....	6
Global burden of the disease – O problema socio-económico.....	7
Fisiopatologia.....	9
Epidemiologia.....	11
Etiologia.....	13
Fatores de Risco.....	15
Sexo.....	15
Raça.....	15
Atopia.....	16
Aleitamento Artificial.....	16
Fator Sócio-Económico e Cultural.....	17
Infeções das vias aéreas superiores e sazonalidade.....	18
Infantário.....	18
História Familiar/Genética.....	19
Tabaco.....	20
Anormalidades craniofaciais.....	21
Refluxo Gastro-Esofágico.....	21
Biofilmes.....	22
Chucha.....	22
Prevenção Não-Farmacológica.....	23
Vitamina D.....	23
Xilitol.....	23
Zinco.....	24
Prebióticos e Probióticos.....	24
Prevenção Farmacológica.....	25
Vacinação.....	25
Tratamento.....	27
Anti-histamínicos.....	27
Corticoides.....	27
Antibioterapia.....	27
Tratamento Cirúrgico.....	33
Adenoidectomia.....	33

Tubos transtimpânicos.....	34
Amigdalectomia	34
Conclusão.....	36
Agradecimentos	38
Referências Bibliográficas	39

Índice Tabelas:

Tabela 1 - Associação entre a idade das crianças ao primeiro episódio de OMA com o número adicional de OMA até aos 2 anos, observadas após o primeiro episódio ³⁶	11
--	----

Índice das Ilustrações:

Figura 1- Estrutura anatómica do ouvido.....	9
Figura 2- Diferenças entre a anatomia do ouvido na criança e no adulto.....	9
Figura 3 -Fisiopatologia da OMA.....	10
Figura 4- Patogénese da OS.....	10

Introdução

O Universo da Otite Média abrange múltiplas patologias, quer agudas quer crónicas. É importante que um médico, independentemente da sua especialização, seja capaz de identificar sinais de cronicidade desta doença, assim como eventuais complicações já presentes na altura do diagnóstico. Imprescindível é ainda a capacidade de decisão que um médico deve ter, perante a situação urgente de reconhecer quando deve o doente ser reencaminhado para o serviço de Otorrinolaringologia ou quando deve ser tratado imediatamente no local.

A Otite Média Aguda (OMA) define-se como uma infeção aguda do ouvido médio, normalmente acompanhada de sintomas característicos como otalgia e febre, que frequentemente afeta crianças menores de 2 anos de idade. É a causa mais comum de prescrição antibiótica na infância e a segunda causa mais comum de recurso ao médico de família neste mesmo período.¹ Normalmente a infeção não causa otorreia, porém se a membrana timpânica perfurar, o que acontece em aproximadamente 5%^{2,3} dos casos em tratamento com antibioterapia, este achado também estará presente. A perfuração habitualmente cura-se espontaneamente³.

Durante os últimos 40 anos, conseguiu-se alcançar um grande desenvolvimento no conhecimento da história natural da doença, assim como na perceção da bacteriologia e dos fatores de risco a ela associados, tendo-se assistido a um profundo estudo epidemiológico desta patologia.⁴ Com isto, a OMA ganhou destaque na comunidade científica e tornou-se também um problema mundial, dados os custos que acarreta aos serviços de saúde internacionalmente.

A Otite Média Serosa⁵ é uma inflamação crónica do ouvido médio⁷ com presença de líquido na caixa timpânica e sem sintomas ou sinais infecciosos^{6,7}. Esta pode ocorrer após a OMA, quando a inflamação aguda já está subscrita, mas a bactéria persiste na mucosa do ouvido médio. Trata-se de uma patologia bastante comum na infância⁶⁻¹⁰ e é a principal causa de hipoacusia adquirida na infância em países desenvolvidos, podendo resultar em atraso significativo na comunicação verbal e na aprendizagem¹¹⁻¹⁵. Estas graves complicações demonstram a importância de não se negligenciar uma possível OMA numa criança aparentemente assintomática.

A Otite Média Crónica Purulenta Simples é descrita como uma inflamação do ouvido médio com otorreia persistente durante pelo menos duas semanas associada a perfuração da membrana timpânica¹, embora diferentes autores mencionem diferentes intervalos de tempo. Normalmente requer tratamento antibiótico e cirúrgico². Outra patologia que pode advir de processos crónicos prolongados é o colesteatoma, que ocorre devido à queratinização do epitélio pavimentoso presente no ouvido médio. Apresenta-se tipicamente com otorreia crónica de odor fétido e a sua única cura é cirúrgica.

As manifestações associadas à patologia variam de acordo com o microrganismo causador e podem ser variadas, tais como febre, otalgia, otorreia, irritabilidade, sono não-reparador, perda auditiva de condução e disfunção vestibular. Consequentemente a estes processos crónicos podem existir complicações, umas mais comuns que outras. Estas são importantes causas de hipoacusia potencialmente passíveis de ser prevenidas, especialmente nos países em desenvolvimento, em que as OMs podem não ser atempadamente tratadas¹⁶.

A título de exemplo, para além do colesteatoma que já foi referido, a mastoidite é uma complicação possível. Esta caracteriza-se pela inflamação do periósteo e das células mastoideias. A sua manifestação clínica inclui os sintomas de OMA clássicos juntamente com um edema pós-auricular e perda de firmeza da mastoide, que se apresenta mais macia. Outras complicações possíveis são o abscesso sub-periosteal, trombose do seio sigmoide, abscesso epidural, hidrocefalia óptica, paralisia do nervo facial e perda auditiva neurossensorial, culminando em doença grave e possivelmente, mas raramente, morte¹⁷.

Remontando à história da vacinação e ao impacto que a mesma teve na OM, recorde-se que a vacina hepta-valente do *Pneumococcus* foi introduzida no ano de 2000, seguida pela trideca-valente em 2013. Estas permitiram reduzir em larga escala a incidência da Otite Média Aguda associada aos serotipos do *Streptococcus Pneumoniae* abrangidos pelas vacinas previamente mencionadas¹⁸. Apesar do sucedido, a prevalência da OMA continua a ser bastante elevada, particularmente na infância.

Antigamente o tratamento focava-se no controlo sintomático, nomeadamente da otalgia e da febre, frequentemente associado a antibioterapia. No entanto, cada vez mais surge a ideia de que a antibioterapia só deve ser dada em caso de não haver melhoria significativa após um determinado período de tempo, principalmente em crianças mais velhas¹⁹.

A terapêutica empírica é realizada tendo como base a bacteriologia documentada da OMA. Os microrganismos mais frequentemente isolados do ouvido médio são o *Streptococcus pneumoniae*, o *Haemophilus influenzae* e a *Moraxella catarrhalis*. Contudo, com a introdução da vacinação, este panorama mudou um pouco: focar-me-ei neste assunto no capítulo “Epidemiologia”.

O presente artigo vai ser dividido por partes para melhor entendimento do Mundo da Otite Média, que requer não só um conhecimento teórico vasto como também experiência na prática clínica. É importante referir que esta patologia tem um impacto bastante diferente nos países desenvolvidos e nos países em desenvolvimento: algo que muitas vezes passa despercebido na clínica.

Conhecendo as bases desta patologia, vou-me primeiramente focar em contextualizar a anatomia do ouvido médio com a influência das infeções respiratórias agudas sobre a OMA. Posteriormente, falarei do problema socio-económico que advém desta doença e só após esta revisão partirei para a epidemiologia, os agentes causadores, os fatores de risco e os métodos de prevenção da otite na infância.

Objetivos

A presente tese de Mestrado tem como objetivo principal fazer uma abordagem holística sobre a prevenção da Otite Média no Mundo, realçando o seu diferente impacto nos países desenvolvidos comparativamente aos países em desenvolvimento. Quanto aos objetivos secundários, que servem para dar ênfase ao foco principal, realço principalmente quatro: entender os diferentes fatores de risco inerentes à otite média na idade pediátrica, que é um período em que o ser humano ainda está em grande desenvolvimento, perceber de que forma os avanços na ciência influenciam positiva ou negativamente a abordagem clínica desta patologia, realçar as principais mudanças que ocorreram na prescrição terapêutica da OM nas últimas décadas e entender os custos que esta doença e as suas complicações acarretam a nível mundial.

Material e Métodos

O artigo de revisão sistemática em questão foi autorizado pelo Departamento de Otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, sob direção do professor Doutor Oscar Dias e orientação do Doutor Marco Simão. Para a elaboração do mesmo, consultaram-se diversos artigos no âmbito desta área, através dos motores de busca Pubmed, Scielo, ScienceDirect, Cochrane, B-On, Dynamed, Web of Knowledge e BioMed Central. Em termos numéricos, foram utilizados 187 artigos.

Global burden of the disease – O problema socio-económico

Retrata-se agora, de forma resumida, as estatísticas Mundiais relacionadas com a Otite Média. Esta patologia acarreta custos elevados para os serviços de saúde, tem complicações graves que requerem internamentos e pode levar, em última instância, à morte. Este capítulo consiste numa visão “generalista” aos dados obtidos globalmente, retratando-se posteriormente a epidemiologia dividida pelas diferentes regiões do planeta.

As análises à epidemiologia desta doença a nível Mundial são abordadas de forma estimada, dado que dados fidedignos são escassos em determinados países, principalmente nos menos desenvolvidos. Salienta-se a dificuldade de realizar estudos nesta área cujas amostras sejam significativas e não enviesadas, pois a faixa etária a que se destinam é particularmente vulnerável, tendo de ser percecionada como tal.

Monasta et al¹⁶ realizou um estudo que foi considerado como a primeira tentativa de rever sistematicamente a informação disponível acerca da OM e obter estimativas para a incidência da OMA e da OMCS. Também procurou avaliar a prevalência de problemas de audição relacionados com a OM e as taxas de mortalidade derivadas desta patologia²⁰. Este estudo forneceu estimativas de vinte e uma sub-regiões geográficas e treze faixas etárias, algumas tendo por base os dados da World Health Organization.

De acordo com estes dados, publicados em 2012, estimou-se que a taxa de incidência da OMA era de 709 milhões de casos por ano, 51% destes ocorrendo em crianças menores de 5 anos de idade. A taxa de incidência da OMCS era de 4,76% (31 milhões de casos), com 22,6% destes a ocorrer nos menores de 5 anos. Quanto à prevalência de défice auditivo, este situa-se nos 30,82 casos por cada 10000 crianças. Cerca de 21 mil pessoas morrem anualmente devido a complicações desta patologia.

Grevers também se debruçou sobre os dados globais e demonstrou que a OMA ocorre em quase todas as crianças²⁰. Como identificado em alguns estudos, aos 3 anos, 75-80% das crianças já terão tido pelo menos 1 episódio de OMA, com o pico de incidência a surgir antes dos dois anos de idade²¹⁻²³. Para além disso, pensa-se que mais de 60% das infeções do trato respiratório superior sintomáticas nas crianças menores de 3 anos de idade sejam complicadas com OMA ou OS, algo que será melhor explicado no capítulo “fatores de risco”.²³

Posto isto, é um dado adquirido que a OM tem um elevado custo socio-económico²⁴, principalmente quando se tem em conta as formas recorrentes e crónicas²⁵. Somente nos Estados Unidos, o custo anual estimado é de 3 a 5 mil milhões de dólares^{26,27}. Já na Finlândia, um país Europeu composto por cerca de 5 milhões de habitantes, e tendo em conta uma base de dados com mais de 700 crianças, o custo anual estimado ronda os 116 milhões de euros²⁸. Os custos indiretos relacionados com o absentismo parental e os dias de salário descontados no ordenado são dificilmente quantificáveis²⁹ e frequentemente subestimados. Vários estudos também demonstraram que há um impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes e das suas respetivas famílias^{28,30,31}.

Conclui-se então que a Otite Média tem de ser vista como uma ameaça global, com elevadas taxas de prevalência, principalmente em idade pediátrica, e que tem uma taxa de mortalidade que não pode ser negligenciada. A melhor maneira de evitar esta condição é através da prevenção. Um investimento económico a nível Mundial na prevenção pode levar a um crescimento económico a longo prazo, já que se poupa capital em tratamentos, quer farmacológicos quer cirúrgicos.

Fisiopatologia

Neste capítulo faz-se apenas uma breve contextualização. Para melhor entendimento da OM, torna-se necessário explicar um pouco da anatomia da trompa de Eustáquio e das diferenças na sua morfologia no decorrer do desenvolvimento humano até à idade adulta.

A trompa de Eustáquio (TE) é um canal que liga a nasofaringe ao ouvido médio. Esta tem acima de tudo três funções: drenar secreções do ouvido médio, manter a pressão no ouvido médio semelhante à pressão atmosférica e protegê-lo de secreções da nasofaringe, bem como do trauma acústico.^{5,6,11,32}

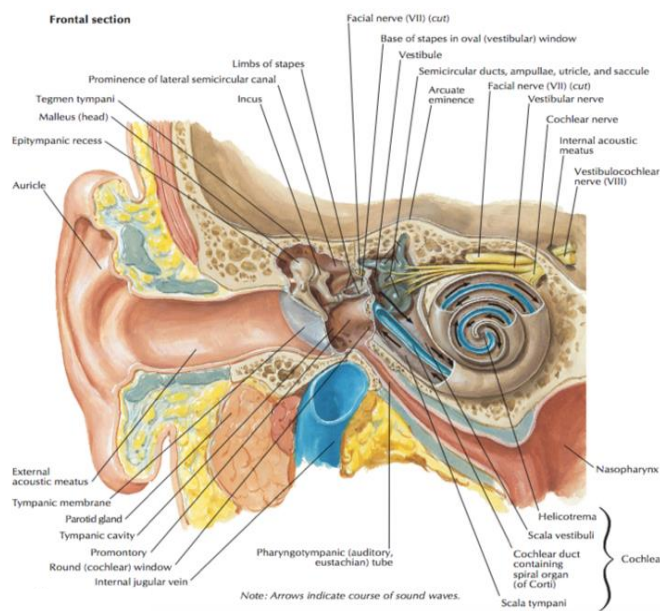


Figura 1- Estrutura anatômica do ouvido.⁵

Até aos 7 anos de idade, a trompa de Eustáquio tem um comprimento maior que a altura, o que faz com que o orifício nasofaríngeo seja mais alto, logo mais exposto a microrganismos. Outros fatores que predispõem a infecções são a horizontalização da TE e o menor diâmetro do seu

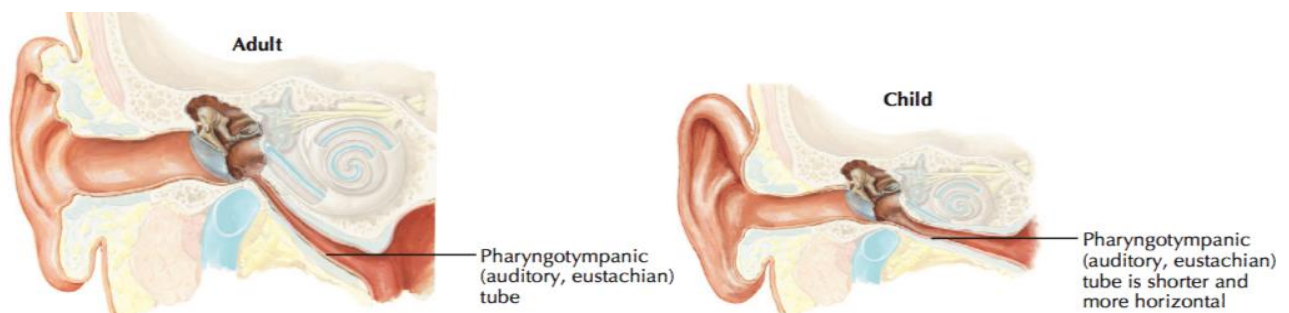


Figura 2- Diferenças entre a anatomia do ouvido na criança e no adulto.⁵

lúmen. O facto de o istmo ser mais estreito e a porção cartilaginosa mais consistente, como podemos observar na ilustração 2, também contribui para a maior vulnerabilidade para a OM na idade pediátrica.

Tudo isso leva a uma maior dificuldade em realizar uma abertura correta da boca, através da contração do músculo tensor do véu do palato, aquando de um bocejo, espirro, choro ou deglutição.

Pelos mecanismos explicados anteriormente, os microrganismos presentes na nasofaringe em situações anómalas, nomeadamente infeções do trato respiratório superior, têm uma maior facilidade em invadir o ouvido médio e instalar-se, como é o caso do *S. pneumoniae*. Aumenta então o grau de suscetibilidade para desenvolver processos infecciosos frequentemente crónicos, como é o caso da Otite Serosa.^{5,6,24,31,33-35}

A disfunção da TE está descrita como o principal mecanismo causador de OS. Esta pode ocorrer devido a disfunção muco-ciliar, obstrução ou patência anormal da TE⁵. As figuras 3 e 4 representam de forma esquemática e simplificada a fisiopatologia da OMA e da OS.

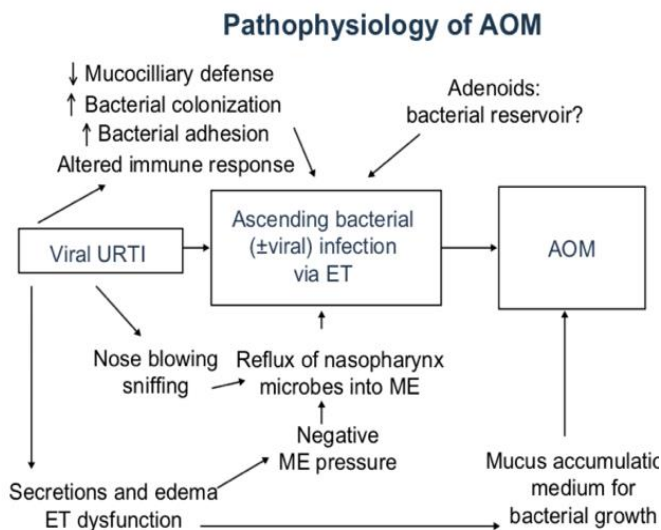


Figura 3 -Fisiopatologia da OMA.⁴

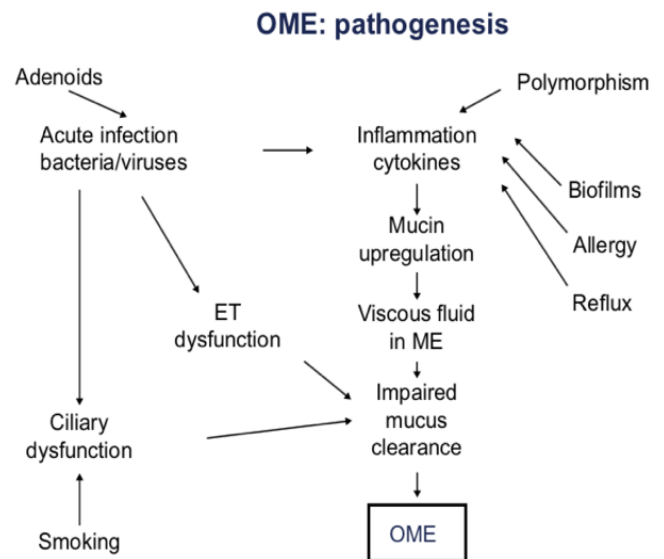


Figura 4- Patogénese da OS.⁴

Epidemiologia

A Otite Média Aguda tem um indiscutível impacto mundial, contudo, o estudo epidemiológico desta doença é extenso e varia conforme a região do Globo retratada, como já foi referido anteriormente. A acrescentar a esta heterogenia de taxas de incidência e prevalência, tem-se assistido a uma modificação significativa do contexto epidemiológico nas últimas décadas, principalmente com o aparecimento de novos métodos de prevenção da doença. O principal método preventivo que surgiu neste período foi a vacina para o *Streptococcus Pneumoniae*, que veio modificar o panorama geral. Posto isto, a epidemiologia tem duas vertentes distintas: a era pré-vacinação, na qual ainda se inserem alguns países com um baixo nível socio-económico em que a vacinação ainda não está bem implementada, e a era pós vacinação, estado em que se encontra presentemente a maioria dos países estudados.

