



Systematic literature review of modifiable risk factors for recurrent acute otitis media in childhood

Fatores de risco para otite média aguda recorrente: onde podemos intervir? – uma revisão sistemática da literatura

José Faibes Lubianca Neto¹, Lucas Hemb², Daniela Brunelli e Silva³

Resumo

Objetivo: Revisar evidências sobre fatores de risco modificáveis para otite média aguda recorrente.

Fonte dos dados: MEDLINE sem restrição de linguagem de janeiro de 1966 até julho de 2005, utilizando descritores "acute otitis media/risk factors". Obtiveram-se 257 artigos. Desses, incluíram-se ensaios clínicos randomizados, coortes, estudos de caso-controle e transversais que tiveram análise dos fatores de risco modificáveis para desenvolvimento de otite média aguda recorrente como objetivo principal e com amostras de indivíduos de até 18 anos. Excluíram-se, exceto quando relevantes, revisões não-sistemáticas, relatos de casos e série de casos, além de diretrizes de sociedades médicas.

Síntese dos dados: Identificaram-se nove fatores de risco ligados ao hospedeiro e oito ligados ao ambiente. Do primeiro grupo, classificaram-se como modificáveis alergia, anormalidades craniofaciais, refluxo gastroesofágico e presença de adenóides. Na segunda categoria, incluíram-se infecção de vias aéreas superiores, cuidados em creches, presença de irmãos/tamanho da família, fumo passivo, aleitamento materno e uso de chupetas. Posteriormente, classificaram-se os fatores de risco de acordo com níveis de evidência.

Conclusões: Os fatores de risco estabelecidos para otite média aguda recorrente e passíveis de intervenção foram uso de chupetas e cuidados em creche. Os fatores de risco prováveis foram privação do leite materno, presença de irmãos, anormalidades craniofaciais, fumo passivo e presença de adenóides. Nenhum fator modificável foi classificado como pouco provável. Entre os que precisam ser melhor estudados estão alergia, refluxo gastroesofágico e fumo passivo na gestação.

J Pediatr (Rio J). 2006;82(2):87-96: Otite média aguda, fatores de risco, revisão.

Abstract

Objective: Review evidence about modifiable risk factors for recurrent acute otitis media.

Source of data: MEDLINE with no language restriction, from January 1966 to July 2005, using descriptors "acute otitis media/risk factors". Two hundred and fifty-seven articles were obtained. These included randomized clinical trials, cohorts, case-control and cross-sectional studies that contained analyses of modifiable risk factors for the development of recurrent acute otitis media as the main objective and with samples of individuals up to the age of 18 years. Except when relevant, the following were excluded: non-systematic reviews, reports of cases, series of cases, and medical society guidelines.

Summary of data: Nine risk factors linked to the host and eight linked to the environment were identified. Of the first group, allergy, craniofacial abnormalities, gastroesophageal reflux and the presence of adenoids were classified as modifiable. In the second category, upper airway infections, day care center attendance, presence of siblings/family size, passive smoking, breastfeeding and use of pacifiers were included. Afterwards, the risk factors were classified in accordance with levels of evidence.

Conclusions: The risk factors established for recurrent acute otitis media and capable of being modified were the use of pacifiers and care in daycare centers. The probable risk factors were privation of mother's milk, presence of siblings, craniofacial abnormalities, passive smoking and presence of adenoids. No modifiable factor was classified as unlikely. Among those that need further study are allergy, gastroesophageal reflux and passive smoking during gestation.

J Pediatr (Rio J). 2006;82(2):87-96: Acute otitis media, risk factors, review.

1. Doutor. Professor adjunto, Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre (FFFCMPA), Porto Alegre, RS. Coordenador, Serviço de Otorrinolaringologia Pediátrica, Hospital da Criança Santo Antônio (HCSA), Porto Alegre, RS, e Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre (CHSCPA), Porto Alegre, RS. Membro, Núcleo Gerencial, Departamento Científico de Otorrinolaringologia, Sociedade Brasileira de Pediatria.
2. Médico residente, Serviço de Otorrinolaringologia, CHSCPA, Porto Alegre, RS.
3. Médica estagiária, Serviço de Otorrinolaringologia, CHSCPA, Porto Alegre, RS.

Artigo submetido em 21.09.05, aceito em 14.12.05.

Como citar este artigo: Lubianca Neto JF, Hemb L, Silva DB. Systematic literature review of modifiable risk factors for recurrent acute otitis media in childhood. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82:87-96.

Introdução

Otite média é a inflamação de mucosa que reveste a cavidade timpânica. Neste artigo, abordam-se fatores de risco (FR) para forma aguda, definida como associação do surgimento rápido de sintomas locais e sistêmicos com sinais de inflamação aguda da orelha média, que pode ter etiologia viral ou bacteriana. É classificada como otite média aguda recorrente (OMAR) quando há ocorrência de três episódios em período de 6 meses ou quatro episódios em período de 12 meses, com normalização total da otoscopia durante as intercrises^{1,2}. Como a otite média crônica secretora (OMCS), define-se otite que cursa com perma-

nência assintomática de secreção na orelha média, exceto por hipoacusia, por pelo menos 3 meses.

Os FR não estão diretamente envolvidos na fisiopatologia da otite média, mas resultam, quando presentes, em risco aumentado de doença, provavelmente por influenciarem um ou mais mecanismos causais. Entre parâmetros pessoais, por exemplo, raça, sexo e idade influenciam na estrutura da tuba auditiva ou sua função, enquanto o fator idade também determina resposta imunológica do hospedeiro. É evidente que alguns fatores estão relacionados. São crianças menores que têm mais infecções de vias aéreas superiores (IVAS). Também são as únicas expostas à amamentação supina e que têm maior prevalência de uso de chupeta. Inter-relações são pouco consideradas em alguns estudos. Achados provenientes de diferentes investigações epidemiológicas também podem variar, dependendo de diferenças na definição de OMAR, métodos para identificação de casos de OMAR, intervalos de observação, janelas de prevalência e características das populações.

Neste artigo, discutem-se apenas os FR modificáveis para OMAR que, muitas vezes, também o são para OMCS.

Material e métodos

Realizou-se revisão sistemática de estudos sobre FR para OMA e OMAR na infância.

Critérios de inclusão e exclusão do estudo

Foram incluídos na revisão estudos originais (transversais, casos-controle e coortes), revisões sistemáticas e metanálises com objetivo principal de investigar FR para OMA e OMAR, utilizando amostras com indivíduos de até 18 anos. Incluíram-se ainda dois artigos anteriores a 1966 pela importância histórica e dados de teses de mestrado/doutorado não publicadas. Excluíram-se, a menos que significativas para discussão sobre alguns FR, a maioria das revisões bibliográficas não-sistemáticas e consensos ou diretrizes de sociedades médicas, além de relatos de casos ou séries.

Estratégia de pesquisa e procedimento de revisão

Foi realizada revisão sistemática para identificar estudos que atendessem aos critérios de inclusão estabelecidos. Para isso, foi pesquisado o banco de dados MEDLINE de janeiro de 1966 a julho de 2005, sem restrição de linguagem. Os descritores utilizados foram "*acute otitis media/risk factors*", obtendo-se 257 artigos. Adicionalmente, examinaram-se referências de estudos selecionados em busca de artigos que atendessem a critérios de seleção e que, eventualmente, tivessem escapado da busca inicial.

