

Prevenção da Otite Média Aguda

Paola Marchisio, Giada Albertario, Elena Baggi, Sonia Bianchini, Laura Confalonieri, Erica Nazzari, Sara Torretta, Nicola Principi e Susanna Esposito

Introdução

A otite média aguda (OMA) é a doença mais comum que acomete os bebês e as crianças: praticamente todas as crianças experimentam pelo menos um episódio e ao redor de um terço delas terão dois ou mais episódios nos primeiros três anos de vida^{1,2}.

O impacto da doença na população traz efeitos econômicos, médicos e sociais. A OMA sempre requer assistência financeira considerável, pois implica em pelo menos uma visita ao médico, prescrição de anti-piréticos e, em uma proporção que varia de país para país, antibióticos³⁻⁶. Além dos custos diretos, a doença está associada com altos custos indiretos, a maioria relacionada com os dias de trabalho perdidos por pelo menos um dos pais⁷. Portanto, devido aos seus sintomas agudos e às recorrências frequentes, a OMA tem um impacto considerável na qualidade de vida, tanto da criança, quanto da família. Finalmente, embora mais rara, a mastoidite é uma complicação potencial.

Nos últimos anos, a ocorrência de novos dados modificou profundamente a maneira de considerar a OMA: a disponibilidade de novos instrumentos para um diagnóstico mais preciso, e o papel preventivo das novas vacinas aptas a exercerem uma função inegável na prevenção da doença.

A prevenção da OMA hoje, representa um objetivo primordial na prática pediátrica^{8,9}. Isto é especialmente verdadeiro, para as formas recorrentes, mas também pode ser aplicada no primeiro episódio da doença em crianças saudáveis. Deve-se considerar que a OMA tem seu desenvolvimento favorecido por uma grande variedade de fatores predisponentes e é geralmente precedida por uma infecção viral do trato respiratório superior. A prevenção da OMA tem como base a contribuição para a redução dos fatores de risco para a infecção respiratória viral e para a colonização bacteriana da mucosa respiratória superior.

Redução dos fatores de risco

A ocorrência da OMA é muito mais frequente quando alguns fatores de risco estiverem presentes. Entre eles, alguns são modificáveis e, portanto, passíveis, ao menos na teoria, de serem reduzidos, em especial quando certos fatores de risco estiverem presentes. Estes fatores incluem o comparecimento a creches, a alimentação na mamadeira quando o lactente estiver deitado, a exposição ao tabagismo passivo e o uso de chupetas¹⁰⁻¹¹. Poucos estudos avaliaram o impacto da eliminação de um ou mais dos fatores de risco na incidência da OMA. Por exemplo, com relação ao

comparecimento a creches, Alho *et al*¹² calcularam em uma amostra de 825 crianças seguidas por dois anos, que ficar em casa, em vez de ir para a creche, poderia evitar um em cada cinco episódios de OMA, na população pediátrica geral, e dois em cada cinco de recorrências de OMA. Subsequentemente, Uhari *et al*¹³, em um estudo do tipo caso-controle realizado em creches, avaliou o impacto, ao utilizar medidas de higiene (lavar as mãos, usar soluções desinfetantes a base de álcool) na prevalência de infecções respiratórias, incluindo a OMA: em um seguimento de 15 meses foi demonstrada uma redução de até 27% dos episódios de OMA.

Com relação ao aleitamento materno, a maioria dos estudos, mas não todos, mostraram um efeito protetor do aleitamento materno exclusivo por pelo menos durante três meses; reduz o risco de OMA em 13% (RR 0,87, IC 95%=0,79 – 0,95). Saarinen *et al*¹⁴, em estudo tipo coorte com 256 crianças, seguidas desde o nascimento até os três anos de idade, mostraram que **NENHUMA** das crianças que foram amamentadas até os seis meses de idade apresentaram OMA. Duffy *et al*¹⁵, em um estudo tipo coorte, conduzido nos Estados Unidos, observaram que entre 6 e 12 meses de idade, a incidência cumulativa para o primeiro episódio de otite média aumentou de 25% a 51% em bebês com aleitamento materno exclusivo e de 54% a 76% em bebês que foram alimentados com outros leites que não o materno, já a partir do nascimento. O pico de incidência para episódios de OMA e para a otite média com efusão (OME) foi inversamente relacionado com os níveis de aleitamento materno abaixo dos três meses de idade. Também foi observado que em bebês alimentados com outro leite que não o materno quando comparados com os que receberam aleitamento materno exclusivo, os riscos para desenvolverem o primeiro episódio da OMA ou da OME eram duas vezes mais elevados. As pesquisas mais recentes tentam demonstrar por quanto tempo este risco aumentado persiste e se realmente a falta do aleitamento materno está associada com o diagnóstico para OME. De fato, a associação entre a história de aleitamento materno e o risco de otite média são sensíveis a uma definição usada de aleitamento materno e mais estudos são necessários com definições mais precisas e consistentes do tipo de alimentação dada aos bebês com relação a distinção entre o aleitamento materno direto ou o uso do leite humano materno ofertado na mamadeira¹⁶.