Kaur et al³⁶ fez um estudo prospetivo sobre a incidência da OMA em Rochester (Nova Iorque) durante 10 anos, de 2006 a 2016. Acompanhou 615 crianças dos 6 aos 36 meses, sendo que todos os diagnósticos clínicos de OMA foram comprovados por timpanocentese e cultura bacteriana do ouvido médio. No seu estudo, Kaur verificou que ao fim de 1 ano de idade, 23% das crianças tiveram pelo menos 1 episódio de OMA e 3,6% tiveram 3 ou mais. Aos 3 anos de idade, aproximadamente 60% sofreram um ou mais episódios e 24% três ou mais. Os dados expostos (ver *tabela 1*) permitiram ainda correlacionar a probabilidade de recorrência de OMA tendo em conta a idade em que ocorria o primeiro episódio da doença. Concluiu-se que, quanto mais cedo surgisse o primeiro episódio de OMA, maior seria a probabilidade de a criança vir a experienciar novos episódios desta doença. Posto isto, Kaur referiu então que a idade da criança ao primeiro episódio de OMA era um fator a ter em conta no risco de recorrência de novos episódios.

*Tabela 1 - Associação entre a idade das crianças ao primeiro episódio de OMA com o número adicional de OMA até aos 2 anos, observadas após o primeiro episódio*³⁶.

Age at First Episode of AOM (mo)	Total No. of Children Having AOM (N = 231)	% Experiencing Additional Episodes of AOM				
		0	1	2	3	≥4
0-6	32	25.0	18.8	21.9	3.1	31.3
6-12	116	33.6	18.1	22.4	10.3	15.5
12-18	56	48.2	26.8	12.5	7.1	5.4
18-24	14	92.9	0.0	7.1	0.0	0.0
24-36	13	76.9	23.1	0.0	0.0	0.0

Kaur também comparou o seu estudo a diversos artigos anteriores, tal como um estudo coorte de 1989 ocorrido em Boston²², onde se estimou que até aos 3 anos de idade, mais de 80% das crianças tinham sofrido pelo menos um episódio de OMA e mais de 40% três ou mais. A descida na incidência foi relacionada não só com o método de confirmação de diagnóstico mais fidedigno utilizado neste estudo mais recente (confirmação por timpanocentese) como também pela melhoria na prevenção da doença nestes últimos anos. Atribui-se ainda em parte esta descida à modificação da própria definição de OMA, que tem vindo a sofrer algumas alterações.

Ngo et al³⁷ realizou uma revisão sistemática dos estudos microbiológicos da OMA e da OS desde 1970 até 2014, utilizando por base o motor de busca PubMed. Segundo este investigador, mais de 700 milhões de casos de OMA são diagnosticados anualmente, sendo que 50% destes são em crianças menores que 5 anos. A OMAR, cuja definição tem por base o aparecimento de 3 episódios de OMA em 6 meses ou mais de 4 em 12 meses, é observada em aproximadamente 65% das crianças com OMA até aos 5 anos. Já a OS costuma reverter espontaneamente ao fim de 3 meses, porém 30-40% das crianças diagnosticadas com OS podem necessitar de intervenção cirúrgica devido à persistência de fluido no ouvido médio (progressão para cronicidade).

Etiologia

Nos estudos bacteriológicos dos últimos 40 anos, as 3 bactérias mais frequentemente isoladas do ouvido médio na OMA são o *Streptococcus Pneumoniae*, o *Haemophilus Influenzae* e o *Moraxella Catarrhalis*³⁷. Particularmente, o *S. pneumoniae* é o agente causador de OMA mais frequente no Mundo enquanto que o *H. influenzae* é o que causa mais frequentemente OMAR e OS^{38,39,40}. Tal não é tão visível nos EUA, onde a predominância de ambos os microrganismos é equiparável (27.8% NTHi vs. 28.6% *S.pneumoniae*). É importante salientar que as estirpes “non-typeable” de *H. influenzae* são as mais frequentes, e estas não são cobertas pela vacina conjugada do *H. influenzae* tipo b⁴¹. Ngo refere ainda variações temporais quanto à prevalência de cada microrganismo, que atribui a diferentes fatores consoante a região estudada.

Em relação à sintomatologia, não há diferenças significativas entre os diferentes serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, porém os serotipos que a PCV7 cobre causam mais frequentemente otalgia que os não-PCV7¹²³. Para além disso, crianças com OMA por este microrganismo têm geralmente febres mais altas e uma membrana timpânica mais avermelhada comparativamente aos outros microrganismos¹²⁴, aumentando a probabilidade de ser necessário tratamento médico. OMA causada por *S.pneumoniae* tem uma menor taxa de cura espontânea sem tratamento comparada com *M. catarrhalis*¹²⁵. Já o *H.influenzae* tem uma maior probabilidade de originar OMA bilateral, sintomas oculares e doença recorrente comparativamente aos outros organismos.

Outros microrganismos encontrados menos frequentemente incluem: *Streptococcus pyogenes* ou do Grupo A, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus epidermidis*, *Chlamydia trachomatis*, *Allioiococcus otitidis*, *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli*. Ultimamente têm surgido novos organismos causadores, tais como *Turicella otitidis*, *Pseudomonas otitidis* e *Corynebacterium mucifaciens*, mas a sua patogénese permanece desconhecida⁴².

Já em relação aos vírus responsáveis por esta patologia, os mais comuns são o Vírus Sincicial Respiratório, o Rinovírus e o Coronavírus.⁴³

Um fator relevante que veio mudar o paradigma da epidemiologia foi a implementação da PCV7. Esta resultou num “shift” para serotipos de *Pneumococcus* “não-vacináveis” como causadores de infeções respiratórias do trato superior e OMA³⁷.

Hoje em dia existe uma preocupação cada vez maior com os microrganismos multirresistentes. Um exemplo disso é o serotipo 19 do *S. pneumoniae*, a partir do qual foi descoberto, na altura da PCV7, um genótipo resistente a todos os fármacos aprovados pela *Food and Drug Administration*. Um dos intuitos da criação da PCV13 foi cobrir esse serotipo. Posteriormente neste artigo, particularmente na secção *Antibioterapia*, falarei acerca desta temática.

É preciso ter noção de que a maior parte dos estudos não pode ser banalmente generalizada. Existe muita falta de informação, disparidade e heterogeneidade de estudos e muitas vezes as amostras são pequenas ou enviesadas. Os especialistas nesta área ficam apenas com a ideia de quais os microrganismos mais frequentes nos diferentes locais, de modo a poderem atuar quer localmente quer globalmente.

O problema nos países em desenvolvimento, de acordo com os estudos epidemiológicos acima descritos, passa também pelo saneamento. A falta de condições e propensão para infeções respiratórias, principalmente nas populações mais carenciadas, pode não só originar infeções do ouvido médio de repetição como também perpetuar as mesmas. É por estas razões que se torna cada vez mais necessária uma política governamental nesse sentido, para além da melhoria dos cuidados médicos. Esta temática é também referida no capítulo “fatores de risco”.

Fatores de Risco

Ao longo dos anos, foram elaboradas diversas meta-análises acerca dos fatores de risco para OMA, incluindo as formas crónica e recorrente³⁵⁻³⁷. Morris M. et al¹ examinou, num estudo publicado em 2017, os diferentes fatores que considerava mais relevantes para o desenvolvimento de OM. Neste capítulo, serão utilizados diversos estudos, para além do anteriormente referido.

Sexo

Kaur et al³⁶ identificou o sexo masculino como fator de risco para desenvolver OMA no primeiro ano de vida, não se tendo verificado a mesma premissa para o 2º e 3º anos, nem para o risco cumulativo dos 3 anos. Crê-se que existe uma maior suscetibilidade para doenças infecciosas no sexo masculino devido a interações entre células Th1/Th2 e as hormonas sexuais.⁴⁴

Outros estudos na área comprovam o aumento da incidência de Otite Serosa no sexo masculino.^{5,6,11,15,45}

Raça

Existe um aumento significativo do risco de OM em indivíduos Americanos de raça branca não-Hispânica³⁶, bem como de OS em indígenas Australianos ou Americanos e Esquimós do Canadá ou do Alasca.^{5,11,15,35,46}

Dias et al alertou para o facto de a raça ser uma variável complicada de avaliar como fator único¹⁵. De facto, mesmo que algumas raças em específico possam ser por si só classificadas como “de risco diminuído” para a contração da doença, é necessário ter em conta outros fatores diretamente associados, como os fatores culturais e sociais.

As crianças Americanas de descendência Africana ou Asiática têm menor risco de ser diagnosticadas com OMA e pensa-se que o facto de não serem colocadas em infantários numa idade precoce possa ter influência³⁶ (Num estudo de Kaur et al, 19.2 % destas estavam no infantário contrastando com 32.2% das restantes crianças).

Atopia

A atopia é um fator de risco significativo para OMA e OS de acordo com diversos estudos³⁶, que demonstram a sua associação com OMAR e OS crónica^{47,48}.

Acerca deste tema, Lack et al⁴⁹ formulou uma “Teoria da Higiene”, que estabelece uma correlação entre o aumento da resposta imune alérgica por parte de linfócitos T helper-2 e a baixa exposição das crianças a antígenos, por excessivos cuidados de higiene. A reação inflamatória mediada por citocinas promove indiretamente a obstrução da TE^{10,13}.

Alles et al referiu que, em crianças com OS, existe elevada prevalência de asma, rinite alérgica e eczema, quando comparadas com a população em geral.⁷

Hurst et al dedicou-se ao estudo da OS e descobriu uma relação entre os mastócitos e eosinófilos na MOM: estes permanecem ativados na maior parte das crianças com atopia e otite serosa crónica.¹⁰ No entanto, também foram lançados estudos que vão em direção contrária, dizendo que não existe produção de IgE e eosinófilos, ou esta é bastante reduzida, na mucosa do ouvido médio.⁶

Zernotti et al publicou um artigo em 2017, na “world health organization journey”, em que fala acerca da atopia e a sua relação com a otite serosa. Neste, refere que os mecanismos de defesa naturais das vias respiratórias superiores, nomeadamente a barreira epitelial e a imunidade inata, protegem contra os “ataques” ambientais causados por micróbios. Se estas defesas estiverem enfraquecidas devido à alergia, tal pode propiciar um aumento da suscetibilidade a microrganismos infecciosos na mucosa do ouvido médio. A alergia pode induzir uma reação inflamatória no ouvido médio, bem como aumentar a vulnerabilidade a infeções.⁵⁰

Aleitamento Artificial

Asbjorn Korvel-Hanqist et al. concluiu que o aleitamento materno se associa a uma redução do risco de Otite Média. É também consensual que a amamentação exclusiva até aos 6 meses constitui um fator protetor. Na literatura está ainda descrita uma possível relação protetora com o aleitamento materno até aos 18 meses, contudo este dado não é consensual e a comunidade científica não encontrou benefícios protetores acrescidos na duração do aleitamento materno

exclusivo para além dos 6 meses. De salientar que este efeito benéfico está mais associado à OMA comparativamente com os restantes subtipos de OM. Por estas razões, acredita-se que este pode ser um método custo-efetivo de reduzir a morbidade infantil e o uso de antibióticos em crianças.⁵¹

Teele et al⁶ também relatou que crianças com aleitamento materno exclusivo tinham uma probabilidade significativamente menor de desenvolver OMA, bem como diversos outros autores⁵²⁻⁵⁶. Já Sabirov et al⁵⁷ tentou explicar o mecanismo fisiopatológico desta evidência, tendo constatado que o aleitamento estimula a resposta imunitária do organismo humano, o que resulta em elevadas concentrações de anticorpos contra os otopatogenes.

No estudo de Kaur et al³⁶ as crianças que mamavam 50% das vezes até aos 6 meses tinham uma probabilidade estatisticamente mais baixa de desenvolver pelo menos 1 episódio de OMA comparativamente àquelas que somente consumiam leite artificial.

Duffy et al desenvolveu um estudo de coorte em que chegou à conclusão que existe uma relação de proporcionalidade inversa entre as taxas de aleitamento materno e a incidência de OS, sendo que existe um risco duas vezes maior de desenvolvimento de OS por parte de bebés sob aleitamento artificial até aos 6 meses de idade, comparativamente aos bebés sob aleitamento materno exclusivo nesse período.^{7,46,58}

Fator Sócio-Económico e Cultural

Apesar de ser um fator de risco pouco estudado, principalmente devido à dificuldade em realizar análises estatísticas em inúmeros países em desenvolvimento, indiretamente consegue-se entender o motivo pelo qual a falta de saneamento básico e de condições financeiras são não só um fator de risco para OM como também um fator de agravamento.

Para isso, foquemo-nos num exemplo simples. Num contexto de pobreza, em que uma criança vive predominantemente na rua com poucas condições de higiene, esta fica mais propensa a contrair uma infeção das vias aéreas superiores. Com a falta de cuidados, quer de saúde quer de higiene, vai ser fácil acontecer uma de duas coisas, ou ambas em simultâneo: o contágio da infeção aos que contactam com a criança e/ou o aparecimento de complicações associadas à OM, dada a falta de tratamento adequado. Assim se entende que, por falta de condições, há um

risco acrescido de problemas sérios como colesteatoma e/ou hipoacusia irreversível, algo que num ambiente mais cuidado e com meios adequados não acontece com tanta frequência.

Shaheen et al⁵⁹ realizou um estudo no Bangladesh sobre a incidência da OMCP. Concluiu que esta é mais comum no meio rural devido à pobreza, à falta de higiene, sobrepopulação, aliteracia, malnutrição e falta de cuidados médicos. Este investigador também comparou os resultados do seu estudo a outros realizados em diferentes locais (Nigéria, Nepal, Índia, entre outros países em desenvolvimento), todos estes com resultados semelhantes aos seus, apontando diversos fatores propícios no meio rural para patologias crónicas do ouvido médio. Chegou mesmo a fazer a alusão a atos tão banais quanto mergulhar em águas de rios, que nestes meios são altamente poluídas, e podem resultar em potenciais danos para o ouvido.

Infeções das vias aéreas superiores e sazonalidade

Existe forte evidência de que a OM é uma complicação frequente de infeções das vias aéreas superiores, e este fator de risco é considerado o principal fator predisponente para OM, sendo o mais citado no presente artigo. Principalmente durante o Inverno, a incidência de OMA e OS é maior, sendo menor predominantemente no Verão, em concordância com a incidência de infeções das vias aéreas superiores nas mesmas alturas do ano.⁶⁰⁻⁶⁴

Diversos estudos publicados retratam o isolamento de vírus causadores de infeções respiratórias presentes em secreções do ouvido médio de crianças.^{65,66} Um dos mecanismos patológicos possíveis é a disfunção mucociliar do epitélio, demonstrada quer na clínica quer experimentalmente, e referida no capítulo “Fisiopatologia”.⁶⁷⁻⁶⁹

As infeções podem resultar em OS, aproximadamente em 60% das crianças, com idades entre 6 meses e 3 anos.^{7,11,24} Paradise et al estudou pacientes com OM e efetuou diversas culturas compostas por secreções do ouvido médio, 50% das quais eram positivas para bactérias e 30% para vírus.^{6,70}

Infantário

Este fator já foi referido em relação com a raça e as diferentes culturas, no entanto é importante falar do mesmo como fator isolado. No estudo de Kaur et al, este foi o fator preditivo individual mais forte de OMA e OS aparte das infeções das vias aéreas superiores. Pensa-se que seja porque existe uma exposição aumentada por parte das crianças à colonização nasal por

otopatogenes e infeções do trato respiratório superior, que facilitam a patogénese da OMA. Tal facto estará relacionado com a idade com que os pais colocam os filhos nos infantários, idade esta que é cada vez mais precoce devido à indisponibilidade dos cuidadores permanecerem durante o dia em casa, nos primeiros anos de vida. Inúmeros investigadores corroboram esta hipótese, identificando os infantários como fator de risco para OMA e OS^{36,46,53,54,71-73}

De acordo com Neto et al⁷⁴, é o maior fator de risco para desenvolvimento de OMAR e é também um importante fator de risco de OMCPS⁷⁵. Existe uma diminuição da suscetibilidade a OMA em crianças cuidadas em casa.

História Familiar/Genética

Este é um importante fator de risco individual para desenvolvimento de OMA, de acordo com vários estudos³⁶. A avaliação da propensão genética para o desenvolvimento de OM continua a ser um desafio para o futuro. Inúmeros cientistas estão a investigar uma potencial associação entre polimorfismos genéticos de um só nucleótido e o aumento de suscetibilidade para OMA ou OMAR⁷⁶⁻⁸¹. Esposito et al⁷⁷ mostrou uma relação entre variantes de fatores codificadores de genes de imunidade inata ou adquirida e OMAR.

Recentemente, vários estudos genómicos foram desenvolvidos e identificaram as regiões cromossómicas 17q12 e 10q22.3 como associadas a OMAR⁴⁷ e o locus 6q25.3 como associado a OMA⁸⁰.