Após a revisão das evidências associando FR passíveis de intervenção (110 artigos) com OMAR, classificaram-se os mesmos de acordo com níveis de evidência. Consideraram-se FR com nível de evidência I apenas FR para os quais existem estudos de intervenção, ou seja, quando investigadores ativamente diminuíram a exposição a eles, de forma aleatória e controlada (ensaios clínicos randomizados). Foram classificados como FR com nível de evidência II

aqueles estudados através de coortes bem delineadas, metanálises de coortes ou casos-controles aninhados a coortes com número significativo de crianças e com controle de efeitos dos vários FR na associação principal. Os FR de risco com nível de evidência III foram aqueles estudados através de investigações de menor poder discriminatório do que ensaios clínicos e coortes prospectivas (casos-controles de casos prevalentes). Como FR com nível de evidência IV, estiveram aqueles oriundos de estudos transversais ou de outros observacionais não citados anteriormente, enquanto aqueles com nível de evidência V embasaram-se em recomendações de diretrizes médicas ou opinião de especialistas sem as evidências supracitadas³.

Resultados

Para efeito didático, dividem-se os FR em duas classes: associados ao hospedeiro e associados ao ambiente. FR associados ao hospedeiro mais estudados são: idade, prematuridade, sexo, raça, alergia, anormalidades craniofaciais, presença de adenóides e predisposição genética. Já fatores ambientais incluem: IVAS, sazonalidade, cuidado em creches, presença de irmãos (tamanho da família), exposição ao fumo passivo, amamentação, nível socioeconômico e uso de chupetas. Desses, os ligados ao hospedeiro e que são modificáveis são: alergia, anormalidades craniofaciais, refluxo gastroesofágico (RGE) e presença de adenóides. Já os FR ambientais modificáveis incluem: IVAS, cuidado em creches, tamanho da família, exposição ao fumo passivo, amamentação e uso de chupetas.

Alergia

Embora existam evidências epidemiológicas, mecanísticas e terapêuticas demonstrando que a rinite alérgica contribui na patogênese da otite média, ainda existem muitas dúvidas sobre sua influência como FR.

Kraemer et al., em estudo de caso-controle de casos prevalentes, estudaram 76 casos submetidos a timpanotomia para colocação de tubos de ventilação e 76 controles pareados pela idade, sexo e estação do ano na admissão para realização de cirurgia pediátrica geral. Comparativamente às crianças controles, as que tinham efusão na orelha média apresentaram aproximadamente quatro vezes mais queixa de sintomas atópicos⁴. Através de uma coorte de 707 crianças com OMA, sem definir bem o que consideraram "manifestações atópicas", Pukander & Karma encontraram maior persistência de efusão na orelha média por 2 ou mais meses nas crianças com tais manifestações do que naquelas não-alérgicas⁵. Tomonaga et al. encontraram presença de rinite alérgica em 50% de 259 crianças japonesas (idade média de 6 anos) nas quais foi diagnosticada efusão na orelha média. A efusão na orelha média estava presente em 21% das 605 crianças (idade média de 9 anos) nas quais foi diagnosticada rinite alérgica. A incidência de rinite alérgica, efusão na orelha média e de ambas as condições foi de 17, 6 e 2%, respectivamente, entre um grupo controle de 108 pacientes (idade média de 6 anos) nos quais nenhuma das condições fora previamente diagnosticada⁶. Em outro estu-

do, foram seguidas 77 crianças que tinham efusão crônica na orelha média e tinham feito, no mínimo, uma colocação de tubos de ventilação. A IgE na efusão da orelha média estava aumentada em 14 de 32 crianças com rinite alérgica, comparada com duas de 45 crianças consideradas não-alérgicas⁷. Tal achado, no entanto, só permite a ilação de que alérgicos têm mais IgE que não-alérgicos, e que esse IgE também atinge efusão da orelha média.

Como para alguns dos FR já discutidos, também para rinite alérgica existem artigos bem delineados que não conseguiram demonstrar associação^{8,9}. Quando se contrabalança peso das evidências a favor e contra associação de rinite alérgica e otite média, existe tendência de as publicações com modelo investigacional menos adequado estarem no lado da aceitação da alergia nasal como FR, o que torna a rinite alérgica um FR que precisa ser mais estudado antes que se possam tirar conclusões mais definitivas (nível de evidência III).

Anormalidades craniofaciais

A incidência de otite média é maior em crianças com fenda palatina não corrigida do que em crianças normais, sendo freqüente nas primeiras, principalmente se considerarmos aquelas com idade até 2 anos^{10,11}. Quando, no entanto, a fenda é corrigida, a ocorrência da otite média é reduzida^{11,12}, possivelmente por permitir melhora na função da tuba auditiva¹³. Em coorte retrospectiva, Boston et al. demonstraram que a presença de deformidades craniofaciais aumentava a chance da criança necessitar de múltiplas intervenções para colocação de tubos de ventilação¹⁴.

A otite média também é mais prevalente em crianças com anormalidades craniofaciais com síndrome de Down¹⁵. Aproximadamente 59% desses pacientes tiveram evidência de secreção na orelha média. Demonstrou-se que hipotonia muscular característica da síndrome poderia resultar em uma função de abertura ativa prejudicada, bem como em resistência muito baixa da tuba auditiva. Secreções da nasofaringe poderiam, então, facilmente ter acesso à orelha média^{16,17}. A otite média é prevalente histológica e clinicamente em uma série de outras doenças congênitas que cursam com malformação craniofacial¹⁸.

Embora a literatura seja quase unânime a favor da associação, por não existirem estudos com grande número de pacientes seguidos e com adequada metodologia, classificou-se a presença de anormalidade craniofacial como FR provável (nível de evidência IV).

Refluxo gastroesofágico

A maioria das evidências sobre associação de RGE com OMAR são de nível IV, vindas de relatos de casos ou séries e estudos em animais. Em 2001, foram relatados quatro casos de adultos com otite média crônica de difícil resolução que, após terem confirmado diagnóstico de RGE por pHmetria e endoscopia, iniciaram tratamento com omeprazol e tiveram resolução de seus quadros. Um deles, inclusive, que apresentava otorrêia bilateral há vários anos e diagnóstico de atelectasia de membranas timpânicas, ficou assin-

tomático com omeprazol e, logo após suspensão do fármaco, voltou a supurar. A reintrodução da medicação novamente controlou o quadro de supuração otológica¹⁹.

A partir de 2002, surgem outros seis estudos com resultados não alinhados. Um ensaio clínico randomizado comparou efeitos da infusão de solução salina controle (n = 10) com outra experimental de ácido clorídrico/pepsina (n = 10) na rinofaringe de ratos, no funcionamento da tuba auditiva. Em praticamente todos os parâmetros fisiológicos objetivos da tuba auditiva, houve repercussão significativa. Com isso, demonstrou-se que o RGE experimentalmente simulado em animais é capaz de causar disfunção na regulação da pressão e na depuração mucociliar da orelha média²⁰. Estudando 27 crianças com média etária de 6,8 anos e com desordens tubotimpânicas crônicas (14 com otite média crônica com efusão e 13 com OMAR), Rozmanic et al., através de pHmetria, demonstraram RGE patológico em 15 delas (55,6%). Recomendam, a partir desse achado, pHmetria, preferencialmente de duplo canal, em crianças sem resposta a tratamentos convencionais da otite média²¹. Tasker et al., por sua vez, mediram concentração de pepsina em amostras de líquido de orelha média. Das 54 efusões de orelha média estudadas, 45 (83%) continham pepsina/pepsinogênio em concentração mais do que 1.000 vezes aumentada em relação à concentração sérica. Concluíram que o refluxo de suco gástrico poderia ser causa maior de efusão na orelha média de crianças²². Os mesmos autores mediram, em 65 amostras de efusões de crianças submetidas a miringotomia, concentração protéica total de pepsina/pepsinogênio, fibrinogênio e conteúdo de albumina, além do pH da secreção e atividade proteolítica da mesma. No total, 59 das 65 efusões foram positivas para anticorpo antipepsina (que também media pepsinogênio), com níveis novamente até 1.000 vezes maiores do que a concentração sérica da proteína. Todas efusões continham também albumina e fibrinogênio, porém com níveis dentro dos limites normais séricos de referência. A atividade de protease ácida ocorreu em 19 (29%) das 65 efusões. O pH das efusões variou de 7 a 9. Os autores concluíram que é "quase certo que pepsina nas efusões da orelha média são provenientes do refluxo de conteúdos ácidos e que, por isso, pode haver papel para terapia anti-refluxo no tratamento da otite média com efusão"²³. Cabe lembrar que esse grupo de pesquisa é o maior responsável pelo entusiasmo com associação de RGE ou refluxo gastrolaríngeo com manifestações em vias aéreas superiores (laringomalácia, úlcera de contato e granuloma de pregas vocais, rinosinusites, faringotonsilites crônicas, etc.), sempre demonstrando resultados altamente significativos, os quais, muitas vezes, não conseguem ser replicados por outros autores. É o caso do estudo de Antonelli et al., que mediram concentração de pepsinogênio total em 26 amostras de otorrêia aguda após colocação de tubos de ventilação. Em oito amostras, encontrou-se pepsinogênio, mas com concentrações baixas, menores do que níveis séricos normais. Concluíram que o RGE não tem papel importante na otorrêia aguda após colocação de tubos de ventilação²⁴. Já Pitkaranta et al., analisando 20 crianças submetidas a adenoidectomia e a timpanotomia, analisaram presença de *Helicobacter pylori*