Com relação ao uso de chupeta, uma meta-análise feita por Uhari *et al*¹⁰ mostrou um aumento de 24% para o risco de OMA em crianças que rotineiramente usam chupetas (RR=1,24, IC=95% 1,06 - 1,46) e, em um estudo tipo coorte realizado em 495 crianças holandesas com idades entre 0-4 anos (média de 2 anos) seguidas durante cinco anos mostrou que o uso de chupeta, seja com frequência ou algumas vezes, representa um fator de risco para a OMA (RR=1,3; IC 95%=0,9-1,9)¹⁷. Os efeitos da redução do uso de chupetas foram estudados por Niemelä *et al*¹⁸ em 14 centros pediátricos, divididos em sete grupos pareados, para padronizar o tamanho da amostra e do nível sócio-econômico das famílias. A intervenção consistiu na distribuição aos pais de um documento no qual eles listavam os efeitos negativos do uso contínuo de chupeta e algumas “dicas” para ajudar a limitar o seu uso somente ao momento de indução do sono. Crianças menores de 18 meses de idade foram incluídas, 272 no grupo que recebeu a intervenção e 212 como controles. Os resultados indicam que a disponibilidade de uma informação mais

adequada quanto ao uso de chupetas pode ser extremamente útil, no período após a intervenção, onde houve uma redução do uso de chupetas em ao redor de 21% das crianças e 29% de diminuição dos episódios de OMA no grupo que recebeu a intervenção.

Como conclusão, pode-se dizer que embora a remoção dos fatores de risco seja sem sombra de dúvidas muito útil, a quantificação precisa dos seus benefícios é somente possível com relação a limitar o uso das chupetas e a escolha de aleitamento materno exclusivo durante os primeiros anos de vida.

Vacina da Influenza

A maior parte dos estudos sobre o impacto das medidas na prevenção das infecções virais na incidência da OMA concentra-se no uso das vacinas da influenza. De fato, a influenza é a única doença viral respiratória para a qual existem medidas específicas de prevenção¹⁹.

As vacinas da influenza podem ser administradas na forma de vacinas feitas a partir do vírus da influenza inativado trivalente (TIV) ou na forma do vírus da influenza vivo atenuado (*live attenuated influenza virus* - LAIV), sendo o conteúdo viral modificado a cada ano, com base nas alterações antigênicas nos vírus respiratórios circulantes. As vacinas TIV são injetadas por via intramuscular, e têm seu uso aprovado no mundo inteiro para as crianças com idade maior de seis meses²⁰. As preparações TIV são diferentes, pois algumas contêm o vírus inteiro, outras só partículas virais que sofreram a disrupção através de detergentes, e outras somente com antígenos hemaglutinina e neuraminidase. Além disto, algumas TIVs incluem adjuvantes que aumentam a resposta imune e este tipo de vacina é geralmente preferida para as crianças, pois ela é apta a aumentar a imunogenicidade, sem aumentar os problemas de segurança²¹. A LAIV é uma vacina trivalente para a Influenza, congelada, adaptada a temperatura fria, sensível a temperatura, registrada nos Estados Unidos, para o uso em crianças saudáveis a partir dos dois anos de idade. A LAIV reduziu a taxa de influenza confirmada pela cultura em 94%, e reduziu os episódios de OMA em 30% quando comparada ao placebo²².