A Genética tem progredido nos últimos anos, assim como a hipótese da hereditariedade como fator predisponente, apoiada em vários artigos. Um estudo desenvolvido na Noruega⁸² com mais de 9000 gémeos e concluiu que os mesmos genes aumentam o risco para OM quer no sexo masculino quer no sexo feminino.

Vários estudos epidemiológicos sugerem uma co-morbilidade entre a amigdalite e a OM, e um estudo recente com gémeos postulou a hipótese de que esta pode ser devida a um fator genético partilhado entre ambas⁸³.

Daly et al refere que há um “linkage” entre a OMAR/OS e regiões dos cromossomas 10 e 19⁸⁴. Outro estudo revelou uma conexão entre a OMAR/OS e o FBXO11, que se trata de um homólogo humano de um gene de suscetibilidade para formas crónicas de OM em ratinhos⁸⁵. Estas duas últimas referências requerem uma maior investigação a posteriori, segundo os próprios autores.

As citocinas pró-inflamatórias TNF-alfa e IL6 foram também relacionadas a suscetibilidade para OM e tratamento com tubos transtimpânicos⁸⁶.

Mittal et al⁸⁷ estudou afincadamente a Genética da OM e colocou os seus achados em forma de tabela. O anexo 6 é só uma porção dessa tabela, ficando também registadas ligações da OM com várias Interleucinas, TGF-Beta, TNF-alfa, Interferão gamma e genes MUC, CX3CR1, mtDNA HVRII e RANTES.

Tabaco

Diversos estudos apontaram para diferentes conclusões: enquanto uns referem que existe um risco elevado, outros referem que o risco de desenvolver OMA através do fumo passivo é praticamente nulo.^{52,73,88-90} Uma análise realizada por Teele et al²² revelou um risco aumentado de contrair OMA no primeiro ano de vida em filhos de pais fumadores. Strachan et al demonstrou esse mesmo risco para a idade pediátrica no geral, relacionando-o com a incidência e persistência de OS⁷. Um estudo de caso-controlo em Moçambique com mais de 750 crianças menores de 6 anos de idade referiu que a exposição ao fumo de tabaco estava associada a OM⁹¹.

A acrescentar a estes factos, foi realizado um estudo prospetivo clínico, revelando que em crianças com tubos transtimpânicos, a exposição ao fumo de tabaco é fator de risco para que estes sejam “expelidos” do ouvido médio precocemente face à sua longevidade normal⁹².

Vários autores referem que a inflamação da mucosa do ouvido médio provocada pelo fumo passivo vai dar origem a disfunção ciliar.^{11,13}

Anormalidades craniofaciais

Se pensarmos na anatomia do ouvido médio e na fisiopatologia da OM, facilmente entendemos que se houver uma anomalia craniofacial que permita um contacto mais facilitado entre a nasofaringe e o ouvido médio, haverá maior suscetibilidade para o aparecimento de otite média. Diversos investigadores estudaram exatamente esta correlação.

A incidência de OMA em crianças que tenham fenda palatina não corrigida é maior que nas crianças sem esta anomalia, principalmente nos primeiros 2 anos de vida^{74,93,94}. O que também se verifica após essa correção é uma redução na incidência de OM^{94,95}.

Crianças com Síndrome de Down apresentam maior prevalência desta doença⁹⁶. Outras patologias congénitas com anormalidades craniofaciais apresentam uma maior prevalência quer clínica quer histológica de OM⁹⁷.

Neto et al⁷⁴ classificou as anormalidades craniofaciais como um fator de risco provável.

Refluxo Gastro-Esofágico

Neto et al⁷⁴ reviu exaustivamente esta temática, relatando estudos em animais e em seres humanos. Nalguns estudos em seres humanos, inclusivamente os pacientes ficavam assintomáticos após a toma de Omeprazol e voltavam a ter sintomatologia após a suspensão do mesmo.^{98,99} A conclusão deste investigador brasileiro foi que a temática do RGE ainda carece de estudos, porém é de maior prudência classificar o RGE como um fator de risco provável, principalmente relacionado com OMAR.

Rozmanic et al estudou 27 crianças com otite média crónica ou otite média aguda recorrente, mediante o uso de pHmetria, e demonstrou RGE patológico em 15 destas¹⁰⁰. Tasker et al concluiu que o refluxo pode ser um potencial responsável pela OS em crianças.¹⁰¹

Vários dos estudos supracitados têm como base a teoria de que o refluxo, ao passar na nasofaringe e na trompa de Eustáquio, pode causar inflamação e aumentar então a suscetibilidade a infecções no ouvido médio.

Biofilmes

Os biofilmes são descritos como comunidades de microrganismos⁵ que produzem os seus próprios componentes e aderem à mucosa superficial. Vários autores estudaram uma possível ligação entre estes e as resistências antibióticas na OS crónica.^{11,43}

Concretamente, um estudo em específico comprovou a presença de biofilmes pneumocócicos no ouvido médio de 92% das crianças estudadas com OS que se apresentavam sintomáticas na altura.^{5,11,43} Esta área precisa de mais estudos para estabelecer relações causais de maior fundamento.

Chucha

Niemela et al estudou 938 crianças e concluiu que existe um risco aumentado de vir a ter 4 ou mais episódios de OMA em crianças que usam chucha comparativamente às que não usam. Estimou também que o uso de chucha contribuiu para cerca de 25% dos casos anuais de OMA¹⁰².

Warren et al concluiu que o ato de sucção da chucha estava relacionado com OM entre os 6 e os 9 meses, tendo também alguma relevância estatística do 9º ao 12º meses¹⁰³.

Neto et al classificou a chucha como um fator de risco com nível de evidência I⁴⁹, dando ênfase ainda a um outro estudo¹⁰⁴ que demonstrou o impacto da suspensão da chucha na incidência de OMAR.

Rovers et al¹⁰⁵ realizou um estudo de coorte, em que concluiu que a chucha é possivelmente um fator de risco para OMAR, e que os cuidadores devem ser desencorajados a dar chuchas às crianças após serem diagnosticados com OMA, de forma a evitar a sua recorrência.

Prevenção Não-Farmacológica

Vitamina D

Nos últimos anos, a vitamina D tem sido apontada como um provável fator potenciador do sistema imune e um fator protetor contra diversas infecções, como por exemplo as infecções do trato respiratório. Esta pode ser dada sob a forma de suplementos em baixa dose a crianças.

A vitamina D induz a expressão de péptidos antimicrobianos nas células epiteliais e nos macrófagos, bem como promove a down-regulation das citocinas pró-inflamatórias¹⁰⁷.

Foram desenvolvidos ensaios clínicos que comprovam o benefício dos suplementos de vitamina D na prevenção de exacerbações de asma e infecções do trato respiratório^{108,109,110}. Um estudo desenvolvido por Akcan¹¹¹ concluiu que existe uma relação não só entre a diminuição da incidência de OS e a toma de vitamina D, como também do efeito desta vitamina sobre o prognóstico da doença. Segundo o mesmo, existe uma associação significativa entre o défice de Vitamina D e os “outcomes” da OS.

Será necessário um estudo mais aprofundado acerca do efeito direto da vitamina D como fator protetor de OM.

Xilitol

Azarpazhooh et al¹¹² publicou um artigo de revisão acerca do uso de xilitol na prevenção de otite média em crianças até aos 12 anos. Neste, concluiu que o xilitol administrado sob a forma de pastilha elástica, xarope ou comprimido, pode reduzir a ocorrência de OMA em crianças saudáveis sem infecção aguda do trato respiratório de 30% para 22%, sendo que não existe diferença dos efeitos adversos (desconforto abdominal ou rash cutâneo) nas várias vias de administração. O efeito preventivo em crianças com infecção do trato respiratório ou crianças com predisposição para otite foi inconclusivo.

Adicionalmente, é preferível o xilitol sob a forma de pastilha elástica, tendo um melhor resultado que os comprimidos, no entanto há que ter em conta que só numa idade mais avançada é que as crianças conseguem mascar a pastilha. Este estudo refere ainda que a qualidade da evidência não foi suficiente. São necessários mais estudos para comprovar a eficácia do xilitol na prevenção da otite média e para que se estabeleçam *guidelines* terapêuticas neste sentido.

Zinco

Gulani et al¹¹³ fez um artigo de revisão acerca desta temática. Como já se sabe através de inúmeros estudos, o zinco é um micronutriente importante para a função imune e a resistência a infeções, sendo que tem de ser consumido regularmente dado que não é armazenado no corpo humano. A deficiência leve a moderada de zinco pode levar a uma desregulação da função imune aparentemente assintomática. Os suplementos de zinco ajudam na prevenção e cura de doenças respiratórias e gastrointestinais (principalmente relacionadas com diarreia), logo vários autores tentaram comprovar um efeito semelhante na otite média.

De acordo com este estudo, não houve evidência conclusiva de que os suplementos de zinco reduzissem a ocorrência de infeções do ouvido médio em crianças saudáveis. No entanto, num estudo com crianças gravemente desnutridas, as que receberam os suplementos tiveram uma menor incidência de OM. O único efeito adverso registado foram vómitos.

Prebióticos e Probióticos

Ainda há poucos estudos nesta área e não existe evidência específica que comprove que prebióticos e probióticos constituam fatores de risco para OM. Pensa-se que estes possam reduzir a incidência de infeções nas crianças, nomeadamente de otite média. Um estudo realizado por Cohen et al acerca da utilização de pré e probióticos na otite média aguda não demonstrou qualquer benefício na utilização dos mesmos.¹⁰⁶

Prevenção Farmacológica

Vacinação

Um dos métodos de prevenção que mais tem contribuído para a redução na incidência de OMA provocada por diversos serotipos de *Pneumococcus* e *H. influenzae* é a vacinação.

Previamente à introdução de vacinas nesta área, aproximadamente quatro em cada cinco crianças apresentavam pelo menos um episódio de OMA até aos 3 anos de idade, ocorrendo o pico de incidência entre os 6 e os 18 meses, e 40% destas teriam pelo menos seis episódios recorrentes até aos 7 anos. Com a implementação das vacinas pneumocócicas conjugadas em diversos programas de vacinação nacionais, bem como o aumento da recomendação da vacina Influenza, criou-se uma expectativa de redução de morbilidade quase global¹¹⁴.

Fortanier et al¹¹⁵ realizou em 2014 um artigo de revisão acerca da prevenção da OMA através da vacina pneumocócica conjugada. Concluiu que a vacina 7-valente (PCV-7) tem benefício moderado quando administrada em crianças saudáveis com pouco risco de OMA. Já em crianças de alto risco e nas crianças mais velhas com história de OMA, a vacina não parece ter grande benefício na prevenção de futuros episódios.

Vojtek et al¹¹⁶ elaborou em 2017 um artigo de revisão acerca do impacto da introdução da vacina pneumocócica. Chegou à conclusão que existe evidência bastante clara de que as PCV tiveram um impacto positivo na incidência da OMA aquando da sua colocação no programa nacional de vacinação dos diferentes países em causa. Contudo, alerta para o facto de haver muita heterogeneidade nos estudos em termos de metodologia, epidemiologia local e definições.

Murray et al¹¹⁷ publicou em 2015 um estudo de coorte retrospectivo com duração de 10 anos (2002 a 2012) no qual concluiu que a introdução da PCV7 estava associada a uma redução de 22% na incidência de OM em crianças menores de 10 anos, com uma redução adicional de 19% após a introdução da PCV13. Tal facto traduz-se em menos 592 000 consultas e 15700 hospitalizações relacionadas com OM em Inglaterra e País de Gales todos os anos. Murray dá ênfase ainda à questão das análises aos resultados a longo termo: pode-se observar na história

da vacinação que, à medida que o tempo passa, existe uma alteração dos serotipos prevalentes, tendo-se assistido a um favorecimento da evolução dos serotipos “não-vacináveis”.

Norhaiaty et al¹¹⁸ realizou um artigo de revisão em 2017, com qualidade de evidência baixa a moderada, acerca do impacto das vacinas Influenza na redução da OM em idade pediátrica. Verificou-se que a vacina Influenza pode ter um benefício ligeiro nessa redução (reduzindo a frequência absoluta de 4% em crianças que já tiveram pelo menos um episódio de OMA). No entanto, a promoção da vacina apenas com este fim não se demonstrou justificável, podendo ser considerada pelos cuidadores aquando da decisão sobre vacinação de crianças menores. Já em relação ao uso da vacina com o propósito de reduzir a prescrição antibiótica, este provou-se justificável. Efeitos adversos raros da vacina ainda têm de ser melhor estudados, de modo a ponderar a relação custo-benefício.

Sugino et al¹¹⁹ publicou um artigo de investigação em 2015 acerca da relação entre a introdução da PCV7 e a incidência de OMA com inflamação grave do ouvido médio. Reparou que em 2011-2012, comparativamente ao número médio de miringotomias realizadas nos 3 anos antes da vacinação, este procedimento realizado em crianças menores que 2 anos diminuiu de 33.2% para 26.3%. As análises estatísticas demonstraram também que a taxa de miringotomias realizadas em crianças de 1 ano reduziu drasticamente após a introdução da vacina.

Tumaini et al¹²⁰ realizou uma revisão sistemática acerca do tema e verificou que ocorreu uma diminuição significativa na incidência de *S. pneumoniae* e um aumento da incidência de *H. influenzae* “non-typable” após a introdução da PCV7, o que é evidenciado pela tabela no anexo 6.

A utilização da vacina pneumocócica 10-valente, que usa como proteína “transportadora” a proteína D em 8 dos 10 serotipos, trouxe a perspetiva de um potencial benefício de proteção contra infeções por *Haemophilus influenzae* tipo b “non-typable”. No entanto, até à data não se demonstrou que o devido efeito expectável tivesse sido obtido em crianças vacinadas com a PCV10 nos países em que a mesma foi introduzida.¹¹⁴

Tratamento

Anti-histamínicos

De acordo com vários estudos, não há benefício na administração de anti-histamínicos na otite média. Apesar deste facto e dos efeitos secundários adjacentes a esta terapêutica, continuam a ser erradamente usados na clínica^{5,6,121-123}

Bonney AG¹²⁴ publicou também um estudo, referindo que as guidelines recomendam que não se usem anti-histamínicos para a otite média na infância e que a associação de anti-histamínicos com descongestionantes nasais não mostra benefício clínico significativo.

Corticoides

Até à data, não existe nenhum estudo que comprovadamente e de maneira convincente confirme a eficácia dos corticoides na disfunção da trompa ou na OM^{5,125}. Logo, não são recomendados na prática clínica.

Para além disso, os corticoides sistémicos estão associados a inúmeros efeitos adversos, como por exemplo úlcera péptica, gastrite, insuficiência supra-renal, psicose, hiperglicemia e necrose avascular do femur.^{5,6,121,126}

Um estudo lançado este ano no Cochrane por Ranakusuma et al afirma que a evidência do uso de corticoides sistémicos na OM é de muito baixa qualidade, alertando para a necessidade de se realizar estudos de melhor qualidade com grandes amostras para entender mais aprofundadamente esta temática.¹²⁷

Antibioterapia

Este tema em particular tem um especial interesse devido ao emergente problema da resistência aos antibióticos¹²⁸.

Haggard M¹²⁹ realizou um artigo de revisão acerca da má adesão às guidelines de prescrição antibiótica na OMA um pouco por todo o Mundo.

Cerca de 70% das OMAs são causadas por bactérias¹³⁰, portanto a maior parte das formas graves desta doença são vistas como bacterianas^{131,132}. Só este facto faz com que, erradamente, os médicos possam prescrever antibioterapia empírica em caso de OMA. A paracentese para avaliação dos microrganismos presentes no ouvido médio é uma técnica que, na prática, não é utilizada por rotina, até pelas suas implicações éticas. Logo, a antibioterapia acaba por trazer apenas ligeiro benefício¹³³⁻¹³⁵ quando comparada com o tratamento sintomático através de analgésicos¹³⁶.

Mesmo quando se faz o diagnóstico apropriado, a efetividade clínica da prescrição antibiótica acaba por permanecer baixa, por várias razões: pouco benefício sintomático nas primeiras 24 horas^{133,137}, inacessibilidade às bactérias na forma de biofilmes¹³⁸, penetração escassa na mucosa do ouvido médio¹³⁹, uma evolução clínica positiva na maior parte dos pacientes não tratados⁸⁴ e o facto de poder haver uma má adesão por parte dos doentes ao regime terapêutico¹⁴⁰.

Considerando a rapidez com que têm aparecido novas resistências nos últimos anos e comparando com o surgimento de novos antibióticos, estamos perante um cenário catastrófico, em que está a ser posta em causa a capacidade do ser humano em combater infeções graves, nomeadamente em casos profiláticos de controlo de infeções durante procedimentos cirúrgicos^{141,142}.

A “European Surveillance of Antimicrobial Consumption” estabeleceu, em 2001 e 2004, uma ligação entre o consumo de antibióticos e a criação de resistências^{143,144}. Esta verificou que em países europeus como a Finlândia e a Irlanda as taxas de resistência têm vindo a aumentar. Por outro lado, noutros países como França, Bélgica e Espanha, antigamente de grande consumo, tem-se assistido à diminuição da prescrição antibiótica e isso reflete-se na diminuição do aparecimento de resistências¹⁴⁵. Tal estará relacionado com a prescrição racional na OM¹⁴⁶.

A maior parte das guidelines recomendam como método terapêutico principal aguardar e observar as crianças menores de 2 anos sem OMA complicada antes de partir para a prescrição antibiótica. Tal pode ser observado na tabela do anexo 8.

Existem 7 razões identificadas para a má adesão às guidelines: inércia por parte da classe médica, ausência de incentivos apropriados, conflitos de interesse, diagnóstico incerto, uso insuficiente de analgesia apropriada, receio em relação a possíveis complicações de infecções não-tratadas e falta de conhecimento apropriado na área.¹⁴⁷ Podemos observar grandes diferenças entre países devido à subjetividade baseada no conhecimento médico e prática clínica, à economia e à cultura¹⁴⁸.

Leach et al¹⁴⁹ realizou um estudo de revisão acerca da antibioterapia como método de prevenção de OMA e OMCPs. Concluiu que a evidência sugere que antibióticos receitados uma ou duas vezes por dia vão prevenir a probabilidade de OMA enquanto as crianças estão em tratamento, sendo que após o término destes os benefícios não são totalmente compreendidos. De acordo com vários estudos, são necessárias 5 crianças tratadas para que sejam prevenidos um ou mais episódios de OMA em apenas uma delas. O risco foi avaliado pelos investigadores, mas o estudo também incluía vários fatores de risco que serão abordados posteriormente neste artigo.