através de testes sorológicos para detecção de antígenos e culturas de adenóides e de efusão da orelha média. No total, 20% dos testes sorológicos foram positivos; no entanto, em nenhum dos casos houve crescimento do germe em culturas de adenóides ou de efusão da orelha média. Embora seja de limitada inferência por não apresentar grupo controle, esse estudo não consegue demonstrar associação utilizando bactéria como marcador indireto de refluxo de líquido gástrico para dentro da orelha média²⁵.

É verdade que, já em 1963, conseguiu-se demonstrar radiograficamente que o fluido da rinofaringe pode penetrar o orifício nasofaríngeo da tuba durante deglutição em condições fisiológicas normais²⁶. Da mesma forma, sabe-se que a exposição da tuba auditiva a pH < 4 resulta em ciliostase²⁷, prejudicando a depuração mucociliar, aumentando a chance para acúmulo de efusão na orelha média. Em adição, já se demonstrou que a exposição a suco gástrico causa inflamação, edema e mesmo ulceração do epitélio respiratório²⁸, o que, por sua vez, também pode favorecer o aparecimento da otite média, pelo prejuízo da função tubária. No entanto, a extrapolação desses resultados para clínica, como se demonstrou, ainda carece de estudos mais bem delineados. Enquanto se fica no aguardo dessas publicações, é prudente classificar o RGE como FR em estudo para OMAR (nível de evidência IV).

Adenóides

Os que defendem a associação entre hiperplasia de tecido adenoideo e OMAR ou OMCS baseiam-se em três tipos de evidência. Há aqueles que preferem trabalhos apontando grande correlação (aproximadamente 70%) entre bactérias da rinofaringe e aquelas cultivadas na orelha média em episódios agudos²⁹ ou aqueles apontando para maior número de contagem de colônias em cultivo de adenóides provenientes de casos operados por OMAR do que em comparação àqueles operados por obstrução³⁰. É a teoria de adenóides funcionando como reservatório bacteriano, mais aceita atualmente que a teoria da obstrução mecânica da tuba pelo crescimento adenoideo, fato raramente comprovado na clínica³¹. Outros preferem basear-se no terceiro tipo de evidência, ou seja, nos ensaios clínicos randomizados que demonstraram efeito positivo de adenoidectomia em reduzir vários desfechos relacionados à otite média³²⁻³⁵. Boston et al. demonstraram, ao estudar 2.121 crianças que colocaram tubos de ventilação, que aproximadamente 20% delas necessitaram reintervenção para recolocação dos tubos. Analisando fatores preditivos para segunda cirurgia, ficou claro que, se na primeira cirurgia, fosse associada adenoidectomia, a necessidade de reintervenção diminuía bastante (0,08 versus 0,24; $p < 0,001$)¹⁴. Jero & Karma, estudando 165 crianças de 5 meses a 12 anos de idade com diagnóstico de OMCS, tentaram identificar fatores que predispuessem à persistência de patógenos maiores (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. pyogenes*) por mais tempo na orelha média. Entre crianças adenoideotomizadas precocemente, a proporção daquelas com esses patógenos na efusão foi 8%, comparada aos 32% das não-adenoideotomizadas ($p = 0,02$). *S. pneumoniae*, *B.*

catarrhalis ou *S. pyogenes* não foram cultivados em nenhuma criança adenoideotomizada, enquanto houve crescimento deles em 25% das crianças não-adenoideotomizadas ($p < 0,001$)³⁶.

No entanto, existem ensaios clínicos randomizados, bem delineados e conduzidos, com resultados conflitantes, demonstrando que a adenoidectomia isoladamente ou associada à colocação de tubos de ventilação não tem papel na profilaxia da OMAR em crianças menores do que 2 anos^{37,38}, pelo menos na primeira colocação dos tubos de ventilação³⁵.

Como conclusão, não há estudos originais lidando com hiperplasia das adenóides e risco de OMAR ou OMCS, vindo a sugestão através de opinião de especialistas (nível de evidência V). As evidências provêm de estudos indiretos, que avaliam o efeito da adenoidectomia em eventos relacionados com otite média. Parece que a adenoidectomia tem maior eficácia no tratamento da OMCS do que na OMAR, e a maioria dos autores concordam que se deve fazer adenoidectomia, independentemente do tamanho das adenóides³⁹, pelo menos quando da segunda colocação dos tubos de ventilação (nível de evidência I).

Fatores ambientais

Infecções de vias aéreas superiores

Tanto a evidência epidemiológica quanto a experiência clínica fortemente sugerem que a otite média é frequentemente complicação de IVAS. A incidência de OMCS é maior durante o outono e meses do inverno e menor no verão em ambos hemisférios^{40,41}, em paralelo com incidência de OMA^{42,43} e de IVAS^{40,41}. Essas evidências suportam pressuposto de que IVAS desempenham papel importante na etiologia da otite média (nível de evidência II).

Estudos que se detiveram em isolar vírus de secreção de orelha média de crianças demonstram antígenos virais e mesmo vírus vivos^{44,45}. Dentre os vários mecanismos pelos quais IVAS podem predispor à OMAR e à OMCS estão a inflamação e o prejuízo ao movimento mucociliar do epitélio que reveste a tuba auditiva, o que já foi demonstrado experimentalmente⁴⁶ e clinicamente⁴⁷.

Cuidado em creches

Hoje o cuidado em creches é o maior FR para desenvolvimento de OMAR⁴⁸. Vários estudos demonstram que o cuidado em creches é FR para OMA⁴⁹⁻⁵⁵. Alho et al. examinaram questionários que foram enviados a 2.512 pais de crianças finlandesas aleatoriamente selecionadas e também revisaram prontuários das mesmas, encontrando risco relativo (RR) estimado de 2,06 (IC95% 1,81-2,34) para desenvolvimento de OMA em crianças que freqüentavam creches quando comparadas às cuidadas na sua própria casa⁴⁸. Também ficou demonstrado que crianças de creches estão mais propensas a necessitarem da colocação de tubos de ventilação do que crianças cuidadas em casa. Em outra análise, o risco encontrado para OMCS foi de 2,56 (IC95% 1,17-5,57)⁴⁹. Poucos estudos não conseguem de-

monstrar associação entre OMA ou OMCS e cuidados fora de casa, sendo que a maioria desses incorrem em erros metodológicos^{4,42}.