No panorama da OS, o método terapêutico sofre algumas modificações, no entanto o risco de resistências ou efeitos adversos tem de ser avaliado. Venekamp et al¹⁵⁰ concluiu que, em crianças com OS medicadas com antibioterapia oral, existe uma maior probabilidade de desaparecimento do líquido “glue-like” (parecido com cola) do ouvido médio ao fim de 2 a 3 meses. O número de crianças tratadas para que haja um “outcome” benéfico é 5. No entanto, por cada 20 pacientes medicados, um pode sofrer potenciais efeitos adversos, tais como diarreia, vómitos ou rash cutâneo. Posto isto, em casos de menores dimensões aconselha-se normalmente um período de 3 meses de observação, devido à elevada taxa de cura espontânea.⁴

Olhando agora para as *guidelines* implementadas em Portugal, as normas da DGS de 2014 são bem explícitas no que toca à prescrição antibiótica:

“6. A prescrição inicial de antibiótico na OMA está indicada:

- a) Nos lactentes com < 6 meses (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I)^{151,152}.
- b) Nas crianças com idade ≥ 6 meses (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação IIa)

133,137,153

- i. OMA com quadro clínico grave;
- ii. OMA bilateral em criança com idade < 2 anos;
- iii. Otorreia;
- iv. OMA recorrente;
- v. Persistência dos sintomas às 48-72 horas ou agravamento dos mesmos.

7. O antibiótico de primeira linha para tratamento da OMA é a amoxicilina (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I)¹⁵⁴.

9. Sempre que se verifique persistência dos sintomas 48-72 horas após o início do antibiótico, deverá haver reavaliação por um médico para confirmar o diagnóstico de OMA e excluir outras causas possíveis de doença ou complicações da OMA (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação I)¹⁵⁵:

- a) Se se mantiver o diagnóstico de OMA não complicada, poderá ser prescrito um dos seguintes antibióticos (quadro 2 do anexo II) (Nível de Evidência B, Grau de Recomendação IIa)^{155,156}:
 - i. Amoxicilina + ácido clavulânico;
 - ii. Cefuroxima-axetil;
 - iii. Ceftriaxona (se falência das opções prévias ou impossibilidade de via oral).
- b) No caso de diagnóstico de OMA complicada deve ser observado por especialista em ORL (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação I)¹⁵⁵.

Vaz Carneiro et al¹⁵⁷ fez um artigo de análise ao artigo de revisão sistemática publicado no Cochrane acerca da prescrição antibiótica¹⁵⁸, cujas conclusões foram, e passo a citar: “A antibioticoterapia está associada a uma ligeira redução no número de crianças com otalgia do 2º ao 7º dia de doença, no número de perfurações timpânicas e de OMA contralateral. No entanto, a maioria dos episódios de OMA remite espontaneamente, pelo que o risco de efeitos adversos associados ao antibiótico deve ser considerado. Crianças com otorreia associada a OMA e crianças menores de 2 anos com OMA bilateral são as que mais beneficiam de tratamento antibiótico. Para as restantes crianças com doença ligeira, pode ser considerado um período inicial de vigilância.”

A penicilina, ao longo de vários anos, tem sido tradicionalmente usada como antibiótico para o *Pneumococcus* um pouco por todo o Mundo, tal como os macrólidos e as fluoroquinolonas como segunda escolha. O European Center for Disease Control monitoriza 27 países Europeus quanto aos graus de suscetibilidade e resistência a antibióticos. Este centro reportou um ligeiro aumento de incidência no *S. pneumoniae* suscetível a penicilina e macrólidos entre 2009 e 2011.

Dados de 2011 sugerem que 8.8% dos microrganismos não eram suscetíveis a penicilina, 14,6% a macrólidos e 5,8% a ambos. O *H.influenzae* produz frequentemente beta-lactamase, o que indica que o tratamento mais aconselhado passa por amoxicilina+clavulanato.⁴ Quanto à *Moraxella Catarrhalis*, apesar de ser necessário desenvolver mais estudos acerca deste microrganismo, um estudo publicado por Hoban et al¹⁵⁹ refere que a prevalência de estirpes produtoras de beta-lactamase ronda os 95% quer nos EUA quer na Europa.

Os últimos dados nacionais publicados sobre microrganismos causadores de infeções respiratórias adquiridas na comunidade mostravam as seguintes resistências: 1-2% do *S. pneumoniae* à amoxicilina, 10-12% do *H. influenzae* à ampicilina e > 80% da *M. catarrhalis* à ampicilina¹⁶⁰.

Vários estudos e meta-análises, incluindo uma revisão recente publicada no Cochrane, relativos à duração do tratamento, concluíram que o tratamento com antibioterapia durante 5 dias é adequado para OMA não complicada^{161,162}, sendo este o tratamento que aparece nas normas da DGS referidas anteriormente. A duração ideal para crianças com < 2 anos e OMA graves não está bem definida, sendo referida como mais adequada uma duração de 7 a 10 dias^{136,163,164}.

Uma dose única de ceftriaxona está aprovada nos EUA para tratamento da OMA^{151,155}, porém um outro estudo mostrou benefício na administração de 3 doses¹⁵⁶ e este é o regime geralmente adotado na otite refratária à terapêutica antibiótica.

O tratamento antibiótico imediato está associado a maior número de efeitos adversos, maior percentagem de portadores de *S. pneumoniae* multirresistente na nasofaringe e maiores gastos^{133,165}. Os antibióticos parecem ser mais benéficos em crianças com <2 anos com OMA bilateral e em crianças com otorreia^{137,166}.

Regressando agora à etiologia, neste caso especificamente sobre Portugal: os agentes etiológicos mais frequentes de OMA a nível nacional são *S. pneumoniae* (25-50%), *H. influenzae* não tipável (15-30%;) e *M. catarrhalis* (3-20%;). Microrganismos menos frequentes são *S. pyogenes* (2-10%), *S. aureus* (1-3%), bacilos gram negativos, *Pseudomonas aeruginosa* e anaeróbios^{151,155,167}.

Deve ser sempre recomendado tratamento farmacológico para reduzir a dor^{151,152,155,170}.

Haggard M¹²⁹ propôs 3 passos para ajudar a quebrar o círculo vicioso da resistência à antibioterapia:

- Fortalecer a educação à classe médica, não só na teoria como também na prática. Dar especial relevo à prevenção e informação, bem como à integração do suporte e feedback à decisão clínica. Encorajar a continuidade de cuidados para diminuir a prescrição irracional, monitorizando o risco.
- Dois módulos de treino específico, um para Pediatras e outro para Médicos de Família, que promovem a analgesia de acordo com a idade, bem como a identificação precoce e controlo da mastoidite sintomática.
- Vacinação contra os microrganismos patogénicos mais comuns, reduzindo a prescrição irracional e os procedimentos de baixo custo-efetividade.

Tratamento Cirúrgico

Adenoidectomia

De acordo com Neto et al, existem 3 tipos de evidência com que os investigadores se baseiam para defender a associação entre hipertrofia adenoideia e OMAR/OMCPS. A primeira estará relacionada com a correlação existente entre bactérias da nasofaringe e as presentes no ouvido médio em contexto de doença aguda (cerca de 70%)¹⁷¹.

A segunda tem por base a teoria de que os adenóides são um “reservatório” de bactérias colonizadoras do ouvido médio na OMAR, algo que tem um maior grau de evidência comparativamente à teoria de a hipertrofia provocar obstrução da trompa de Eustáquio e consequente infecção^{30,31}. A terceira aponta para os ensaios clínicos randomizados que comprovaram um impacto positivo da adenoidectomia na redução das complicações que advêm da otite média¹⁷²⁻¹⁷⁵.

Boston et al estudou 2121 crianças com tubos de ventilação, sendo que cerca de 20% das mesmas precisaram de ser reintervencionadas para nova colocação de tubos. Ao associarem a adenoidectomia à cirurgia de colocação de tubos, a necessidade de uma nova cirurgia diminuiu consideravelmente¹⁷⁶.

Marseglia et al comprovou que a inflamação adenoideia e a rinite alérgica são fatores de risco com relevo para se desenvolver OS, sendo que têm um efeito sinérgico quando presentes simultaneamente¹⁷⁷.

Por outro lado, existem diversos estudos com resultados que entram em conflito com os anteriores, referindo que a adenoidectomia não representa fator protetor para OMAR em crianças menores de 2 anos, quer isoladamente quer em associação a colocação de tubos.^{175,178,179}

Neto et al, na sua revisão sistemática, conclui que a adenoidectomia tem uma maior eficácia na OMCS que na OMAR. Diz também que a maior parte dos autores concorda que se deve realizar esta operação, independentemente do tamanho dos adenóides¹⁸⁰, pelo menos aquando da primeira vez que for necessário recolocar os tubos transtimpânicos.

Tubos transtimpânicos

Esta área tem sido sujeita a vários estudos recentemente, sendo que existem novos desenvolvimentos publicados em artigos do ano passado e do presente ano. Steele et al¹⁸¹ verificou que a colocação de tubos transtimpânicos em crianças com OMAR pode diminuir a incidência de episódios, apesar de a base de evidência deste estudo ser limitada. A colocação de TTT pode melhorar a audição aos 1-3 meses, ou seja, a curto prazo, quando comparada com a chamada “watchful waiting” – que consiste em aguardar e reavaliar as repercussões da OM sem colocação de TTT.

Lau et al¹⁸² publicou um artigo no Cochrane em Abril do presente ano, constatando que o número de crianças diagnosticadas com OMAR e sem episódios de otite média aguda nos 6 meses após a inserção de TTT aumenta significativamente face àquelas que não recebem tratamento. No entanto, alerta para o facto de faltar informação relevante acerca dos “outcomes” após os primeiros 6 meses, bem como estudos que comparem este método com outros possivelmente menos invasivos para as crianças.

Oliveira et al comprovou que a associação de miringotomia e inserção de TTT em crianças com OS tem benefício a curto e médio prazo¹⁸³. No entanto, não se pode ignorar os efeitos adversos da colocação de TTT, que incluem timpanosclerose, colesteatoma, atrofia, perfuração, entre outros. A otorreia é a complicação mais comumente vista na prática clínica em período pós-operatório.^{7,184,185} Vlastarakos et al refere ainda que existem complicações em pelo menos 80% dos pacientes tratados.^{5,70}

Amigdalectomia

A amigdalectomia, enquanto procedimento isolado, tem baixa eficácia e não é recomendada para a OS. O único procedimento cirúrgico comprovadamente eficaz para a OS crónica é a inserção de TTT com miringotomia, com ou sem adenoidectomia. Procura-se com esta cirurgia reverter as alterações histológicas que decorrem no ouvido médio, melhorando o rendimento escolar, a atenção, a aprendizagem e o discurso das crianças.¹⁸³

Paradise¹⁸⁶ investigou acerca desta temática, associando adenoidectomia com amigdalectomia em crianças com OMAR. Os resultados só mostraram eficácia limitada e a curto prazo, sendo as respetivas cirurgias desaconselhadas como primeira intervenção cirúrgica em casos de OMAR isolada, dados os riscos e custos destes procedimentos.

Ajayan et al¹⁸⁷ realizou um estudo em 2017 acerca do efeito da adenoidectomia com amigdalectomia em crianças com OS. Concluiu que todas as crianças responderam ao tratamento, chegando mesmo a haver cura completa em 67% das mesmas após 3 meses. Presumiu que nas restantes 33% que apenas responderam parcialmente poderia haver outros fatores como alergias, deformidades anatómicas ou fatores imunológicos que prevenissem a completa resolução dos sintomas.

Tumores da nasofaringe

Diversos autores também referem que outra causa possível de obstrução da TE são os tumores da nasofaringe⁶⁴. No entanto, não é frequente o aparecimento desta patologia na infância. No caso de se verificar em exame imagiológico ou histológico, é aconselhável a sua remoção, se assim for possível.

Conclusão

Como forma de encerrar esta revisão sistemática, gostaria de tocar nas ideias-chave principais que retirei da minha investigação.

Em primeiro lugar, a Otite Média é uma patologia com etiologia e epidemiologia variadas, razão pela qual os médicos têm de saber dar ênfase ao contexto em que a mesma é diagnosticada, bem como à proveniência da criança doente. É fundamental entender quando se iniciou a patologia, de modo a saber despistar eventuais complicações que poderão dar origem a hipoacusia marcada potencialmente irreversível e que possam culminar em dificuldades de aprendizagem evidentes.

Em segundo lugar, destaco a importância de reconhecer os diversos fatores de risco a que a criança está exposta atualmente, muitos dos mesmos potencialmente evitáveis. Contudo, são os pais que apresentam um trabalho insubstituível na prevenção primária da criança. Passa assim a ser nosso dever, enquanto promotores de saúde, educar os pais, informá-los dos riscos a que a criança está sujeita e saber recomendar formas de prevenir a Otite Média. Olhando para os fatores de risco, formulo algumas recomendações que deveriam ser expostas aos cuidadores, entre elas: não colocar os filhos demasiado cedo no jardim de infância, cuidar bem da higiene da criança, evitar que as crianças contactem com o fumo do tabaco, a protegê-las de eventuais infeções das vias aéreas, vaciná-las atempadamente, entre outros. Está evidenciado que se esta prevenção for corretamente aplicada, a probabilidade de as crianças virem a contrair OMA é significativamente mais reduzida.

Em terceiro lugar, destaco a prescrição indiscriminada de antibioterapia de largo espectro a crianças com Otite Média. Esta maneira errada de agir na clínica tem vindo a suscitar muita inquietação por parte da comunidade médica, não só por essa medida estar contra as normas da DGS, como por promover eventuais resistências antibióticas, um problema que tem vindo a crescer nos últimos anos e que se apresenta como um possível flagelo no futuro próximo.

Em quarto lugar, não posso deixar de fazer referência à prevalência de Otite Média nos países em desenvolvimento. Tem-se demonstrado que a precaridade das condições de saneamento e de habitação nestes países, principalmente nos meios rurais, facilita a contração de microrganismos patológicos e a perpetuação da infeção, o que permite estabelecer uma

correlação direta entre as condições de higiene e o risco de infeção. Este facto tem sido muito discutido em diversos estudos e é dificilmente reconhecido por médicos de países desenvolvidos que não contactam habitualmente com esta realidade no seu dia-a-dia.

Em quinto, queria alertar para os estudos que se têm debruçado sobre a prevenção cirúrgica. Apesar de se terem demonstrado eficazes, afirmo que não se pode nem se deve operar indiscriminadamente as crianças. Para além dos potenciais riscos a que a criança fica exposta e que poderiam ser evitados, muitas cirurgias acabam por se revelar desnecessárias. Assim, a cirurgia deve ser proposta a cada doente individualmente, consoante o meio em que se insere e com as *guidelines* terapêuticas aí documentadas. Não existem verdades absolutas, mas há decerto outras formas de facilmente evitar o problema, entendendo os fatores ambientais, económicos, culturais e psicológicos envolventes da criança.

Por último, saliento a importância de cada profissional acompanhar a evolução da Medicina, não só em termos científicos, mas também a nível profissional e social. Os médicos trabalham em equipa para um objetivo comum, sendo a flexibilidade entre serviços de diferentes especialidades o pilar essencial para o melhor bem-estar que podemos oferecer ao doente. Neste caso em concreto, deixo a ressalva que a Otite Média não aparece só em contexto de consulta de Otorrinolaringologia. É uma realidade mais abrangente, que muitas vezes surge em contexto de urgência, principalmente pediátrica, ou de consulta com o médico de família. O contacto entre as especialidades e a discussão dos casos mais graves deve ser obrigação do médico. Relembro que uma simples Otite Média pode trazer grandes problemas para a criança se não tratada/prevenida atempadamente. Fica a nosso cargo, médicos, a responsabilidade de melhorar a vida dos nossos pacientes.

Façamos o nosso dever.

Agradecimentos

Queria agradecer primeiramente à Clínica Universitária de ORL, principalmente ao professor doutor Oscar Dias por toda a disponibilidade, e ao meu orientador, o doutor Marco Simão. Neste, que é um documento algo simples mas que representa o começo da minha vida como jovem médico, quero deixar por escrito os nomes das pessoas que me acompanharam diariamente e que me ajudaram não só moral como profissionalmente.

Um bem-haja aos meus pais e à minha irmã, que tão bem me tratam e confiam nas minhas capacidades, que estão diariamente presentes e me animam. Beijinho especial à minha sobrinha Maria.

Finalmente, um obrigado sentido à minha namorada Maria Inês. A pessoa que mais me apoiou em todo o processo e me deu forças para fazer mais e melhor.

Obrigado.

Referências Bibliográficas

1. DeAntonio, R., Yarzabal, J. P., Cruz, J. P., Schmidt, J. E. & Kleijnen, J. Epidemiology of otitis media in children from developing countries: A systematic review. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* **85**, 65–74 (2016).
2. Berger G. Nature of spontaneous tympanic membrane perforation in acute otitis media in children. *J Laryngol Otol.* 1989;103(12):1150–1153.
3. Kalu, S. U. *et al.* Clinical Spectrum of Acute Otitis Media Complicating Upper Respiratory Tract Viral Infection: *Pediatr. Infect. Dis. J.* **30**, 95–99 (2011).
4. Daniel, M., Qureishi, A., Lee, Y., Belfield, K. & Birchall, J. Update on otitis media; prevention and treatment. *Infect. Drug Resist.* 15 (2014). doi:10.2147/IDR.S39637
5. Dias, O. P. *et al.* *Arquivos da Clínica Universitária de Otorrinolaringologia da FML.* **21**.
6. *Bluestone C. D., chapter 88: Anatomy and Physiology of the Eustaquian Tube system; Kenna, M.A., Rahbar, R., chapter: 89 Otitis Media with Effusion. In: Bailey J.B., (2001) Head and Neck Surgery - Otolaryngology, vol. I, 3rd Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Oxford.*
7. Butler, C.C. MD, Williams R.G., MFhil, FRCS. (2003) The Etiology, Pathophysiology, and Management of Otitis Media with Effusion.
8. Lo, P.S.Y., Tong, M.C.F., Wong, E.M.C., van Hasselt A. (2006) Parental Suspicious of hearing loss in children with otitis media with effusion.
9. Hammarén-Malmi, S., Saxen, H., T arkkänen, 1., Mattila, P.S. (2005) Adenoidectomy Does Not Significantly Reduce the Incidence of Otitis Media in Conjunction with the Insertion of Tympanostomy Tubes in Children Who Are Younger Than 4 years: A randomized Trial, *Pediatrics*: 116:185-189.