Parece que o tipo de local onde a criança é cuidada também tem interferência na associação. Está demonstrado que a susceptibilidade à OMA diminui em grupo de crianças que são cuidadas em casas de família, em relação às cuidadas em creches^{8,56,57}. Na verdade, a prevalência de pressão negativa na orelha média e timpanogramas tipo B, indicativos de efusão na orelha média, são maiores em crianças cuidadas em creches com muitas outras, intermediária em crianças cuidadas em casas de família com menos "colegas" e menor ainda em crianças cuidadas em casa^{58,59}. Na metanálise de Uhari et al., o risco de OMA também aumentou com cuidado da criança fora de casa (RR 2,45; IC95% 1,51-3,98) e, embora em menor escala, também com cuidados em casas de família (RR 1,59; IC95% 1,19-2,13)⁶⁰. Postula-se que o risco seja proporcional ao número de "colegas" que a criança esteja em contato^{8,56,57}. Possível mecanismo diz respeito ao maior número de IVAS que crianças expostas a muitas outras apresentam⁶¹. Em conclusão, aqui parece não haver dúvidas, o cuidado em creches é FR para OMAR e para OMCS⁶² (nível de evidência II).

Tamanho da família (irmãos)

É descrita maior incidência de OMA e de OMCS em crianças pertencentes a grandes famílias (especialmente se muitas estão abaixo dos 5 anos)⁶²⁻⁶⁴. História de OMAR em irmão é tida como FR⁶⁵. Em coorte prospectiva de Casselbrant et al., a ordem do nascimento foi associada com taxa de episódios de otite média e com porcentagem de tempo com efusão na orelha média⁶⁶. Primeiro filho teve menor incidência de OMA e menor tempo com efusão na orelha média nos primeiros 2 anos de vida do que demais com irmãos maiores. Pertencer à geração mais jovem entre irmãos foi significativamente relacionada com OMAR, com razão de chances de 4,18 (IC95% 2,74-6,36)⁶⁷. Pukander et al. também demonstraram que crianças com irmãos estavam mais propensas a episódios recorrentes de OMA⁸. Ter mais de um irmão foi significativamente relacionado com início precoce de otite média⁶⁸.

No entanto, os achados não são unânimes. Em estudo populacional de Vinther et al., não se demonstrou que o tamanho da família fosse FR para otite média⁶⁹. O mesmo também não foi demonstrado na clássica coorte de Teele et al.⁷⁰. Black demonstrou que o número de irmãos não tem influência na frequência de otite média na criança⁷¹.

Por ser muito difícil de separar influência da genética, do cuidado em creches e do próprio nível socioeconômico (famílias de menor poder econômico tendem a ser maiores) do efeito exclusivo do número de irmãos, esse FR foi classificado como pouco provável (nível de evidência II).

Fumo passivo

A maioria dos autores e alguns comitês internacionais^{1,8,62,63,72} aceitam fumo passivo como FR estabelecido

para OMAR e OMCS. No entanto, na análise mais aprofundada dos artigos originais, parece que o assunto não está encerrado⁷³. As evidências provêm de estudos transversais, caso-controle e coortes.

A primeira evidência é de 1978 e influencia o aparecimento de diversos estudos transversais e de caso-controle. Embora com outro objetivo primário, demonstrou-se apenas tendência para fumo e idade influenciarem na prevalência de secreção em orelha média⁷⁴. Um ano mais tarde, Vinther et al. realizaram estudo transversal de base populacional com 527 crianças⁶⁹ e não demonstraram influência do fumo passivo nem na OMCS, nem na OMA. É de 1983 o primeiro caso-controle com resultados positivos⁴. A razão de chances encontrada para OMCS em crianças com dois ou mais fumantes em casa foi de 2,8 (IC95% 1,1-7,0). Crianças expostas ao fumo de três ou mais cartelas de cigarro/dia tiveram razão de chances de 4,1 (IC95% 0,9-19,2). Em 1985, Black, em outro caso-controle, encontrou razão de chances de 1,52 (IC95% 1,06-2,21) a 1,64 (IC95% 1,03-2,61), dependendo do grupo controle analisado⁷⁵. No primeiro estudo transversal de Strachan, a prevalência de otalgia ou otorréia não diferiu estatisticamente nas crianças expostas a nenhum, a um ou a dois ou mais fumantes (23,5, 25,3 e 24,4%, respectivamente)⁷⁶. Posteriormente, estudaram 736 crianças selecionadas, encontrando razão de prevalência na análise univariada de 1,14 (IC95% 1,03-1,27). Já na análise multivariada, o risco diminuiu para 1,13 (IC95% 1,00-1,28)⁷⁷. Birch & Elbrond, em 1987, estudaram 217 crianças selecionadas aleatoriamente da população e não conseguiram demonstrar associação entre as variáveis⁷⁸. Hinton & Buckley montaram estudo de caso-controle que foi o segundo especificamente desenhado para testar associação de fumo passivo e OMCS. A razão de chances foi de 2,24, mas sem significância estatística⁷⁹. Outro caso-controle surge em 1993, com 85 casos e 85 controles com idade inferior a 5 anos. Controlando para outros conhecidos FR para otite média, obteve-se razão de chances de 2,68 (IC95% 1,27-5,65). Notou-se evidente associação entre aumento da exposição e aumento de risco de episódios de OMAR. A fração etiológica da população indicou que mais de 34% dos casos de OMAR foram devidos à exposição a fumo passivo⁸⁰. Em 1995, Kitchens publicou estudo de caso-controle com 175 crianças de até 3 anos de idade com vários tipos de otite média com indicação cirúrgica. Das várias associações testadas, somente presença de, no mínimo, um morador fumante com ocorrência da colocação do tubo de ventilação teve significância estatística limítrofe (razão de chances 1,66; IC95% 1,0-2,74)⁸¹. Além das limitações com relação à seleção da amostra, conclusões advindas de leitura detalhada de figuras e tabelas apresentadas nem sempre concordam com a dos autores. Em 1999, Lubianca Neto et al., através de estudo transversal com 192 crianças de até 3 anos, não conseguiram demonstrar maior prevalência de OMA, só que agora não-recorrente, em crianças expostas ao fumo passivo (razão de prevalência 0,82; IC95% 0,67-1,02)⁸². Em 2001, Ilicali et al. apresentaram estudo de caso-controle com 114 casos incidentes com idades variando entre 3 e 8 anos requerendo tubos de timpanostomia por causa de OMAR ou

OMCS. Os controles foram 40 crianças pareadas pela idade. A exposição à fumaça do tabaco foi avaliada por cotinina urinária. Em torno de 74% das crianças no grupo de casos e 55% no grupo controle estavam expostas ao fumo passivo ($p = 0,046$)⁸³. Finalmente, em 2002, Lieu & Feinstein, através de estudo transversal populacional, avaliando 11.728 crianças menores de 12 anos, demonstraram que a ocorrência de qualquer infecção otológica não foi aumentada pela exposição ao fumo passivo, com razão de prevalência ajustada de 1,01 (IC95% 0,95-1,06). Esse resultado confirma o de outros estudos que também não demonstraram aumento de risco para OMA não-recorrente. No entanto, esse risco foi levemente aumentado pela exposição gestacional (razão de prevalência 1,08; IC95% 1,01-1,14) e pela exposição combinada à fumaça do tabaco (razão de prevalência ajustada 1,07; IC95% 1,00-1,14). O risco de OMAR, no entanto, foi significativamente aumentado com exposição combinada (razão de prevalência 1,44; IC95% 1,11-1,81)⁸⁴.

A partir de 1985, com o estudo de Iversen et al., surgem as coortes prospectivas. Estudando 337 crianças recrutadas em creches, demonstraram fumo como risco para OMCS, com achado adicional de que o risco associado com fumo passivo aumentava com a idade⁸⁵. No mesmo ano, surge o primeiro estudo desenhado unicamente para testar a hipótese de que o fumo passivo fosse FR para OMCS. Etzel realizou coorte retrospectiva de 9 anos com 132 crianças de creche. Aferiu exposição ao fumo passivo através da concentração da cotinina salivar. A taxa de incidência de densidade bruta de efusão em orelha média foi de 1,39 (IC95% 1,15-1,69) e 1,38 (IC95% 1,21-1,56) no primeiro e nos três primeiros anos de vida, respectivamente. Porém, a significância desapareceu com a introdução de outras variáveis na regressão logística⁸⁶. Zielhuis et al. relataram coorte de 1.493 crianças. O RR encontrado para OMCS foi de 1,07 (IC95% 0,90-1,26) nas crianças expostas ao fumo passivo⁸⁷. Em 1993, seguimento de 698 crianças demonstrou que a presença de fumantes e o aumento no número de carteiras de cigarro fumadas diariamente na casa aumentavam o tempo com efusão na orelha média⁸⁸. Em 1995, Ey et al.⁸⁹ analisaram prospectivamente 1.013 crianças do nascimento até 1 ano de idade, demonstrando que o fumo materno pesado (20 ou mais cigarros/dia) foi FR significativo para OMAR, com RR de 1,78 (IC95% 1,01-3,11) na análise multivariada. Não houve incremento no risco de OMA não-recorrente. Foi demonstrado maior efeito do fumo nos recém-nascidos de baixo peso (< 3,5 kg), nos quais o risco de OMAR triplicou nos expostos e, mais importante, conseguiram demonstrar que foi o fumo materno o determinante do risco⁹⁰. Em outra coorte prospectiva envolvendo 918 crianças, ficou demonstrado que crianças de mães que fumavam 20 ou mais cigarros diários estavam sob risco significativamente aumentado de ter quatro ou mais episódios de OMA (RR 1,8; IC95% 1,1-3,0) e de ter primeiro episódio de OMA mais precocemente (RR 1,3; IC95% 1,0-1,8), após ajustes. O risco de OMAR aumentou em paralelo com o número de cigarros fumados⁹¹. Em 1999, Daly et al. não foram capazes de demonstrar associação entre início precoce de OMA e taxa de cotinina-creatinina na urina⁶⁸.

Duas metanálises detiveram-se no estudo da associação do fumo passivo com OMAR e otite média crônica com efusão. A primeira foi de Uhari et al., demonstrando aumento significativo de 66% (RR 1,66; IC95% 1,33-2,06)⁶⁰. Já Strachan & Cook demonstraram riscos relativos estimados, se pelo menos um dos pais fumava, de 1,48 (IC95% 1,08-2,04) para OMAR, de 1,38 (IC95% 1,23-1,55) para efusão de orelha média e de 1,21 (IC95% 0,95-1,53) para OMCS⁹².

Em conclusão, embora alguns autores declarem como estabelecida a relação entre OMAR e OMCS com o fumo passivo⁹³, outros são totalmente contrários a tal afirmação⁹⁴. Pode-se dizer que o fumo passivo não aumenta a chance da OMA não-recorrente (nível de evidência IV). Em relação à OMA recorrente e à OMCS, o fumo passivo foi classificado como FR provável (nível de evidência II).

Amamentação

A maioria dos pesquisadores acredita que o aleitamento materno proteja contra a otite média. Há coortes bem conduzidas com esse enfoque, demonstrando que crianças amamentadas com leite de vaca têm maior incidência de otite média do que às amamentadas ao peito. Na coorte prospectiva de Saarinen, crianças amamentadas ao peito até os 6 meses não tiveram nenhum episódio de OMA, enquanto 10% das que iniciaram com leite de vaca antes dos 2 meses de idade apresentaram tais episódios nesse ínterim. No final do primeiro ano, a incidência de dois ou mais episódios de otite foi de 6% no primeiro grupo e de 19% no segundo. Do final do primeiro até o terceiro ano, quatro ou mais episódios de otite ocorreram em 6% das amamentadas com leite materno, comparadas a 26% das amamentadas artificialmente. Embora tenha havido muitas perdas no estudo, ficou demonstrado que a amamentação prolongada (6 meses ou mais) protege a criança de OMAR até o terceiro ano de vida. O grupo que usou leite de vaca teve o primeiro episódio de OMA mais precocemente⁹⁵.

As duas retrospectivas de Cunningham demonstraram menor ocorrência de otite no primeiro ano de vida nas crianças amamentadas ao peito em relação às aleitadas com leite de vaca (3,4 episódios por 1.000 pacientes/semana contra 6,3, respectivamente). Houve forte tendência (10 no primeiro grupo e 64 no segundo), mas não significância¹⁵. O segundo estudo, já com 503 pacientes, encontrou 3,7 e 9,1 episódios por 1.000 pacientes/semana para grupo amamentado ao peito ou artificialmente, respectivamente. Nesse estudo, com controle mais adequado de fatores de confusão, foi demonstrada diferença significativa (número total de episódios – 23 contra 182)⁹⁶.

Estudo de caso-controle, realizado na Índia e Canadá, também demonstrou significativamente menor número de episódios de otite nos dois primeiros anos nas crianças amamentadas com leite materno em relação àquelas amamentadas com leite bovino (0,3 episódios (9/30) comparadas com os 2,9 (86/30) episódios)⁹⁷. Porém, a relação pode ter sido sub ou superestimada, pois foram consideradas como portadores de OMA somente crianças com otorréia com ou sem febre, irritabilidade ou que levassem mão à orelha, sintomas esses com baixa sensibilidade e especifi-

cidade para diagnosticar OMA⁹⁸. Stahlberg, em estudo de caso-controle com 115 crianças internadas em hospital “propensas à otite” para realizar adenoidectomia, demonstrou associação entre duração do aleitamento materno e idade de introdução do leite de vaca com OMAR. As limitações desse estudo recaíram principalmente na sua validade externa⁹. Duncan et al. seguiram 1.013 lactentes por 1 ano e demonstraram que os exclusivamente alimentados ao peito por 4 meses ou mais tinham metade do número médio de episódios de OMA, comparados com lactentes não amamentados ao peito, e 40% menos otites do que aqueles amamentados ao peito por menos do que 4 meses⁹⁹. Coorte de 306 crianças seguidas pelos dois primeiros anos demonstrou que, entre 6 e 12 meses de idade, a incidência cumulativa de primeiros episódios aumentou de 25 para 51% em lactentes exclusivamente amamentados ao peito e de 54 para 76% em lactentes alimentados por fórmulas desde o nascimento. O pico de incidência de OMA e de efusão na orelha média foi inversamente relacionado às taxas de amamentação materna além dos 3 meses de idade. Houve risco dobrado para primeiro episódio de OMA em lactentes exclusivamente alimentados por fórmulas, comparados com lactentes exclusivamente alimentados ao peito por 6 meses nesse mesmo período de vida¹⁰⁰.

Entretanto, nem todos os estudos demonstraram resultados positivos. Paine & Cable, em coorte retrospectiva de 106 lactentes durante o primeiro ano de vida, não demonstraram diferença significativa no número de visitas otológicas entre crianças amamentadas ao peito exclusivamente, ao peito com suplementação e só com mamadeira (6, 9 e 23, respectivamente). Pelo menos dois outros estudos também não encontraram associação entre duração da amamentação e taxa de recorrência de OMA^{101,102}.

Um dos mecanismos implicados na associação entre amamentação e otite média é a “otite média posicional”, segundo a qual crianças amamentadas em posição inadequada (deitadas) estão sob risco maior de otite média^{103,104}. Coorte com 698 crianças acompanhadas do nascimento até os 2 anos de idade demonstrou que a posição supina de amamentação foi associada com início mais precoce de OMCS⁹². Saarinen também sugere esse mecanismo⁹⁵.

Em conclusão, a maioria dos estudos, corroborados com achados de metanálise demonstrando que crianças amamentadas por pelo menos 3 meses reduzem risco de OMA em 13% (RR 0,87; IC95% 0,79-0,95)⁶⁰, demonstra que a amamentação tem efeito protetor contra doença da orelha média (nível de evidência II). Entretanto, há controvérsia a respeito da duração ótima da amamentação necessária para proteção. Estudo que focou duração da proteção do aleitamento materno após sua cessação demonstrou que o risco de OMA é significativamente diminuído até 4 meses após descontinuação. Aproximadamente 12 meses após a descontinuação, o risco é virtualmente o mesmo entre as que foram amamentadas ao peito ou não¹⁰⁵.