10. Martines, F., PhD, Martines, E., MD, Sciacca, V., PhD, Bentivegna, D., MD. (2010) Otitis media with effusion with or without atopy: audiological findings on primary schoolchildren. *American Journal of Otolaryngology- Head and Neck Medicine and Surgery*.
11. Lalwani, A.K., (2008) *Current Diagnosis and treatment Otolaryngology head and neck surgery*. 2nd edition, Lange.
12. Simpson, S. A. *et al.* Identification of children in the first four years of life for early treatment for otitis media with effusion. *Cochrane Database Syst. Rev.* (2007). doi:10.1002/14651858.CD004163.pub2
13. Johnston, N.A.B., Preciado, A.D., Ondrey, F.G., Daly, K.A. (2008) Presence of otitis media with effusion and its risk factors affect serum cytokine profile in children. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* (2008) 72, 209-214.
14. Butler, C.C., van der Linden, M.K., MacMillan, H., van der Wouden, J.C. (2003) Screening children in the first four years of life to undergo early treatment for otitis media with effusion (Review) Copyright © 2006 The Cochrane Collaboration. Published by JohnWiley & Sons, Ltd.
15. Dias, O. (1990) Surdez Infantil - Estudo clínico e epidemiológico, Contribuição para o diagnóstico precoce e para a prevenção. Tese de doutoramento. Lisboa.
16. Monasta, L. *et al.* Burden of Disease Caused by Otitis Media: Systematic Review and Global Estimates. *PLoS ONE* 7, e36226 (2012).
17. Mattos JL, Colman KL, Casselbrant ML, Chi DH. Intratemporal and intracranial complications of acute otitis media in a pediatric population. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2014; 78: 2161-4.

18. Tamir SO, Roth Y, Dalal I, Goldfarb A, Grotto I, Marom T. Changing trends of acute otitis media bacteriology in central Israel in the pneumococcal conjugate vaccines era. *Pediatr Infect Dis J* 2015; 34: 195-9.
19. Sillanpää S, Oikarinen S, Sipilä M, et al. *Moraxella catarrhalis* might be more common than expected in acute otitis media in young Finnish children. *J Clin Microbiol* 2016; 54: 2373-9.
20. Grevers, G. Challenges in reducing the burden of otitis media disease: An ENT perspective on improving management and prospects for prevention. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* **74**, 572–577 (2010).
21. Rovers, M.M., Schilder, A.G., Zielhuis, G.A, Rosenfeld, R.M. Otitis media, *Lancet* 363 (February (9407)) (2004) 465–473.
22. Teele, D.W., Klein, J.O., Rosner, B. Epidemiology of otitis media during the first seven years of life in children in greater Boston: a prospective, cohort study, *J. Infect. Dis.* 160 (July (1)) (1989) 83–94.
23. Chomnaitree, T., MD, Revai, K., MD, M.P.H., Grady, J.J., Dr. P.H., Cios, A., M.S., et al. (2009) Viral upper respiratory tract infection and otitis media complication in young children. NIH Public Access, *Clin Infect Dis.* 2008 March 15; 46(6): 815-823, doi: 10.1086/528685.
24. Berman S, Byrns PJ, Bondy J, Smith PJ, Lezotte D. Otitis media-related antibiotic prescribing patterns, outcomes, and expenditures in a pediatric Medicaid population. *Pediatrics.* 4 Oct 1997. 100(4): 585-592.
25. Klein, J.O., The burden of otitis media, *Vaccine* 19 (Suppl. 1 (December 8)) (2000) S2–S8.

26. Bondy, J., Berman, S., Glazner, J., Lezotte, D. Direct expenditures related to otitis media diagnoses: extrapolations from a pediatric medicaid cohort, *Pediatrics* 105 (June (6)) (2000) E72.
27. Lieu, T.A., Ray, G.T., Black, S.B., Butler, J.C., Klein, J.O., Breiman, R.F. et al., Projected cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination of healthy infants and young children, *JAMA* 283 (March (11)) (2000) 1460–1468.
28. Niemela, M., Uhari, M., Mottonen, M., Pokka, T. Costs arising from otitis media, *Acta Paediatr.* 88 (May (5)) (1999) 553–556.
29. Greenberg, D., Bilenko, N., Liss, Z., Shagan, T., Zamir, O., Dagan, R. The burden of acute otitis media on the patient and the family, *Eur. J. Pediatr.* 162 (September (9)) (2003) 576–581.
30. Brouwer, C.N., Rovers, M.M., Maille, A.R., Veenhoven, R.H., Grobbee, D.E., Sanders, E.A. et al. The impact of recurrent acute otitis media on the quality of life of children and their caregivers, *Clin. Otolaryngol.* 30 (June (3)) (2005) 258–265.
31. Lee, J., Witsell, D.L., Dolor, R.J., Stinnett, S., Hannley, M. Quality of life of patients with otitis media and caregivers: a multicenter study, *Laryngoscope* 116 (October (10)) (2006) 1798–1804.
32. Pelikan, Z. (2006) Chronic otitis media (secretory) and Nasal Allergy. Allergy Research Foundation. *SCRIPTA MEDICA (BRNO)* -79 (4): 177-198.
33. Di Francesco, R., Paulucci, B., Nery, C., Bento, R.F., (2008) Craniofacial morphology and otitis media with effusion in children. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 72, 1151-1158.
34. Flynn, T., Moller, C., Jonsson, R., Lohmander, A. (2010) The high prevalence of otitis media with effusion in children with cleft lip and palate as compared to children

- without clefts. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 73 (2009) 1441-1446.
35. Gunasekera, H., Morris, P.S., McIntyre, P., Craig, J.C. (2009) Management of children with otitis media: A summary of evidence from recent systematic reviews. *Journal of Paediatrics and Child Health*.
 36. Kaur, R., Morris, M. & Pichichero, M. E. Epidemiology of Acute Otitis Media in the Postpneumococcal Conjugate Vaccine Era. *Pediatrics* **140**, e20170181 (2017).
 37. Ngo, C. C., Massa, H. M., Thornton, R. B. & Cripps, A. W. Predominant Bacteria Detected from the Middle Ear Fluid of Children Experiencing Otitis Media: A Systematic Review. *PLOS ONE* **11**, e0150949 (2016).
 38. Gibney KB, Morris PS, Carapetis JR, Skull SA, Smith-Vaughan HS, Stubbs E, et al. The clinical course of acute otitis media in high-risk Australian Aboriginal children: a longitudinal study. *BMC Pediatr.* 2005; 5(16):1–8.
 39. Leach AJ, Morris PS. The burden and outcome of respiratory tract infection in Australian and Aboriginal children. *Pediatr Infect Dis J.* 2007; 26(10):S4–S7. PMID: 18049380.
 40. Smith-Vaughan HC, Binks MJ, Marsh RL, Kaestli M, Ward L, Hare KM, et al. Dominance of *Haemophilus influenzae* in ear discharge from Indigenous Australian children with acute otitis media with tympanic membrane perforation. *BMC Ear Nose Throat Disord.* 2013; 13(1):1–9.
 41. Agrawal A, Murphy TF. *Haemophilus influenzae* Infections in the *H. influenzae* Type b Conjugate Vaccine Era. *JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY.* 2011; 49(11):3728–32. doi: 10.1128/JCM.05476-11 PMID: 21900515.
 42. Roland PS. controversial etiopathologic agents in otitis media. *Ear, Nose & Throat Journal.* 2007; 86 (11):2–4.

43. Massa HM, Cripps AW, Lehmann D. Otitis media: viruses, bacteria, biofilms and vaccines. *Medical journal of Australia*. 2009; 191(9):s44–s9. PMID: 19883356.
44. Muenchhoff M, Goulder PJ. Sex differences in pediatric infectious diseases. *J Infect Dis*. 2014;209(suppl 3):S120–S126.
45. Dias, O., Santos Ferreira, M.A., e Paço, F. (1983) Otite Serosa - Estudo epidemiológico - sua prevalência, consequências e proposta de rastreio. *Jornal de Ciências Médicas de Lisboa, CXLVII, 4, 1-9*.
46. Daly, K. A. *et al*. Epidemiology, natural history, and risk factors: Panel report from the Ninth International Research Conference on Otitis Media. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* **74**, 231–240 (2010).
47. Zhang, Y. *et al*. Risk Factors for Chronic and Recurrent Otitis Media—A Meta-Analysis. *PLoS ONE* **9**, e86397 (2014).
48. Juntti H, Tikkanen S, Kokkonen J, Alho OP, Niinimaki A. Cow's milk allergy is associated with recurrent otitis media during childhood. *Acta Otolaryngol.* 1999;119(8):867–873.
49. Lack G, Caulfield H, Penagos M. The link between otitis media with effusion and allergy: a potential role for intranasal corticosteroids. *Pediatr Allergy Immunol.* 2011;22(3):258–266.
50. Zernotti, M. E. *et al*. Otitis media with effusion and atopy: is there a causal relationship? *World Allergy Organ. J.* **10**, (2017).
51. Kørvel-Hanquist, A., Djurhuus, B. D. & Homøe, P. The Effect of Breastfeeding on Childhood Otitis Media. *Curr. Allergy Asthma Rep.* **17**, (2017).
52. U hari M, Mantysaari K, Niemela M. A meta-analytic review of the risk factors for acute otitis media. *Clin Infect Dis.* 1996;22(6):1079–1083.

53. Hatakka K, Piirainen L, Pohjavuori S, Poussa T, Savilahti E, Korpela R. Factors associated with acute respiratory illness in day care children. *Scand J Infect Dis*. 2010;42(9):704–711.
54. Hoffman HJ, Daly KA, Bainbridge KE, et al. Panel 1: epidemiology, natural history, and risk factors. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;148(suppl 4):E1–E25.
55. Vogazianos E, Vogazianos P, Fiala J, Janecek D, Slapak I. The effect of breastfeeding and its duration on acute otitis media in children in Brno, Czech Republic. *Cent Eur J Public Health*. 2007;15(4):143–146.
56. Lodge CJ, Bowatte G, Matheson MC, Dharmage SC. The role of breastfeeding in childhood otitis media. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2016;16(9):68.
57. Sabirov A, Casey JR, Murphy TF, Pichichero ME. Breast-feeding is associated with a reduced frequency of acute otitis media and high serum antibody levels against NTHi and outer membrane protein vaccine antigen candidate P6. *Pediatr Res*. 2009;66(5):565–570.
58. Kotowski, M., et al. (2010) Dendritic cells and lymphocyte subpopulations of the adenoid in the pathogenesis of otitis media with effusion. *Int. Journ. pediatr. Otorhinolaryngol.*,doi: 10.1 016/j.ijporl.201 0.11.014.
59. Shaheen, M. M., Raquib, A. & Ahmad, S. M. Chronic Suppurative Otitis Media and Its Association with Socio-Economic Factors Among Rural Primary School Children of Bangladesh. *Indian J. Otolaryngol. Head Neck Surg*. **64**, 36–41 (2012).
60. Castagno LA, Lavinsky L. Otitis media in children: seasonal changes and socioeconomic level. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2002;62:129-34.
61. Casselbrant ML, Brostoff LM, Cantekin EI, Flaherty MR, Doyle WJ, Bluestone CD, et al. Otitis media with effusion in preschool children. *Laryngoscope*. 1985;95:428-36.
62. Van Cauwenberge PB. Relevant and irrelevant predisposing factors in secretory otitis media. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1984;414:147-53.

63. Alho OP, Oja H, Koivu M, Sorri M. Risk factor for chronic otitis media with effusion in infancy. Each acute otitis media episode induces a high but transient risk. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995;121:839-43.
64. Clínica Universitária de ORL da FML. *E-Manual de ORL (vol.1) - Otologia.* (2016).
65. Sarkkinen H, Ruuskanen O, Meurman O, Puhakka H, Virolainen E, Eskola J. Identification of respiratory virus antigen in middle ear fluids of children with acute otitis media. *J Infect Dis.* 1985;151:444-8.
66. Klein BS, Dollettem FR, Yolkenm RH. The role of respiratory syncytial virus and other viral pathogens in acute otitis media. *J Pediatr.* 1982;101:16-20.
67. Buchman CA, Doyle WJ, Skoner D, Fireman P, Gwaltney JM. Otologic manifestations of experimental rhinovirus infection. *Laryngoscope.* 1994;104:1295-9.
68. Bylander A. Upper respiratory tract infection and Eustachian tube dysfunction in children. *Acta Otolaryngol.* 1984;97:343-9.
69. Pukander J, Karma P, Sipila M. Occurrence and recurrence of acute otitis media among children. *Acta Otolaryngol.* 1982;94:479-86.
70. Corbeel, L. What is new in otitis media? *Eur. J. Pediatr.* **166**, 511–519 (2007).
71. McCormick DP, Jennings K, Ede LC, Alvarez-Fernandez P, Patel J, Chonmaitree T. Use of symptoms and risk factors to predict acute otitis media in infants. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2016;81:55–59.
72. Hatakka K, Piirainen L, Pohjavuori S, Poussa T, Savilahti E, Korpela R. Factors associated with acute respiratory illness in day care children. *Scand J Infect Dis.* 2010;42(9):704–711.
73. Martines F, Bentivegna D, Maira E, Sciacca V, Martines E. Risk factors for otitis media with effusion: case-control study in Sicilian schoolchildren. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2011;75(6):754–759.

74. Neto, J. F. L., Hemb, L. & Silva, D. B. e. Systematic literature review of modifiable risk factors for recurrent acute otitis media in childhood. *J. Pediatr. (Rio J.)* **82**, 87–96 (2006).
75. Stool S. Otitis media. Update of a common, frustrating problem. *Postgrad Med.* 1989;85:40-7, 51, 53.
76. Hoffman, H. J. *et al.* Panel 1: Epidemiology, Natural History, and Risk Factors. *Otolaryngol.-Head Neck Surg.* **148**, E1–E25 (2013).
77. Esposito S, Marchisio P, Orenti A, et al. Genetic polymorphisms of functional candidate genes and recurrent acute otitis media with or without tympanic membrane perforation. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(42):e1860.
78. Iliá S, Goulielmos GN, Samonis G, Galanakis E. Polymorphisms in IL-6, IL-10, TNF- α , IFN- γ and TGF- β 1 genes and susceptibility to acute otitis media in early infancy. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33(5):518–521.
79. Rye MS, Warrington NM, Scaman ES, et al. Genome-wide association study to identify the genetic determinants of otitis media susceptibility in childhood. *PLoS One.* 2012;7(10):e48215.
80. van Ingen G, Li J, Goedegebure A, et al. Genome-wide association study for acute otitis media in children identifies FNDC1 as disease contributing gene. *Nat Commun.* 2016;7:12792.
81. Casselbrant ML, Mandel EM, Jung J, et al. Otitis media: a genome-wide linkage scan with evidence of susceptibility loci within the 17q12 and 10q22.3 regions. *BMC Med Genet.* 2009;10:85.
82. Kvestad, E., Kvaerner, K.J., Roysamb, E., Tambs, K., Harris, J.R., Magnus, P. Otitis media: genetic factors and sex differences, *Twin Res.* 7 (2004) 239–244.

83. Kvestad, E., Kvaerner, K.J., Roysamb, E., Tambs, K., Harris, J.R., Magnus, P. Recurrent otitis media and tonsillitis: common disease predisposition, *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 70 (2006) 1561–1568 (Epub 2006 June 5).
84. Daly, K.A., Brown, W.M., Segade, F., Bowden, D.W., Keats, B.J., Lindgren, B.R. et al., Chronic and recurrent otitis media: a genome scan for susceptibility loci, *Am. J. Hum. Genet.* 75 (2004) 988–997.
85. Sale, M.M., Perlegas, P., Marion, M., Hicks, P.J., Rich, S.S., Daly, K.A. Fine mapping of two loci for chronic otitis media with effusion and recurrent otitis media, in: Presented at the 9th International Symposium on Recent Advances in Otitis Media, 2007.
86. Patel, J.A., Nair, S., Revai, K., Grady, J., Saeed, K., Matalon, R. et al. Association of proinflammatory cytokine gene polymorphisms with susceptibility to otitis media, *Pediatrics* 118 (2006) 2273–2279.
87. Mittal, R. *et al.* Immunity Genes and Susceptibility to Otitis Media: A Comprehensive Review. *J. Genet. Genomics* **41**, 567–581 (2014).
88. Haberg SE, Bentdal YE, London SJ, Kvaerner KJ, Nystad W, Nafstad P. Prenatal and postnatal parental smoking and acute otitis media in early childhood. *Acta Paediatr.* 2010;99(1):99–105.
89. Jacoby PA, Coates HL, Arumugaswamy A, et al. The effect of passive smoking on the risk of otitis media in Aboriginal and non-Aboriginal children in the Kalgoorlie-Boulder region of Western Australia. *Med J Aust.* 2008;188(10):599–603.
90. Hammaren-Malmi S, Saxen H, Tarkkanen J, Mattila PS. Passive smoking after tympanostomy and risk of recurrent acute otitis media. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2007;71(8):1305–1310.

91. da Costa, J.L., Navarro, A., Neves, J.B., Martin, M. Household wood and charcoal smoke increases risk of otitis media in childhood in Maputo, *Int. J. Epidemiol.* 33 (2004) 573–578.
92. Praveen, C.V., Terry, R.M. Does passive smoking affect the outcome of grommet insertion in children? *J. Laryngol. Otol.* 119 (2005) 448–454.
93. Bluestone, C. D. Studies in Otitis Media: Children’s Hospital Of Pittsburgh-University of Pittsburgh Progress Report-2004. *The Laryngoscope* **114**, 1–26 (2004).
94. Rubin, C. Early treatment of the universal otitis media of infants with cleft palate. *J. Pediatr. Surg.* **10**, 288 (1975).
95. Frable, M. A., Brandon, G. T. & Theogaraj, S. D. Velar closure and ear tubings as a primary procedure in the repair of cleft palates. *The Laryngoscope* **95**, 1044–1046 (1985).
96. Balkany, T. J., Downs, M. P., Jafek, B. W. & Krajicek, M. J. Otologic manifestations of Down’s syndrome. *Surg. Forum* **29**, 582–585 (1978).
97. Sando I, Takahashi H. Otitis media in association with various congenital diseases. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1990;99:13-6.
98. Poelmans J, Tack J, Feesnstra L. Chronic middle ear disease and gastroesophageal reflux disease: a causal relation? *Otol Neurotol.* 2001;22:447-50.
99. Karma P, Perala M, Kuusela AL. Morbidity of very young infants with and without acute otitis media. *Acta Ototaryngol.* 1989;107:460-6.
100. Rozmanic V, Volepic M, Athel V, Bonifacic D, Velepic M. Prolonged esophageal pH monitoring in the evaluation of gastroesophageal reflux in children with chronic tubotympanal disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002;34:278-80.
101. Tasker A, Dettmar PW, Panetti M, Koufman JA, Birchall JP, Pearson JP. Reflux of gastric juice and glue ear in children. *Lancet.* 2002;359:493.

102. Niemela M, Uhari M, Mötönen M. A pacifier increases the risk of recurrent acute otitis media in children in day-care centers. *Pediatrics*. 1995;96:884-8.
103. Warren JJ, Levy SM, Kirchner HL, Nowak AJ, Bergus GR. Pacifier use and the occurrence of otitis media in the first year of life. *Pediatr Dent*. 2001;23:103-7.
104. Niemelä, M., Pihakari, O., Pokka, T. & Uhari, M. Pacifier as a risk factor for acute otitis media: A randomized, controlled trial of parental counseling. *Pediatrics* **106**, 483–488 (2000).
105. Rovers, M. M. *et al.* Is pacifier use a risk factor for acute otitis media? A dynamic cohort study. *Fam. Pract.* **25**, 233–236 (2008).
106. Cohen, R. *et al.* Probiotics and Prebiotics in Preventing Episodes of Acute Otitis Media in High-Risk Children: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1 (2013). doi:10.1097/INF.0b013e31828df4f3
107. Hewison, M. Antibacterial effects of vitamin D. *Nat. Rev. Endocrinol.* **7**, 337–345 (2011).
108. Bergman, P. Can vitamin D supplementation prevent chronic otitis media with effusion? *Acta Paediatr.* **106**, 1385–1386 (2017).
109. Martineau, A. R. *et al.* Vitamin D for the management of asthma. *Cochrane Database Syst. Rev.* (2016). doi:10.1002/14651858.CD011511.pub2
110. Martineau, A. R. *et al.* Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ* i6583 (2017). doi:10.1136/bmj.i6583
111. Akcan, F. A. *et al.* Clinical role of vitamin D in prognosis of otitis media with effusion. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* **105**, 1–5 (2018).

112. Azarpazhooh, A., Lawrence, H. P. & Shah, P. S. Xylitol for preventing acute otitis media in children up to 12 years of age. *Cochrane Database Syst. Rev.* (2016).
doi:10.1002/14651858.CD007095.pub3
113. Gulani, A. & Sachdev, H. S. Zinc supplements for preventing otitis media. *Cochrane Database Syst. Rev.* (2014). doi:10.1002/14651858.CD006639.pub4
114. Sáfadi, M. A. P. & Jarovsky, D. Acute otitis media in children: a vaccine-preventable disease? *Braz. J. Otorhinolaryngol.* **83**, 241–242 (2017).
115. Fortanier, A. C. *et al.* Pneumococcal conjugate vaccines for preventing otitis media. *Cochrane Database Syst. Rev.* (2014). doi:10.1002/14651858.CD001480.pub4
116. Vojtek, I., Nordgren, M. & Hoet, B. Impact of pneumococcal conjugate vaccines on otitis media: A review of measurement and interpretation challenges. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* **100**, 174–182 (2017).
117. Lau, W. C. Y. *et al.* Impact of pneumococcal conjugate vaccines on childhood otitis media in the United Kingdom. *Vaccine* **33**, 5072–5079 (2015).
118. Norhayati, M. N., Ho, J. J. & Azman, M. Y. Influenza vaccines for preventing acute otitis media in infants and children. *Cochrane Database Syst. Rev.* (2017).
doi:10.1002/14651858.CD010089.pub3
119. Sugino, H. *et al.* Influence of Pneumococcal Conjugate Vaccine on Acute Otitis Media with Severe Middle Ear Inflammation: A Retrospective Multicenter Study. *PLOS ONE* **10**, e0137546 (2015).
120. Coker, T. R. *et al.* Diagnosis, Microbial Epidemiology, and Antibiotic Treatment of Acute Otitis Media in Children: A Systematic Review. *JAMA* **304**, 2161 (2010).
121. Rosenfeld, R. M. *et al.* Clinical Practice Guideline: Otitis Media with Effusion. *Otolaryngol.-Head Neck Surg.* **130**, S95–S118 (2004).

122. Choung, Y-H., MD, Shin, H.Y., MD, Choi, S.J., MD, Park, K., MD, Park, H.Y., MD, et al. (2008) Management for the Children with Otitis Media with Effusion in the Tertiary Hospital. *Clinical and Experimental Otorhinolaryngology*, Vol. 1, No. 4: 201-205, December 2008.
123. Griffin, G. & Flynn, C. A. Antihistamines and/or decongestants for otitis media with effusion (OME) in children. *Cochrane Database Syst. Rev.* (2011).
doi:10.1002/14651858.CD003423.pub3
124. Bonney, A. G. & Goldman, R. D. Antihistamines for children with otitis media. *Can. Fam. Physician Med. Fam. Can.* **60**, 43–46 (2014).
125. Teschner, M. *Evidence and evidence gaps in the treatment of Eustachian tube dysfunction and otitis media*. (German Medical Science GMS Publishing House, 2016).
doi:10.3205/cto000132
126. Pudrith, C. et al. Glucocorticoids reduce nitric oxide concentration in middle ear effusion from lipopolysaccharide induced otitis media. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* **74**, 384–386 (2010).
127. Ranakusuma, R. W. et al. Systemic corticosteroids for acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst. Rev.* (2018). doi:10.1002/14651858.CD012289.pub2
128. Arri, S. J., Fluegge, K., Mueller, U. & Berner, R. Antibiotic resistance patterns among respiratory pathogens at a german university children's hospital over a period of 10 years. *Eur. J. Pediatr.* **165**, 9–13 (2006).
129. Haggard, M. Poor adherence to antibiotic prescribing guidelines in acute otitis media—obstacles, implications, and possible solutions. *Eur. J. Pediatr.* **170**, 323–332 (2011).

130. Turner D, Leibovitz E, Aran A, Piglansky L et al (2002) Acute otitis media in infants younger than two months of age: microbiology, clinical presentation and therapeutic approach. *Pediatr Infect Dis J* 21:669–674.
131. Kilpi T, Herva E, Kajjalainen T, Syrjänen R, Takala AK (2001) Bacteriology of acute otitis media in a cohort of Finnish children followed for the first two years of life. *Pediatr Infect Dis J* 20:654–662.
132. Murphy TF, Bakaletz LO, Smeesters PR (2009) Microbial interactions in the respiratory tract. *Pediatr Infect Dis J* 28(10 Suppl):S121–S126.
133. Glasziou PP, Del Mar CB, Hayem M, Sanders SL (2004) Antibiotics for acute otitis media in children. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 1:CD000219.
134. Koopman L, Hoes AW, Glasziou PP et al (2008) Antibiotic therapy to prevent the development of asymptomatic middle ear effusion in children with acute otitis media: a meta-analysis of individual patient data. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 134:128–132.
135. Management of Acute Otitis Media. Summary, Evidence Report/ Technology Assessment: Number 15, June 2000. Agency for Healthcare Quality and Research, Rockville, MD.
136. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. *Diagnosis and management of childhood otitis media in primary care: a national clinical guideline*. (SIGN, 2003).
137. Rovers MM, Glasziou P, Appelman CL et al (2006) Antibiotics for acute otitis media: a meta-analysis with individual patient data. *Lancet* 368:1429–1435.
138. Hall-Stoodley L, Hu FZ, Gieseke A et al (2006) Direct detection of bacterial biofilms on the middle-ear mucosa of children with chronic otitis media. *JAMA* 296:202–211.
139. Coates H, Thornton R, Langlands J et al (2008) The role of chronic infection in children with otitis media with effusion: evidence for intracellular persistence of bacteria. *Otolaryngol Head Neck Surg* 138:778–781.

140. Brixner DI (2005) Improving acute otitis media outcomes through proper antibiotic use and adherence. *Am J Manag Care* 11(6 Suppl):S202–S210.
141. Liñares J, Ardanuy C, Pallares R, Fenoll A (2010) Changes in antimicrobial resistance, serotypes, and genotypes in *Streptococcus pneumoniae* over a thirty-year period. *Clin Microbiol Infect* 16 (5):402–410.
142. WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. 105
143. Goossens H, Ferech M, Coenen S, Stephens P (2007) European Surveillance of Antimicrobial Consumption Project Group. Comparison of outpatient systemic antibacterial use in 2004 in the United States and 27 European countries. *Clin Infect Dis* 44:1091–1095.
144. van de Sande-Bruinsma N, Grundmann H, Verloo D et al (2008) Antimicrobial drug use and resistance in Europe. *Emerg Infect Dis* 14:1722–1730.
145. Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie (Stoccolma). *Annual threat report 2009*. (European Centre for disease prevention and control, 2010).
146. Demachy MC, Faibis F, Artigou A et al (2004) Epidemiology and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* strains isolated in Ile de France area during 2001. *Med Mal Infect* 34:303–309.
147. Cabana MD, Rand CS, Powe NR et al (1999) Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. *JAMA* 282:1458–1465.
148. Payer L (1988) *Medicine & culture: varieties of treatment in the United States, England, West Germany, and France*. Henry Holt, New York.
149. Leach, A. J. & Morris, P. S. Antibiotics for the prevention of acute and chronic suppurative otitis media in children. *Cochrane Database Syst. Rev.* (2006).
doi:10.1002/14651858.CD004401.pub2

150. Venekamp, R. P. *et al.* Antibiotics for otitis media with effusion in children. *Cochrane Database Syst. Rev.* (2016). doi:10.1002/14651858.CD009163.pub3
151. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Management of Acute Otitis M. Diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics.* 2004;113:1451-1465.
152. Marchisio P, Bellussi L, Di Mauro G, et al. Acute otitis media: From diagnosis to prevention. Summary of the Italian guideline. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2010;74:1209-1216.
153. McCormick DP, Chandler SM, Chonmaitree T. Laterality of acute otitis media: different clinical and microbiologic characteristics. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26:583-588.
154. Piglansky L, Leibovitz E, Raiz S, et al. Bacteriologic and clinical efficacy of high dose amoxicillin for therapy of acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22:405-413.
155. Lieberthal AS, Carroll AE, Chonmaitree T, et al. The diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics.* 2013;131:e964-999.
156. 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.
157. Pinto, S., Costa, J., Vaz Carneiro, A. & Fernandes, R. [Analysis of the Cochrane Review: Antibiotics for acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;1:CD000219]. *Acta Med. Port.* **26**, 633–636 (2013).
158. Venekamp, R. P., Sanders, S. L., Glasziou, P. P., Del Mar, C. B. & Rovers, M. M. Antibiotics for acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst. Rev.* (2015). doi:10.1002/14651858.CD000219.pub4
159. Hoban, D. J., Doern, G. V., Fluit, A. C., Roussel-Delvallez, M. & Jones, R. N. Worldwide Prevalence of Antimicrobial Resistance in *Streptococcus pneumoniae*,

- Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997–1999. *Clin. Infect. Dis.* **32**, S81–S93 (2001).
160. Melo-Cristino J, Santos L, Silva-Costa C, et al. The Viriato study: update on antimicrobial resistance of microbial pathogens responsible for community-acquired respiratory tract infections in Portugal. *Paediatr Drugs.* 2010;12 Suppl 1:11-17.
161. Kozyrskyj A, Klassen TP, Moffatt M, Harvey K. Short-course antibiotics for acute otitis media. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010:CD001095.
162. Kozyrskyj AL, Hildes-Ripstein GE, Longstaffe SE, et al. Treatment of acute otitis media with a shortened course of antibiotics: a meta-analysis. *JAMA.* 1998;279:1736-1742.
163. Cohen R, Levy C, Boucherat M, Langue J, de La Rocque F. A multicenter, randomized, double-blind trial of 5 versus 10 days of antibiotic therapy for acute otitis media in young children. *J Pediatr.* 1998;133:634-639.
164. Blijham J. M09 NHG Clinical Practice Guideline Acute Otitis Media (AOM) NHG Clinical Practice Guidelines. Bohn Stafleu van Loghum; 2011:5-23.
165. 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.
166. Rovers MM, Glasziou P, Appelman CL, et al. Predictors of pain and/or fever at 3 to 7 days for children with acute otitis media not treated initially with antibiotics: a meta-analysis of individual patient data. *Pediatrics.* 2007;119:579-585.
167. Coker TR, Chan LS, Newberry SJ, et al. Diagnosis, microbial epidemiology, and antibiotic treatment of acute otitis media in children: a systematic review. *JAMA.* 2010;304:2161-2169.

168. Ladomenou F, Kafatos A, Tselentis Y, Galanakis E. Predisposing factors for acute otitis media in infancy. *J Infect.* 2010;61:49-53.
169. 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.
170. McWilliams CJ, Goldman RD. Update on acute otitis media in children younger than 2 years of age. *Can Fam Physician.* 2011;57:1283-1285.
171. Howie VM, Ploussard JH. Bacterial etiology and antimicrobial treatment of exudative otitis media: relation of antibiotic therapy to relapses. *South Med J.* 1971;64:233-9.
172. Gates GA, Avery CA, Prihoda TJ, Cooper JC Jr. Effectiveness of adenoidectomy and tympanostomy tubes in the treatment of chronic otitis media with effusion. *N Engl J Med.* 1987;317: 1444-51.
173. Maw R, Bawden R. Spontaneous resolution of severe chronic glue ear in children and the effect of adenoidectomy, tonsillectomy and insertion of ventilation tubes (grommets). *BMJ.* 1993;306:756-60.
174. Paradise JL, Bluestone CD, Rogers KD, Taylor FH, Colborn DK, Bochman RZ, et al. Efficacy of adenoidectomy for recurrent otitis media in children previously treated with tympanostomytube placement. Results of parallel randomized and nonrandomized trials. *JAMA.* 1990;263:2066-73.
175. Paradise JL, Bluestone CD, Colborn DK, Bernard BS, Smith CG, Rockette HE, et al. Adenoidectomy and adenotonsillectomy for recurrent acute otitis media: parallel randomized clinical trial in children not previously treated with tympanostomy tubes. *JAMA.* 1999;282:945-53.

176. Boston M, McCook J, Burke B, Derkay C. Incidence of and risk factors for additional tympanostomy tube insertion in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;129:293-6.
177. Marseglia, O.L., Pagella, F., Caimmi, D., Caimmi, S., Castellazzi, A.M., Poddighe, D., Klersy, C., Ciprandi, D., (2008) Increased risk of otitis media with effusion in allergic children presenting with adenoiditis.
178. Koivunem P, Uhari M, Luotonen J, Kristo A, Raski R, Pokka T, et al. Adenoidectomy versus chemoprophylaxis and placebo for recurrent acute otitis media in children aged under 2 years: randomised controlled trial. *BMJ.* 2004;328:487-91.
179. Mattila OS, Joki-Erkkila VP, Kilpi T, Jokinen J, Herva E, Puhakka H. Prevention of otitis media by adenoidectomy in children younger than 2 years. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;129:163-8.
180. Gates GA, Avery CA, Cooper JC Jr, Prihoda TJ. Chronic secretory otitis media: effects of surgical management. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1989;138:2-32.
181. Steele, D. W. *et al.* Effectiveness of Tympanostomy Tubes for Otitis Media: A Meta-analysis. *Pediatrics* **139**, e20170125 (2017).
182. Lau, L., Mick, P. & Nunez, D. A. Grommets (ventilation tubes) for recurrent acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst. Rev.* (2018).
doi:10.1002/14651858.CD004741.pub3
183. Oliveira, H.F., Neves, C.A., Dossi, M.O., Tolentino, J.M.C., Júnior, J.N. (2009) Audiometric Comparison in Children with Vent Tub. *Intl. Arch. Otorhinolaryngol.* Vol.13, n.2, p. 178-183.
184. Campbell R.G., Birman C.S., Morgan L. (2009) Management of OME in children with primary ciliary dyskinesia: a literature review. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology.* 73: 1630-1638.

185. Yaman, H., Yilmaz, S., Alkan, N., Subasi, B., Guclu, E., Ozturk, O. (2010) Shepard grommet tympanostomy tube complications in children with chronic otitis media with effusion. *Eur Arch Otorhinolaryngol* (2010) 267:1221-1224.
186. Paradise, J. L. *et al.* Adenoidectomy and Adenotonsillectomy for Recurrent Acute Otitis Media: Parallel Randomized Clinical Trials in Children Not Previously Treated With Tympanostomy Tubes. *JAMA* **282**, 945 (1999).
187. Ajayan, P. V., Divya Raj, M. L. & Jacob, A. M. A study on the effect of adenoidectomy with tonsillectomy in otitis media with effusion in children. *Int. J. Res. Med. Sci.* **5**, 1796 (2017).