Uso de chupeta

Niemela et al. demonstraram, em amostra de 938 crianças, que aquelas que usaram chupeta tiveram risco

maior de apresentar quatro ou mais episódios de OMA do que aquelas que não usaram¹⁰⁶. Prospectivamente, seguindo 845 crianças de creches, Niemela et al. encontraram que o uso da chupeta aumentou a incidência anual de OMA, sendo responsável por 25% dos episódios de doença¹⁰⁷. Warren et al. demonstraram que a sucção da chupeta foi significativamente associada com otite média do sexto ao nono mês e apresentou forte tendência à significância estatística no período de 9 a 12 meses ($p = 0,56$)¹⁰⁸. Por fim, na metanálise de Uhari et al., o uso da chupeta aumentou o risco de OMA em 24% (RR estimado 1,24; IC95% 1,06-1,46)⁶⁰ (nível de evidência II). Como veremos mais tarde, a classificação para o nível de evidência muda de II para I se incluirmos um ensaio-clínico randomizado avaliando o efeito da suspensão do uso da chupeta na incidência da OMA recorrente¹⁰⁹.

Efeitos das intervenções nos fatores de risco

Toda vez que se calculam riscos em estudos de coorte, pode-se calcular risco atribuível de determinado fator em estudo para desenvolvimento do desfecho esperado. Em outras palavras, quanto da incidência de determinado evento ou condição foi devido ao FR em estudo. Esse cálculo só faz sentido para FR modificáveis. Alho et al., em estudo de base populacional envolvendo 825 crianças-alvo seguidas por 2 anos de amostra total de 2.512, calcularam fração em excesso ou atribuível para FR mais comumente reportados para otite média. Uma criança a cada cinco poderia escapar de ter otite média se tivesse sido movida de creche para cuidados em casa, e duas em cada cinco afetadas poderiam ter escapado de episódios recorrentes. Figuras correspondentes para cuidados em casas de família foram menores: um e dois lactentes do total de cada seis afetados, respectivamente. Cessaçã do fumo dos pais e amamentação ao peito teriam efeitos menores. De qualquer forma, aproximadamente 14% de todos os episódios de otite média poderiam ter sido evitados se todas as crianças fossem cuidadas em casa¹¹⁰.

Motivados por esse tipo de raciocínio, dois grupos de investigadores investiram na pesquisa de modificar ativamente a exposição das crianças aos FR uso de chupeta¹⁰⁹ e cuidados em creches¹¹¹ e analisaram o efeito sobre a ocorrência de otite média (nível de evidência I).

Através de ensaio clínico randomizado, aberto, 14 clínicas de bem-estar de bebês foram pareadas de acordo com número de crianças e classe social dos pais que elas atendiam. Uma clínica em cada par foi randomicamente alocada para intervenção, enquanto a outra serviu de controle. A intervenção consistia de folheto explicando efeitos deletérios do uso de chupetas e de instruções para restringir seu uso (basicamente utilizar chupeta somente na hora de dormir). O total de 272 crianças menores que 18 meses de idade foram recrutadas das clínicas de intervenção e 212 de clínicas controles. Após intervenção, houve decréscimo de 21% no uso contínuo de chupetas na idade de 7 a 18 meses ($p = 0,0001$), e a ocorrência de OMA foi 29% mais baixa entre crianças das clínicas de intervenção. As crianças que não usaram chupeta continuamente em quais-

quer das clínicas tiveram 33% menos episódios de OMA do que as crianças que usaram¹¹⁰.

O segundo estudo, também ensaio clínico randomizado aberto com duração de 15 meses, deteve-se em analisar resultados de implementação de programa de prevenção de infecção em 20 centros de cuidados diários (creches). Tal programa foi instituído em 10 centros, e outras 10 creches serviram de controle. Foram anotados dados da ocorrência de infecções e faltas à creche ou ao trabalho por causa de infecções entre crianças, seus pais e *staff* da creche. Tanto crianças quanto *staff* das creches tiveram significativamente menos infecções do que aquelas pessoas dos centros controles, com redução de 9% (IC95% 4-16%, $p < 0,002$) entre crianças de 3 anos e de 8% (IC95% 0-14%, $p = 0,049$) entre crianças mais velhas. Crianças nos centros de intervenção receberam 24% menos prescrições de antimicrobianos (IC95% 22-27%, $p < 0,001$). Da mesma forma, houve 2,5 homem/ano menos faltas ao trabalho da parte dos pais devido à doença dos filhos durante 1 ano nos centros do programa, diferença de 24% (IC95% 18-29%, $p < 0,001$).

Esses dois últimos estudos reforçam a utilidade de investimento em investigações que procurem elucidar cada vez mais quais os mais importantes FR na propensão à otite média, principalmente OMAR e OMCS, na tentativa de se descobrir FR nos quais se possa intervir. Isso pode trazer ganhos nas mais diversas esferas: criança que estará sob menor risco de ter otites, pais que tenderão a perder menos dias de trabalho por causa da doença dos filhos, menor uso de antibióticos favorecendo diminuição da resistência bacteriana e diminuindo custos para as famílias e para o sistema de saúde.