Anexos

Índice Tabelas:

Tabela 1 S.pneumoniae, H. influenza e M. catarrhalis em doentes com OMA.....	62
Tabela 2 S.pneumoniae, H. influenza e M. catarrhalis isoladas em secreções do ouvido médio, em doentes com OMAR.....	64
Tabela 3 3 S.pneumoniae, H. influenza e M. catarrhalis isoladas em secreções do ouvido médio, em doentes com OMAR, em doentes com OS	65
Tabela 4 Comparação entre o exame de cultura das secreções do ouvido médio e os valores de PCR na determinação da otopatogénese da doença.	66
Tabela 5 Sumário dos genes com influenza negativa e positiva na predisposição da Otite Média.	67
Tabela 6 Estudo no efeito da vacina conjugada pneumococcica heptavalente na epidemiologia da OMA.....	67
Tabela 7 Sucesso do tratamento de Ampicilia/Amoxicilina ao 14º dia comparado com placebo	67
Tabela 8 Exemplo das guidelines nacionais na OMA: recomendações de 1ª linha.....	67

Índice Ilustrações:

Ilustração 1 Circulo Vicioso da resistência aos anticorpos.	73
--	----

Anexo 1¹Table 1. *S. pneumoniae*, *H. influenzae* and *M. catarrhalis* detected from MEF of patients with AOM.Tabela 2 *S.pneumoniae*, *H. influenzae* e *M. catarrhalis* em doentes com OMA.¹

South America							
Argentina (1990–1992)	AOM	1m–11y	161	13.7%	20.5%	1.2%	[27]
Argentina (1996–1997)	AOM	15d–24m	367	24.5%	27.8%	0.5%	[28]
Brazil (1990–1995)	AOM	2m–5y	300	7.0%	16.0%	5.0%	[29]
Chile (1998–1999)	AOM	3m–9y	170	24.1%	37.1%	1.2%	[30]
Chile (1998–2002)	AOM	3m–9y	543	28.7%	39.8%	4.2%	[31]
Costa Rica (1992–1997)	AOM	4m–12y	398	14.1%	29.6%	1.5%	[32]
Costa Rica (1999–2001)	AOM	4m–12y	102	13.7%	42.2%	2.9%	[16]
Costa Rica (2002–2007)	AOM	2m–8y	880	23.0%	27.7%	8.8%	[17]
Colombia (1979–1985)	AOM	18d–11y	111	35.1%	23.4%	0.9%	[33]
Colombia (2008–2009)	AOM	3m–5y	83	28.9%	30.1%	ND ^c	[34]
Mexico (2008–2009)	AOM	3m–5y	99	31.3%	31.3%	2.0%	[35]
Venezuela (2008–2009)	AOM	3m–5y	82	41.5%	23.2%	1.2%	[36]
Average				23.8%	29.1%	2.7%	
Max				41.5%	42.2%	8.8%	
Min				7.0%	16.0%	0.5%	
North America							
The US (1989–1993)	AOM	2m–7y	815	23.3%	24.9%	15.0%	[21]
The US (1993–1995)	AOM	≤ 6y (86%)	159	28.3%	38.4%	25.8%	[22]
The US (1989–1998)	AOM	2m–7y	982	23.3%	25.8%	13.1%	[23]
The US (2005–2009)	AOM	2m–3y	184	31.5%	30.4%	7.6%	[24]
The US (2006–2008)	AOM	6m–3y	170	31.8%	20.6%	7.6%	[25]
The US (2008–2010)	AOM	4m–3y	208	28.4%	31.7%	13.9%	[26]
Average				27.8%	28.6%	13.8%	
Max				31.8%	38.4%	25.8%	
Min				23.3%	20.6%	7.6%	
Europe							
Spain (1989–1995)	AOM	1m–14y	104	28.8%	34.6%	1.0%	[37]
Finland (1980–1985)	AOM	≤ 3m	85	11.8%	18.8%	3.5%	[38]
Finland (1990–1992)	AOM	3m–8y	118	18.6%	22.0%	10.2%	[20]
Finland (1994–1995)	AOM	2m–2y	772	22.5%	26.0%	22.9%	[39]
Finland (1998–1999)	AOM	7m–6y	79	29.1%	49.4%	27.8%	[40]
Germany (2008–2010)	AOM	3m–5y	24	29.1%	ND	4.2%	[41]
Average				23.3%	30.2%	11.6%	
Max				29.1%	49.4%	27.8%	
Min				11.8%	18.8%	1.0%	
Asia							
Israel (1995–1996)	AOM	3m–3y	249	45.4%	37.8%	4.8%	[42]
Israel (1995–1999)	AOM	<2m	137	29.9%	40.9%	2.2%	[43]
Israel (1996–2003)	AOM	3m–3y	771	54.6%	35.9%	1.2%	[44]
Japan (1979–1980)	AOM	≤ 16y	406	32.0%	49.9%	ND	[45]
Japan (2001–2002)	AOM	1m–9y	81	7.4%	9.9%	7.4%	[46]
Japan (2003)	AOM	Children	138	21.7%	21.0%	3.6%	[47]
Japan (2002–2004)	AOM	≤ 10y	1092	20.8%	22.3%	4.4%	[48]
Japan (2006)	AOM	9m–8y	40	5.0%	12.5%	ND	[18]
Taiwan (2004)	AOM	4m–13y	96	13.5%	16.7%	ND	[49]

(Continued)

Anexo 1 (continuação)

Tabela 1 (continuação)

Countries/regions	OM	Age ^a	Size	Bacteria ^b			Ref.
				Hi	Spn	Mcat	
Thailand (2008–2009)	AOM	3m–5y	107	17.8%	24.3%	6.5%	[50]
Turkey (1998–2000)	AOM	6m–10y	78	14.1%	23.1%	5.1%	[51]
Turkey (2002–2004)	AOM	6m–12y	180	13.3%	25.6%	10.0%	[52]
Turkey (2003–2004)	AOM	6m–12y	120	13.3%	23.3%	8.3%	[53]
Average				22.2%	26.4%	5.4%	
Max				54.6%	49.9%	10.0%	
Min				5.0%	9.9%	1.2%	
Africa							
South Africa (1999)	AOM	2m–7y	173	5.2%	20.20%	1.20%	[54]
Average (all regions)				23.1%	27.8%	7.0%	
Max (all regions)				54.6%	49.9%	27.8%	
Min (all regions)				5.0%	9.9%	0.5%	

^a: d = day; m = month; y = year;

^b: Hi: *H. influenzae*; Spn: *S. pneumoniae*; Mcat: *M. catarrhalis*;

^c ND: Not detected

doi:10.1371/journal.pone.0150949.t001

Anexo 2

Tabela 3 *S. pneumoniae*, *H. influenzae* e *M. catarrhalis* isoladas em secreções do ouvido médio, em doentes com OMAR.¹

Countries	OM	Age ^a	Size	Bacteria ^b			Ref.
				Hi	Spn	Mcat	
South America							
Costa Rica (1999–2001)	RAOM	4m–11y	98	12.2%	32.7%	ND ^c	[16]
Costa Rica (1999–2001)	AOMTF	4m–11y	76	19.7%	17.1%	ND	[16]
Costa Rica (2002–2007)	RAOM	2m–8y	138	26.1%	29.0%	3.6%	[17]
Costa Rica (2002–2007)	AOMTF	2m–8y	90	24.4%	21.1%	4.4%	[17]
Europe							
France (2007–2009)	RAOM/ AOMTF	3m–3y	143 ^d	31.5%	31.5%	1.4%	[55]
Netherlands (2008–2009)	RAOM	7m–6y	25	24.0%	ND	4.0%	[19]
Spain (2008–2010)	RAOM/ AOMTF	3m–3y	77	41.6%	16.9%	1.3%	[13]
Oceania							
Australia (2007–2009)	RAOM	7m–3y	143	13.3%	5.6%	6.3%	[56]
Australia (2007–2009)	RAOM	9m–3y	38	15.8%	7.9%	ND	[57]
New Zealand (2011)	RAOM/OME	3m–3y	325 ^e	19.4%	8.0%	8.0%	[58]
Average (all regions)				22.8%	18.9%	4.1%	
Max (all regions)				41.6%	32.7%	8.0%	
Min (all regions)				12.2%	5.6%	1.3%	

^a d = day; m = month; y = year;

^b Hi: *H. influenzae*; Spn: *S. pneumoniae*; Mcat: *M. catarrhalis*;

^c ND: Not detected;

^d 18% from spontaneous otorrhoea;

^e More than 60% of patients had RAOM

doi:10.1371/journal.pone.0150949.t002

Anexo 3

Tabela 4 3 *S.pneumoniae*, *H. influenza* e *M. catarrhalis* isoladas em secreções do ouvido médio, em doentes com OMAR, em doentes com OS¹

Countries/regions	OM	Age	Size	Bacteria*			Ref.
				Hi	Spn	Mcat	
Americas							
Brazil (2001–2002)	OME/COME	11m–10y	128	10.2%	6.2%	3.9%	[59]
The US (1995)	COME	9m–15y	97	21.6%	5.2%	5.2%	[60]
Average				15.9%	5.7%	4.6%	
Max				21.6%	6.2%	5.2%	
Min				10.2%	5.2%	3.9%	
Europe							
Finland (1981)	COME	5m–15y	110	3.6%	2.7%	0.9%	[61]
Wales (1986–1987)	COME	≤ 7y (67%)	259	12.4%	2.7%	0.4%	[62]
England (1989)	COME	< 10y (Mostly)	102	16.7%	3.9%	1.0%	[63]
Finland (1993–1994)	OME	5m–12y	165	8.5%	10.3%	6.7%	[64]
Finland (1993–1994)	OME/COME	< 12y	123	14.6%	11.4%	6.5%	[65]
Finland (1996–1997)	OME	1y–9y	67	9.0%	3.0%	9.0%	[66]
Spain (2007)	OME/COME	1y–12y	40	12.5%	2.5%	ND**	[67]
Netherlands (2008–2009)	COME	< 6y	94	19.1%	5.3%	9.6%	[19]
UK (2012)	COME	≤ 18y (83%)	62	3.2%	6.50%	4.8%	[68]
Average				11.1%	5.4%	4.9%	
Max				19.1%	11.4%	9.6%	
Min				3.2%	2.5%	0.4%	
Asia							
Turkey (1999)	COME	2y–14y	37	10.8%	16.2%	2.7%	[69]
Korea (2004–2008)	COME	2y–7y	289	ND	1.7%	ND	[70]
Korea (2000–2002)	COME	1y–11y	278	7.9%	1.4%	ND	[71]
Japan (2006)	COME	9m–8y	76	5.3%	1.3%	1.3%	[18]
Japan (1988)	OME	≤ 15y (73%)	613	5.7%	3.3%	0.5%	[72]
Iran (2007–2008)	COME	2y–13y	63	9.5%	15.9%	9.5%	[73]
Iran (2009–2010)	COME	1y–12y	63	4.8%	9.5%	9.5%	[74]
Lebanon (1996–1997)	OME	2y–10y	47	19.1%	ND	4.3%	[75]
Lebanon (2009–2010)	COME	< 13y	107	19.6%	8.4%	3.7%	[76]
Average				10.3%	7.2%	4.5%	
Max				19.6%	16.2%	9.5%	
Min				4.8%	1.3%	0.5%	
Africa							
Egypt (1993)	COME	15m–8y	104	18.3%	5.8%	8.7%	[77]
Egypt (2003–2008)	OME/COME	3y–10y	50	ND	12.0%	14.0%	[78]
Average				18.3%	8.9%	11.4%	
Max				18.3%	12.0%	14.0%	
Min				18.3%	5.8%	8.7%	
Oceania							
Australia (1995–2000)	COME	11m–10y	45	6.7%	ND	4.4%	[79]
New Zealand (1994)	COME	11m–8y	105	16.2%	8.6%	12.4%	[80]
Average				11.5%	8.6%	8.4%	
Max				16.2%	8.6%	12.4%	
Min				6.7%	8.6%	4.4%	
Average (all regions)				11.60%	6.5%	5.7%	

Anexo 4

Tabela 5 Comparação entre o exame de cultura das secreções do ouvido médio e os valores de PCR na determinação da otopatogénese da doença.¹

Countries	OM	Culture					PCR					Ref.
		Bacteria	Spn	Hi	Mcat	Aot ^a	Bacteria	Spn	Hi	Mcat	Aot	
Brazil (2001–2002)	COME/ RAOM	20%	6%	10%	4%	-	62%	13%	39%	10%	-	[59]
US (1995)	COME	32%	5%	22%	5%	-	131%	30%	55%	46%	-	[60]
Finland (1990–1992)	AOM	51%	22%	19%	10%	ND ^b	58%	20%	11%	27%	25%	[20]
Finland (1993–1994)	COME	33%	11%	15%	7%	ND	131%	35%	33%	63%	20%	[65]
Finland (1996–1997)	OME	21%	3%	9%	9%	ND	76%	21%	18%	37%	46%	[66]
Netherlands (2008–2009)	RAOM	28%	ND	24%	4%	-	84%	13%	42%	29%	-	[19]
Netherlands (2008–2009)	COME	34%	5%	19%	10%	-	63%	7%	32%	24%	-	[19]
Iran (2007–2008)	COME	36%	16%	10%	10%	-	151%	19%	95%	37%	-	[73]
Iran (2009–2010)	COME	25%	10%	5%	10%	24%	32%	11%	11%	10%	40%	[74]
Korea (2000–2002)	COME	9%	1%	8%	ND	-	45%	5%	29%	11%	-	[71]
Turkey (1999)	COME	30%	16%	11%	3%	-	143%	57%	70%	16%	-	[69]
Japan (2005)	COME	10%	ND	5%	5%	-	48%	12%	23%	13%	-	[113]
Japan (2006)	OME	7%	1%	5%	1%	ND	27%	8%	12%	7%	61%	[18]
Japan (2006)	AOM	18%	13%	5%	ND	ND	41%	13%	8%	20%	50%	[18]
Australia (2007–2009)	RAOM	25%	6%	13%	6%	-	66%	6%	47%	13%	-	[56]
Egypt (2003–2008)	OME/ COME	26%	12%	-	14%	-	92%	48%	-	56%	-	[78]
New Zealand (2011)	RAOM/ OME	19%	8%	19%	8%	-	65%	23%	43%	39%	-	[58]
PCR vs culture average		3.3										
Hi (PCR vs culture) average		3.2										
Spn (PCR vs culture) average		3.2										
Mcat (PCR vs culture) average		4.5										

^a Aot: *A. otitidis*;^b ND: Not detected

doi:10.1371/journal.pone.0150949.t004

Anexo 5²Tabela 6 Sumário dos genes com influência negativa e positiva na predisposição da Otite Média²

Gene	Variant	Finding	Gene	Variant	Finding
Toll-like receptor (TLR)					
<i>TLR2</i>	Arg677Trp (no SNP number reported)	Not associated with COME (Lee et al., 2008)	<i>TLR4</i>	Thr399Ile (rs4986791)	Not associated with COME (Lee et al., 2008) Not associated with ROM/COM (Carroll et al., 2012)
<i>TLR2</i>	Arg753Gln (rs5743708)	Not associated with COME (Lee et al., 2008) Not associated with ROM/COM (Carroll et al., 2012)	<i>TLR4</i>	Intronic (rs2770146)	Associated with ROM/COME (Sale et al., 2011)
<i>TLR4</i>	299 A/A genotype	Associated with greater number of AOM episodes (Emonts et al., 2007a) Not associated with COME (Lee et al., 2008) Not associated with ROM/COM (Carroll et al., 2012)	<i>TLR9</i>	Intronic (rs5743836)	Not associated with ROM/COM (Carroll et al., 2012)
<i>TLR4</i>	Asp299Gly (rs4986790) G allele	Associated with fewer AOM episodes in children ≤4 years of age (Emonts et al., 2007a) Not associated with COME (Lee et al., 2008) Not associated with ROM/COM (Carroll et al., 2012) Associated with increased risk of repeated <i>Moraxella catarrhalis</i> colonization during first 24 months of life (Vuononvirta et al., 2011; Vuononvirta et al., 2013)	<i>TLR9</i>	Intronic (rs187084)	Not associated with ROM/COM (Carroll et al., 2012)
CD14 antigen precursor					
<i>CD14</i>	T/T genotype 159C>T	Associated with fewer AOM episodes in children aged 12–24 months—the relationship absent in older children Associated with higher anti-pneumococcal IgG levels following vaccination (Baldini et al., 1999)	<i>CD14</i>	260C>T (rs2569190)	Not associated with ROM/COME (Carroll et al., 2012)
Mannose-binding lectin (MBL)					
<i>MBL2</i>	YAYA haplotype	Associated with highest level of serum MBL and fewer AOM episodes in children 12–24 months of age (Wiertsema et al., 2006b)	<i>MBL2</i>	221G>C YOXA haplotype	Associated with ROM/COME (Nuytincck et al., 2006)
<i>MBL2</i>	LXPA haplotype 3130G>C	Associated with lower levels of serum MBL and greater number of AOM episodes in children 12–24 months of age (Wiertsema et al., 2006b)	<i>MBL2</i>	LYPB haplotype B allele Gly54Asp (rs1800450)	Associated with ROM/COME (Nuytincck et al., 2006)
Surfactant (SFT)					
<i>SP-A1</i>	6A ⁴ -1A ⁵ haplotype	Associated with ROM and first AOM episode before age of 6 months (Rämet et al., 2001) Protective against OM during first 12 months of life among white infants (Pettigrew et al., 2006)	<i>SFTPD</i>	rs1051246	Associated with ROM/COME—the result not replicated in subsequent cohort study (Sale et al., 2011)
<i>SP-A1</i>	Ala at codon 19	Associated with greater number of AOM episodes during first 12 months of life among white infants (Pettigrew et al., 2006)			
Interleukin (IL)					
<i>IL-1α</i>	–889 (rs1800587)	Not associated with ROM (Joki-Erkkila et al., 2002)	<i>IL-2</i>	–330 (rs2069762)	Not associated with OM proneness (Nokso-Koivisto et al., 2014)

(continued on next page)

Anexo 5 (continuação)

Tabela 5 (continuação)

Gene	Variant	Finding	Gene	Variant	Finding
<i>IL-1β</i>	-31 (rs1143627)	Not associated with OM proneness Associated with increased risk of frequent URIs (Nokso-Koivisto et al., 2014)	<i>IL-5</i>	-746 (rs2069812)	Protective against URIs (Nokso-Koivisto et al., 2014)
<i>IL-1β</i>	-511 C/C genotype	Associated with OM proneness only when analyzed with white race (Nokso-Koivisto et al., 2014)	<i>IL-6</i>	-174 G/G genotype (rs1800795)	Associated with AOM susceptibility (Emonts et al., 2007a)
<i>IL-1β</i>	-511 (rs16944)	Protective against URIs and OM following URI (Nokso-Koivisto et al., 2014)	<i>IL-6</i>	-174 G/C genotype	Associated with increased risk of OM and need for tympanostomy tube placement (Patel et al., 2006b; Revai et al., 2009)
<i>IL-1β</i>	+3953 (rs1143634)	Not associated with ROM Associated with higher risk of severe inflammation following AOM (Joki-Erkkila et al., 2002; Patel et al., 2006b; McCormick et al., 2011)	<i>IL-6</i>	-174 (rs1800795)	Not associated with OM susceptibility (Gentile et al., 2003; McCormick et al., 2011; Iliia et al., 2014)
<i>IL-1β</i>	+3953 (rs1143634)	Associated with more severe AOM (McCormick et al., 2011)	<i>IL-6</i>	-174 C/C genotype (rs1800795)	Associated with increased risk of OM and tympanostomy tube placement (Patel et al., 2006b; Revai et al., 2009) Not associated with OM susceptibility (Emonts et al., 2007a) Associated with higher incidence of OM during RV infection (Alper et al., 2009)
<i>IL-8</i>	-251 (rs4073)	Protective against URIs (Nokso-Koivisto et al., 2014)	<i>IL-10</i>	-592 (rs1800872)	Associated with greater number of AOM episodes and increased need for tympanostomy tube placement Protective against URI and OM coincidence during URI episodes (Iliia et al., 2014; Nokso-Koivisto et al., 2014)
<i>IL-10</i>	-592 (rs1800872) GCC/GCC haplotype	Associated with OM coincidence during both RV and RSV infections (Alper et al., 2009)	<i>IL-10</i>	-819 (rs1800871)	Associated with greater number of AOM episodes and increased need for tympanostomy tube placement (Iliia et al., 2014)
<i>IL-10</i>	-1082 (rs1800896)	Associated with greater number of AOM episodes and increased need for tympanostomy tube placement, related to later onset of first AOM episode Associated with OM proneness only when analyzed with white race, not associated with increased frequency of URIs or OM coincidence during URI Not associated with OM susceptibility (Gentile et al., 2003; Iliia et al., 2014; Nokso-Koivisto et al., 2014)	<i>IL-12B</i>	-1188 (rs3212227)	Not associated with OM proneness (Nokso-Koivisto et al., 2014)
<i>IL-10</i>	-819 (rs1800871) GCC/GCC haplotype	Associated with OM coincidence during both RV and RSV infections (Alper et al., 2009)	<i>IL-13</i>	-1055 (rs1800925)	Not associated with OM proneness (Nokso-Koivisto et al., 2014)
<i>IL-10</i>	-1082 (rs1800896) A/A genotype	Protective against ROM following pneumococcal vaccination (Emonts et al., 2007a)	<i>IL-18</i>	+133 (rs360721)	Not associated with OM proneness (Nokso-Koivisto et al., 2014)
<i>IL-10</i>	-1082 (rs1800896) GCC/GCC haplotype	Associated with OM coincidence during both RV and RSV infections (Alper et al., 2009)			
Transforming growth factor-β (TGF-β) & regulatory factors					
<i>TGF-β1</i>	codon 10 (rs1982073) T allele	Associated with greater number of AOM episodes and older age of clinical onset (Iliia et al., 2014)	<i>TGIF1</i>		Lack of this factor is associated with predisposition to OM (Tateossian et al., 2013)
<i>TGF-β1</i>	codon 10 (rs1982073), codon 25 (rs1800471)	Associated with increased risk of OM coincidence during URI Not associated with OM susceptibility in children who were treated for RSV infection (Gentile et al., 2003; Patel et al., 2006a)	<i>FBXO11</i>		Associated with severe OM in mouse models (Hardisty-Hughes et al., 2006; Rye et al., 2011)
<i>TGF-β1</i>	-509 (rs1800469) C allele	Not associated with OM proneness, associated with increased need for tympanostomy tube placement (Nokso-Koivisto et al., 2014)	<i>FBXO11</i>	rs2134056	Associated with ROM/COME (Segade et al., 2006)
<i>TGF-β1</i>	-509 (rs1800469) T allele	Not associated with OM proneness (Nokso-Koivisto et al., 2014)			
Tumor necrosis factor-α (TNF-α)					
<i>TNF-α</i>	-238 (rs361525)	Not associated with OM proneness (Nokso-Koivisto et al., 2014)	<i>TNF-α</i>	-308 (rs1800750) A/A genotype	Associated with increased risk of OM (Patel et al., 2006b)
<i>TNF-α</i>	-238 (rs361525) G/G genotype	Associated with OM susceptibility (Emonts et al., 2007a)	<i>TNF-α</i>	-376 (rs1800750)	Not associated with OM proneness (Nokso-Koivisto et al., 2014)
<i>TNF-α</i>	-308 (rs1800750) G/A genotype	Associated with increased risk of OM (Patel et al., 2006b)	<i>TNF-α</i>	-376 (rs1800750) G/G genotype	Associated with OM susceptibility (Emonts et al., 2007a)
<i>TNF-α</i>	-308 (rs1800750)	Associated with increased risk of AOM following URI Associated with increased risk of AOM during RV infection Not associated with OM susceptibility (Joki-Erkkila et al., 2002; Gentile et al., 2003; Emonts et al., 2007a; Alper et al., 2009; Revai et al., 2009; McCormick et al., 2011)	<i>TNF-α</i>	-863 (rs1800630)/C/C genotype	Not associated with OM susceptibility Associated with higher anti-pneumococcal IgG levels following vaccination (Emonts et al., 2007a)
Interferon-γ (IFN-γ)					
<i>IFN-γ</i>	+874 (rs2430561)	Associated with increased frequency of OM in hospitalized patients with RSV infection Not associated with OM susceptibility in children with URIs Not associated with OM susceptibility in infants (Gentile et al., 2003; Patel et al., 2006b; Alper et al., 2009; Iliia et al., 2014)			

Anexo 5 (continuação)

Tabela 5 (continuação)

Gene	Variant	Finding	Gene	Variant	Finding
Mucin (MUC)					
<i>MUC5AC</i>	b allele (7.4 kb VNTR)	Associated with OME (Ubell et al., 2010)	<i>MUC5AC/MUC5B</i>	rs2735733	Associated with ROM/COME (Sale et al., 2011)
<i>MUC5AC/MUC5B</i>	T allele (rs2735733)	More prevalent in unaffected individuals (Sale et al., 2011)	<i>MUC5AC/MUC5B</i>	rs2075859	Associated with ROM/COME (Sale et al., 2011)
<i>MUC5AC/MUC5B</i>	T allele (rs2075859)	More prevalent in unaffected individuals (Sale et al., 2011)	<i>MUC5AC/MUC5B</i>	rs2672812	Associated with ROM/COME in Caucasian subjects (Sale et al., 2011)
Miscellaneous					
<i>CCR5</i>	-2554 (rs2734648)	Not associated with OM proneness (Nokso-Koivisto et al., 2014)	<i>CX3CR1</i>	Thr280Met (rs3732378)	Associated with OM proneness (Nokso-Koivisto et al., 2014)
<i>ICAM1</i>	Lys469Glu (rs5498)	Not associated with OM proneness (Nokso-Koivisto et al., 2014)	<i>ICAM1</i>	20788 (rs885743)	Not associated with OM proneness (Nokso-Koivisto et al., 2014)
<i>PAI-1</i>	4G/4G allele (rs1799889)	Associated with increased number of AOM episodes (Emons et al., 2007b)	<i>mtDNA HVR1</i>	C allele T195C	Associated with increased risk of OM (Schmuczerova et al., 2009)
<i>SCN1B</i>	rs8100085	Associated with ROM/COME (Sale et al., 2011)	<i>RANTES</i>	-403 (rs2107538)	Not associated with OM proneness (Nokso-Koivisto et al., 2014)

AOM, acute otitis media; COM, chronic otitis media; COME, chronic otitis media with effusion; OM, otitis media; OME, otitis media with effusion; ROM, recurrent otitis media; URI, upper respiratory tract infection; RV, rhinovirus; VNTR, variable number tandem repeat.

Anexo 6

Tabela 7 Estudo do efeito da vacina conjugada pneumococcica heptavalente na epidemiologia da OMA.³

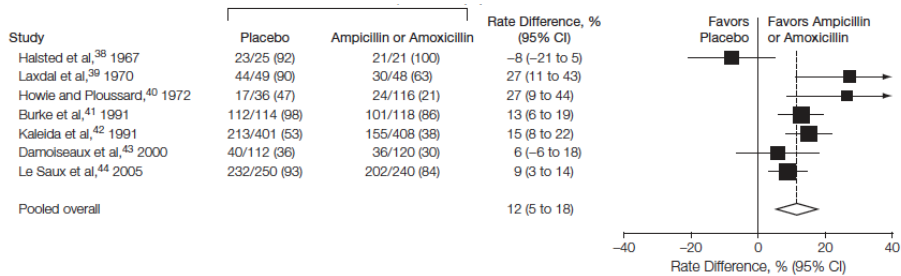
Source	Age	Setting and Inclusive Years	Participants	Postvaccine/Vaccine Group vs Prevaccine/Control Group, % ^a		
				Culture-Positive Specimens, Postvaccine vs Prevaccine		
				<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	All Others
Cohort studies						
Casey and Pichichero, ³⁰ 2004	20-22 mo (mean)	Pediatric practice, United States, 1995-2003	551 patients with AOM treatment failure or persistent AOM 1995-1997: n = 103 isolates 1998-2000: n = 114 isolates 2001-2003: n = 89 isolates	31% vs 44% (P = .02) 1995-1997: 48% 1998-2000: 44% 2001-2003: 31% Serotypes not examined	57% vs 43% (P = .01) 1995-1997: 38% 1998-2000: 43% 2001-2003: 57%	<i>Moraxella catarrhalis</i> : 1% vs 4% <i>Streptococcus pyogenes</i> : 2% vs 3%
Block et al, ³¹ 2004	7-24 mo	Pediatric practice, United States, 1992-1998 and 2000-2003	379 patients with severe or refractory AOM 1992-1998: n = 336 isolates 2000-2003: n = 83 isolates For serotype analysis: 1992-1998: n = 132 <i>S pneumoniae</i> isolates 2000-2003: n = 22 <i>S pneumoniae</i> isolates	31% vs 48% (P = .007) PCV7 serotypes: 36% vs 70% (P = .005) Non-PCV7 serotypes: 32% vs 22% PCV7-related serotypes: 32% vs 8% (P = .005)	56% vs 41% (P = .01)	<i>M catarrhalis</i> : 11% vs 9% <i>S pyogenes</i> : 2% vs 2%
McEllistrem et al, ³² 2005	Not reported	5 hospitals in the United States, 1999-2002	505 isolates (No. of children not specified) 1999: n = 182 isolates 2000: n = 126 isolates 2001: n = 115 isolates 2002: n = 82 isolates	2002 vs 1999: PCV7 serotypes: 52% vs 76% (P < .01) Non-PCV7 serotypes: 32% vs 12% (P < .01) PCV-related serotypes: 13% vs 10% P values are trend over time, 1999-2002	Only <i>S pneumoniae</i> examined	Only <i>S pneumoniae</i> examined
Brook and Gober, ³³ 2009	5 mo-12 y	Outpatient practice, United States, 1993-1998 and 2001-2006	100 patients with AOM with new spontaneous perforation 1992-1998: n = 61 isolates 2001-2006: n = 63 isolates	44% vs 54% Serotypes not reported	24% vs 18%	MSSA: 8% vs 8% MRSA: 10% vs 0% (P < .05)
Randomized controlled trials						
Eskola et al, ³⁴ 2001	Infants < 2 mo enrolled (6.5-mo to 25-mo follow-up)	8 clinics in Finland, 1995-1999	1662 (with 2596 episodes of AOM) Vaccine group: n = 1177 AOM episodes with confirmed MEF Control group: n = 1267 AOM episodes with confirmed MEF For serotype analysis: Vaccine group: n = 271 <i>S pneumoniae</i> isolates Control group: n = 414 <i>S pneumoniae</i> isolates	23% vs 33% (P < .001) Serotype analysis: PCV7 serotype: 40% vs 60% (P < .001) Non-PCV7 serotype: 46% vs 23% (P < .001) PCV7-related serotype: 15% vs 20%	27% vs 23% (P = .02)	<i>M catarrhalis</i> : 32% vs 30%
Veenhoven et al, ³⁵ 2003	12-84 mo	2 hospitals in the Netherlands, 1998-2002	383 patients with recurrent AOM; 181 with MEF samples Vaccine group: n = 60 AOM episodes with culture-positive MEF Control group: n = 54 AOM episodes with culture-positive MEF For serotype analysis: Vaccine group: n = 13 <i>S pneumoniae</i> isolates Control group: n = 19 <i>S pneumoniae</i> isolates	22% vs 35% Serotype analysis: PCV7 serotype: 31% vs 42% Non-PCV7 serotype: 70% vs 58% PCV7-related serotype: not reported	35% vs 43%	<i>Staphylococcus aureus</i> : 34% vs 17% (P = .004) Group A <i>S aureus</i> : 10% vs 7%

Abbreviations: MEF, middle ear fluid; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MSSA, methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*; PCV7, heptavalent pneumococcal conjugate vaccine.

^aP values are provided for comparisons with P < .05.

Anexo 7

Tabela 8 Sucesso do tratamento de Ampicilia/Amoxicilina ao 14º dia comparado com placebo³



Sizes of data markers are proportional to the sample size of each study in the analysis. CI indicates confidence interval.

Anexo 8⁴Tabela 9 Exemplo das guidelines nacionais na OMA: recomendações de 1ª linha⁴

Guideline	Scope	First-line treatment
American Academy of Pediatrics and American Academy of Family Physicians (AAP/AAFP 2004) [5]	Pain management, initial observation versus antibacterial treatment, appropriate choices of antibacterials, and preventive measures	Analgesia Following certain diagnosis <2 years: antibiotics; >2 years; watchful waiting
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN 2003) [88]	Detection, management, referral and follow-up of AOM and OM with effusion	Analgesia first-line Delayed antibiotic treatment after 72 h
National Institute of Clinical Excellence, UK (NICE 2008) [70]	Clinical effectiveness and cost effectiveness of antibiotic management strategies for respiratory tract infections	AOM—no antibiotic or delayed antibiotics And/or antibiotics for severe cases Bilateral AOM in children younger than 2 years AOM in children with otorrhoea
Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS 2005) [2]	Best use of antibiotics for respiratory tract infection	<2 years: antibiotics >2 years: watchful waiting unless symptoms are severe then use antibiotics And/or delayed treatment after re-evaluation at 48–72 h
Ontario Guidelines Advisory Committee 2002 [71]	Antibiotic treatment in OM	For purulent OM with effusion or minimally symptomatic AOM Amoxicillin prescription to be filled within a week at the parent's discretion, if symptoms are worsening Or deferred treatment following phone call to physician
Guidelines of the German society for pediatric infectious diseases [36]	Treatment of AOM	Symptomatic treatment (analgesia, nose drops) and watchful waiting for 24–72 h if second look is assured. Antibiotics first line (amoxicillin) in severe disease, age <6 months, risk factors
Nederlands Huisarts Genootschap (NHG) [69]	Treatment of AOM	Analgesia (paracetamol) In case of worsening disease or children <2 year with bilateral acute OM: amoxicillin for 1 week (recommended alternatives azithromycin for 3 days or cotrimoxazole for 5–7 days)
Spanish Pediatric Association [23]	Treatment of AOM	Symptomatic treatment (paracetamol, ibuprofen) Children >2 years without poor prognostic factors, analgesic with reassessment after 48 h Antibiotic is recommended treatment for: Mild or moderate condition: amoxicillin, then amoxicillin-clavulanate (if clinical failure at 48–72 h of treatment) Severe conditions or less than 6 months: amoxicillin-clavulanate then if clinical failure at 48–72 h of treatment, tympanocentesis and treatment according to results of Gram staining and antibiotic sensitivity Previous treatment failure (lack of clinical response): amoxicillin-clavulanate then ceftriaxone, then tympanocentesis and treatment, according to Gram stain, culture, and sensitivity

Anexo 9

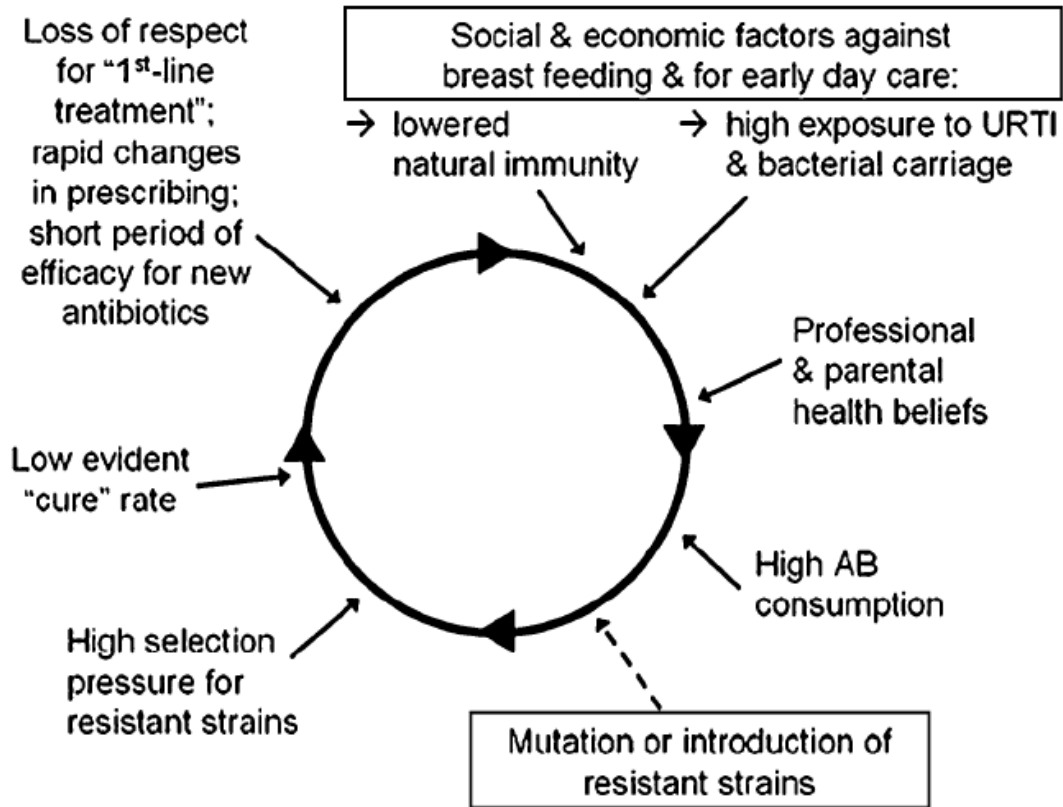


Ilustração 1 Circulo Vicioso da resistência aos anticorpos⁴.

Bibliografia Anexos

1. Ngo, C. C., Massa, H. M., Thornton, R. B. & Cripps, A. W. Predominant Bacteria Detected from the Middle Ear Fluid of Children Experiencing Otitis Media: A Systematic Review. *PLOS ONE* **11**, e0150949 (2016).
2. Mittal, R. *et al.* Immunity Genes and Susceptibility to Otitis Media: A Comprehensive Review. *J. Genet. Genomics* **41**, 567–581 (2014).
3. Coker, T. R. *et al.* Diagnosis, Microbial Epidemiology, and Antibiotic Treatment of Acute Otitis Media in Children: A Systematic Review. *JAMA* **304**, 2161 (2010).
4. Haggard, M. Poor adherence to antibiotic prescribing guidelines in acute otitis media—obstacles, implications, and possible solutions. *Eur. J. Pediatr.* **170**, 323–332 (2011).