Referências

- Rovers MM, Schilder AG, Zielhuis GA, Rosenfeld RM. Otitis media. *Lancet*. 2004;363:564-73.
- Aronovitz GH. Antimicrobial therapy of acute otitis media: review of treatment recommendations. *Clin Ther*. 2000;22:29-39.
- Duncan BB, Schmidt MI. Medicina baseada em evidências. In: Duncan BB, Schmidt MI, Giugliani ERJ. Medicina ambulatorial: condutas de atenção primária baseadas em evidências. 3ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2004. p. 31-40.
- Kraemer JK, Richardson MA, Weis NS, Furukawa CT, Shapiro GG, Pierson WE, et al. Risk factors for persistent middle-ear effusions. *JAMA*. 1983;249:1022-5.
- Pukander J, Karma P. Persistence of middle-ear effusion and its risk factors after an acute attack of otitis media with effusion. In: Lim DJ, Bluestone CD, Klein JO, Nelson JD, editors. Recent advances in otitis media. Proceedings of the Fourth International Symposium. Toronto: BC Decker; 1988. p. 8-11.
- Tomonaga K, Krono Y, Mogi G. The role of nasal allergy in otitis media with effusion: a clinical study. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1988;458:41-7.
- Bernstein JM, Lee J, Conboy K, Ellis E, Li P. The role of IgE mediated hypersensitivity in recurrent otitis media with effusion. *Am J Otol*. 1983;5:66-9.
- Pukander J, Luotonen J, Timonen M, Karma P. Risk factor affecting the occurrence of acute otitis media among 2-3 year-old urban children. *Acta Otolaryngol*. 1985;100:260-5.
- Stahberg MR, Ruskanen O, Virolainen E. Risk factors for recurrent otitis media. *Pediatr Infect Dis*. 1986;5:30-2.
- Bluestone CD. Studies in otitis media: Children's Hospital of Pittsburgh – University of Pittsburgh Progress Report – 2004. *Laryngoscope*. 2004;114(suppl 105):1-26.
- Paradise JL, Bluestone CD. Early treatment of the universal otitis media of infants with cleft palate. *Pediatrics*. 1974;53:48-54.
- Frable MA, Brandon GT, Theogaraj SD. Velar closure and ear tubings as a primary procedure in the repair of cleft palates. *Laryngoscope*. 1985;95:1044-6.
- Doyle WJ, Reilly JS, Jardini L, Rovnak S. Effect of palatoplasty on the function of the Eustachian tube in children with cleft palate. *Cleft Palate J*. 1986;23:63-8.
- Boston M, McCook J, Burke B, Derkey C. Incidence of and risk factors for additional tympanostomy tube insertion in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;129:293-6.
- Balkany TJ, Downs MP, Jafek BW, Krajcicek MJ. Otologic manifestations of Down syndrome. *Surg Forum*. 1978;29:582-5.
- White BL, Doyle WJ, Bluestone CD. Eustachian tube function in infants and children with Down syndrome. In: Lim DJ, Bluestone CD, Klein JO, Nelson JD, editors. Recent advances in otitis media with effusion. Proceedings of the Third International Symposium. Philadelphia: BC Decker; 1984. p. 62-6.
- Schwartz DM, Schwartz RH. Acoustic impedance and otoscopic findings in younger children with Down's syndrome. *Arch Otolaryngol*. 1978;104:652-6.
- Sando I, Takahashi H. Otitis media in association with various congenital diseases. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1990;99:13-6.
- Poelmans J, Tack J, Feesstra L. Chronic middle ear disease and gastroesophageal reflux disease: a causal relation? *Otol Neurotol*. 2001;22:447-50.
- White DR, Heavner SB, Hardy SM, Prazma J. Gastroesophageal reflux and Eustachian tube dysfunction in an animal model. *Laryngoscope*. 2002;112:955-61.
- Rozmanic V, Volepic M, Athel V, Bonifacic D, Velepic M. Prolonged esophageal pH monitoring in the evaluation of gastroesophageal reflux in children with chronic tubotympanic disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002;34:278-80.
- 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.
- Tasker A, Dettmar PW, Panetti M, Koufman JA, Birchall JP, Pearson JP. Is gastric reflux a cause of otitis media with effusion in children? *Laryngoscope*. 2002;112:1930-4.
- Antonelli PJ, Lloyd KM, Lee JC. Gastric reflux is uncommon in acute post-tympanostomy otorrhea. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005;132:523-6.
- Pitkaranta A, Kalho KL, Rautelin H. Helicobacter pylori in children who are prone to upper respiratory tract infections. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005;131:256-8.
- Wittenborg MH, Neuhauser EB. Simple roentgenographic demonstration of Eustachian tubes and abnormalities. *Am J Roentgenol Radium Thera Nucl Med*. 1963;89:1194-200.
- Holmer B, Lindegren M, Andersen JM. PH effects on ciliomotility and morphology of respiratory mucosa. *Arch Environ Health*. 1977;32:216-26.
- Cherry J, Morguiles S. Contact ulcer of the larynx. *Laryngoscope*. 1968;73:1937-40.
- Howie VM, Ploussard JH. Bacterial etiology and antimicrobial treatment of exsudative otitis media: relation of antibiotic therapy to relapses. *South Med J*. 1971;64:233-9.
- Pillsbury HC 3rd, Kveton JF, Sasaki CT, Frazier W. Quantitative bacteriology in adenoid tissue. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1981;89:355-63.
- Barr GS, Coatesworth AP. Passive smoking and otitis media with effusion. *BMJ*. 1991;303:1032-3.
- 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.
- 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.
- 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 tympanostomy-tube placement. Results of parallel randomized and nonrandomized trials. *JAMA*. 1990;263:2066-73.

35. Paradise JL, Bluestone CD, Colborn DK, Bernard BS, Smith CG, Rockette HE, et al. Adenoideotomy and adenotonsillectomy for recurrent acute otitis media: parallel randomized clinical trial in children not previously treated with tympanostomy tubes. *JAMA*. 1999;282:945-53.
36. Jero J, Karma P. Bacteriological findings and persistence of middle ear effusion in otitis media with effusion. *Acta Otolaryngol*. 1997;529:22-6.
37. Koivunem P, Uhari M, Luotonen J, Kristo A, Raski R, Pokka T, et al. Adenoideotomy versus chemoprophylaxis and placebo for recurrent acute otitis media in children aged under 2 years: randomised controlled trial. *BMJ*. 2004;328:487-91.
38. Mattila OS, Joki-Erkila VP, Kilpi T, Jokinen J, Herva E, Puhakka H. Prevention of otitis media by adenoideotomy in children younger than 2 years. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;129:163-8.
39. 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.
40. Castagno LA, Lavinsky L. Otitis media in children: seasonal changes and socioeconomic level. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2002;62:129-34.
41. 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.
42. Van Cauwenberge PB. Relevant and irrelevant predisposing factors in secretory otitis media. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1984;414:147-53.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. Buchman CA, Doyle WJ, Skoner D, Fireman P, Gwaltney JM. Otolologic manifestations of experimental rhinovirus infection. *Laryngoscope*. 1994;104:1295-9.
47. Bylander A. Upper respiratory tract infection and Eustachian tube dysfunction in children. *Acta Otolaryngol*. 1984;97:343-9.
48. Alho OP, Koivu M, Sorri M, Rantakallio P. Risk factor for recurrent acute otitis media and respiratory infection in infancy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1990;19:151-61.
49. Pukander J, Karma P, Sipila M. Occurrence and recurrence of acute otitis media among children. *Acta Otolaryngol*. 1982;94:479-86.
50. Karma P, Perala M, Kuusela AL. Morbidity of very young infants with and without acute otitis media. *Acta Otolaryngol*. 1989;107:460-6.
51. Van Gauwerberg P, Klusken. Some predisposing factors in OME. In: Lim DJ, Bluestone CD, Klein JO, Nelson JD, editors. *Recent advances in otitis media with effusion. Proceedings of the Third International Symposium*. Philadelphia: BC Decker; 1984. p. 28.
52. Engel J, Anteunis L, Volovics A, Hendriks J, Marres E. Prevalence rates of otitis media with effusion from 0 to 2 years of age: healthy-born versus high-risk-born infants. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1999;47:243-51.
53. Engel J, Mahler E, Anteunis L, Marres E, Zielhuis G. Why are NICU infants at risk for chronic otitis media with effusion? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2001;57:137-44.
54. Zielhuis GA, Rach GH, Van Den Broekm P. Predisposing factors for otitis media with effusion in young children. *Adv Otorhinolaryngol*. 1988;40:65-9.
55. Gravel JS, McCarton CM, Ruben RJ. Otitis media in neonatal intensive care unit graduates: a 1-year prospective study. *Pediatrics*. 1988;82:44-9.
56. Stahlberg MR. The influence of form of day-care occurrence of upper respiratory tract infections among young children. *Acta Pediatr Scand*. 1980;282:1-87.
57. Ingvarsson L. Acute otalgia in children: findings and diagnosis. *Acta Pediatr Scand*. 1982;71:705-10.
58. Fiellau-Nikolajsen M. Tympanometry in three-year-old children. Type of care as an epidemiological factor in secretory otitis media and tubal dysfunction in unselected populations of three-year old children. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 1979;41:193-205.
59. Tos M, Poulsen G, Borch J. Tympanometry in 2-year-old children. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 1978;40:77-85.
60. Uhari M, Mantysaari K, Niemela M. A meta-analytic review of the risk factors for acute otitis media. *Clin Infect Dis*. 1996;22:1079-83.
61. Wald ER, Dashefsky B, Byers C, Guerra N, Taylor F. Frequency and severity of infections in day care. *J Pediatr*. 1988;112:540-6.
62. Stool S. Otitis media. Update of a common, frustrating problem. *Postgrad Med*. 1989;85:40-7, 51, 53.
63. Karma P. Finish approach to the treatment of acute otitis media. Report of the Finnish consensus conference. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1987;96(suppl 129):1-19.
64. Bluestone CD, Klein JO, Paradise JL, Eichenwald H, Bess FH, Downs MP, et al. Workshop on effects of otitis media on the child. *Pediatrics*. 1983;71:639-52.
65. Lim DJ. Recent advances in otitis media with effusion. Report of the Fourth Research Conference. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1989;98(suppl 139):10-55.
66. Casselbrant ML, Mandel EM, Kurs-Lasky M, Rockette HE, Bluestone CD. Otitis media in a population of black American and white American infants, 0-2 years of age. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1995;33:1-16.
67. Daly KA, Rich SS, Levine S, Margolis RH, Le CT, Lidgren B, et al. The family study of otitis media: design and disease and risk factor profiles. *Genet Epidemiol*. 1996;13:451-68.
68. Daly KA, Brown JE, Lindgren BR, Meland MH, Le CT, Giebink GS. Epidemiology of otitis media onset by six months of age. *Pediatrics*. 1999;103:1158-66.
69. Vinther B, Elbrond O, Pedersen B. A population study of otitis media in childhood. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1979;360:135-7.
70. Teele DW, Klein JO, Rosner B, Greater Boston Otitis Media Study Group. Epidemiology of otitis media during the first seven years of life in children in greater Boston: a prospective cohort study. *J Infect Dis*. 1989;160:83-94.
71. Pukander J. Clinical features of acute otitis media among children. *Acta Otolaryngol*. 1983;95:117-22.
72. Etzel RA. Smoke and ear effusions. *Pediatrics*. 1987;79:309-11.
73. Lubianca Neto JF, Arrarte JL, Brinkmann CA, Facco SR, Martins WM. A exposição ambiental ao fumo e o risco de otite média em crianças: avaliação das evidências. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 1996;62:280-93.
74. Melia RJ, Florey C, Du V, Chinns S. The relation between respiratory illness in primary schoolchildren and the use of gas for cooking. I. Results from a national survey. *Int J Epidemiol*. 1978;3:333-8.
75. Black N. The aetiology of glue-ear – a case-control study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1985;9:121-33.
76. Strachan DP. Damp housing and childhood asthma: validation of reporting symptoms. *BMJ*. 1988;297:1223-6.
77. Strachan DP, Darvis MJ, Feyerabend C. Passive smoking, salivary cotinine concentrations and middle ear effusion in 7 year-old children. *BMJ*. 1989;298:1549-52.
78. Birch L, Elbrond O. A prospective epidemiological study of secretory otitis media in young children related to the indoor environment. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 1987;49:253-8.
79. Hinton AE, Buckley G. Parenteral smoking and middle ear effusion in children. *J Laryngol Otol*. 1988;102:992-6.
80. Stenstrom R, Bernard PA, Bem-Simhon H. Exposure to environmental tobacco smoke as a risk factor for recurrent acute otitis media in children under the age of five years. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1993;27:127-36.
81. Kitchens GG. Relationship of environmental tobacco smoke to otitis media in young children. *Laryngoscope*. 1995;105:1-13.
82. Lubianca Neto JF, Burns AG, Lu L, Mombach R, Saffer M. Passive smoking and non-recurrent acute otitis media in children. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999;121:805-8.
83. Ilicali OC, Keles N, Deer K, Asum OF, Guldiken Y. Evaluation of the effect of passive smoking on otitis media in children by an objective method: urinary cotinine analysis. *Laryngoscope*. 2001;11:163-7.
84. Lieu JE, Feinstein AR. Effect of gestational and passive smoke exposure on ear infections in children. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002;156:147-54.
85. Iversen M, Birch L, Lundquist GR, Elbrond O. Middle ear effusion in children and the indoor environment: an epidemiological study. *Arch Environ Health*. 1985;40:74-9.

86. Henderson FW, Collier AM, Sanyal MA, Watkins JM, Fairclough DL, Clyde WA Jr, et al. A longitudinal study of respiratory viruses and bacteria in the etiology of acute otitis media with effusion. *N Engl J Med*. 1982;306:1377-83.
87. Alho O, Kikku O, Oja H, Koivu M, Sorri M. Control of the temporal aspect when considering risk factor for acute otitis media. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1993;119:444-9.
88. Owen MJ, Baldwin CD, Swank PR, Pannu AK, Johnson DL, Howie VM. Relation of infant feeding practices, cigarette smoke exposure, and group child care to the onset and duration of otitis media with effusion in the first two years of life. *J Pediatr*. 1993;123:702-11.
89. Ey JL, Holberg CJ, Aldous MB, Wright AL, Martinez FD, Taussig LM. Passive smoke exposure and otitis media in the first year of life. *Pediatrics*. 1995;95:670-7.
90. Duncan B, Ey JL, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD, Taussig LM. Exclusive breast-feeding for at least 4 months protects against otitis media. *Pediatrics*. 1993;91:867-72.
91. Collet JP, Larson CP, Boivin JF, Suissa S, Pless IB. Parental smoking and risk of otitis media in pre-school children. *Can J Public Health*. 1995;86:269-73.
92. Strachan DP, Cook DG. Health effects of passive smoking. 4. Parental smoking, middle ear disease and adenotonsillectomy in children. *Thorax*. 1998;53:50-6.
93. Fielding JE, Phenow KJ. Health effects of involuntary smoking. *N Engl J Med*. 1988;319:1452-60.
94. Blakley BW, Blakley JE. Smoking and middle ear disease: are they related? A review article. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995;112:441-6.
95. Saarinen UM. Prolonged breast feeding as prophylaxis for recurrent otitis media. *Acta Paediatr Scand*. 1982;71:567-71.
96. Cunningham AS. Morbidity in breast-fed and artificially fed infants. II. *J Pediatr*. 1979;95:685-9.
97. Chandra RK. Prospective studies of the effect of breast feeding on incidence of infection and allergy. *Acta Paediatr Scand*. 1979;68:691-4.
98. Saffer M. Avaliação dos sintomas e sinais otomicroscópicos no diagnóstico clínico da otite média aguda em crianças [tese de mestrado]. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro; 1990.
99. Duncan B, Ey J, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD, Taussig LM. Exclusive breastfeeding for at least 4 months protects against otitis media. *Pediatrics*. 1993;91:867-72.
100. Duffy LC, Faden H, Wasielewski R, Wolf J, Krystofik D. Exclusive breastfeeding protects against bacterial colonization and day care exposure to otitis media. *Pediatrics*. 1997;100:E7.
101. Harsten G, Prellner K, Heldrup J, Kalm O, Kornfalt R. Recurrent acute otitis media. A prospective study of children during the first three years of life. *Acta Otolaryngol*. 1989;107:111-9.
102. Tainio VM, Savilahti E, Salmenpera L, Arjomaa P, Siimes MA, Perheentupa J. Risk factors for infantile recurrent otitis media: atopy but not type of feeding. *Pediatr Res*. 1988;23:509-12.
103. Duncan RB. Positional otitis media. *Arch Otolaryngol*. 1960;72:454-63.
104. Beauregard RB. Positional otitis media. *J Pediatr*. 1971;79:294-6.
105. Sassen ML, Brand R, Grote JJ. Breast-feeding and acute otitis media. *Am J Otolaryngol*. 1994;15:351-7.
106. Niemela M, Uhari M, Hannuksela A. Pacifiers and dental structure as risk factors for otitis media. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1994;29:121-7.
107. 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.
108. 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.
109. Niemela M, Pihakari O, Pokka T, Uhari M. Pacifier as a risk factor for acute otitis media: a randomized, controlled trial of parental counseling. *Pediatrics*. 2000;106:483-8.
110. Alho OP, Laara E, Oja H. Public health impact of various risk factors for acute otitis media in northern Finland. *Am J Epidemiol*. 1996;143:1149-56.
111. Uhari M, Mottonen M. An open randomized controlled trial of infection prevention in child day-care centers. *Pediatr Infect Dis J*. 1999;18:672-7.

Correspondência:

José Faibes Lubianca Neto
Rua Dona Laura, 320/9º andar, Rio Branco
CEP 90430-090 – Porto Alegre, RS
Tel.: (51) 3029.3399
E-mail: jlubianca@terra.com.br