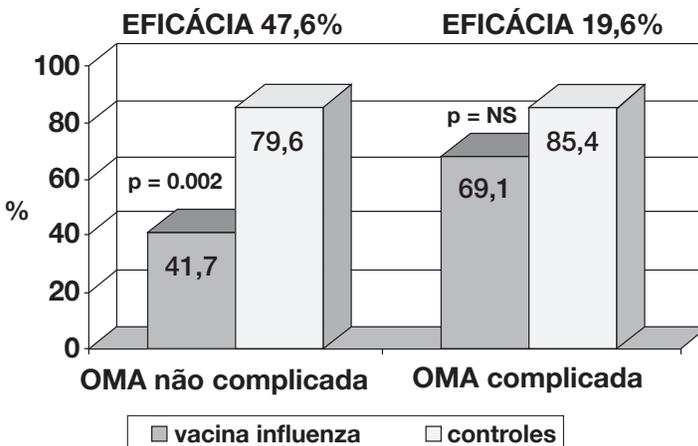
A revisão sistemática feita por Manzoli *et al.*²³ inclui 11 estudos de pesquisas que avaliaram a eficácia da vacina contra a OMA, sem maiores limitações metodológicas: em seis, foi administrada a vacina TIV e em cinco a LAIV. Em oito de 11 estudos, a vacina da influenza foi eficaz, porém, em três estudos os dados mostraram resultados negativos. Em muitos casos, houve diferenças substanciais no tipo da população envolvida nos estudos, nos métodos para o diagnóstico e no seguimento dados aos pacientes. Em particular, Clements *et al* demonstraram, em 186 crianças saudáveis que frequentavam creches ou berçários, com idades entre seis e 36 meses, uma redução de 32% na OMA durante a estação da Influenza, em crianças vacinadas com a vacina inativada, quando comparadas com o grupo controle²⁴. O estudo realizado por Hoberman deu resultados conflitantes: em 786 crianças com idades entre seis e 24 meses, que receberam a vacina inativada da influenza, durante duas estações sucessivas, não houve redução da frequência da OMA, quando comparadas com crianças que não haviam recebido a vacina²⁵. O estudo de Hoberman pode ter sido prejudicado devido a uma circulação limitada, em ambos os períodos, do vírus da influenza, o que pode ter influenciado a incidên-

cia total da OMA e, conseqüentemente, da sua frequência nos dois grupos.

Uma revisão sistemática indica que a administração da vacina para a Influenza reduz em cerca de 51% (IC95% 21-71%) a incidência da OMA, no período da circulação dos vírus da Influenza, em crianças saudáveis, sem história de OMA recorrente²³. Entretanto, são muitas as avaliações que emergem da análise dos resultados, de acordo com o tipo de vacina usada e com a idade dos pacientes. A vacina com base nos vírus vivos atenuados, funciona, de fato, significativamente melhor que a feita a partir de vírus inativados: Vesikari relatou, em 951 crianças saudáveis, entre 6-26 meses de idade, que receberam a LAIV intranasal, uma eficácia acima de 90% para a OMA associada com a Influenza confirmada laboratorialmente, quando comparadas com as crianças do grupo controle, e a eficácia máxima foi observada em crianças com idade acima de 18 meses²⁶.

Com relação ao uso da vacina da influenza, em crianças com história documentada de OMA recorrente, nosso grupo mostrou que uma vacina intranasal inativada da influenza (ainda não existente comercialmente) foi eficaz para prevenir 43,7% dos episódios de OMA²⁷. Além disto, em outro estudo nosso, que verificou não somente o impacto da vacinação para a influenza sobre o número total de episódios de OMA, mas também as características dos pacientes envolvidos no estudo e a natureza dos episódios mostramos que a administração intramuscular da vacina TIV, virossomal com adjuvante, em crianças com história de OMA recorrente reduz significativamente a morbidade relacionada com a OMA, sendo observado um número significativamente menor de: a) crianças vacinadas que experimentaram pelo menos um episódio de OMA; b) número médio de episódios de OMA; c) número médio de episódios sem perfuração da membrana timpânica; d) uma duração média menor da OME; e) menos cursos de tratamento com antibióticos²⁸. Entretanto, a eficácia destas medidas preventivas parecem estar reduzidas em crianças com OMA recorrente complicada, associada com perfurações da membrana timpânica repetidas vezes (**Figura 1**).

Figura 1. Ocorrência de OMA (episódios) durante o período de 6 meses de estudo, pelo tipo de OMA.



Uma revisão recente comparou a eficácia da LAIV para a OMA associada à Influenza com placebo e com a TIV: a eficácia da LAIV foi de 85% (IC95%= 78,3%-89,8%) comparada com placebo e 54% (IC 95%= 27,0%-71,1%) comparada com TIV²⁹.

Como conclusão, o uso da vacina da influenza parece ser eficaz na prevenção da OMA. Os dados disponíveis favorecem as crianças maiores de dois anos de idade, e aquelas com baixo risco para aquisição da OMA. Entretanto, se os objetivos da vacinação forem somente o de prevenir a OMA, a vacina não tem seu uso justificado, com exceção dos pacientes com recorrências muito frequentes. Por outro lado, como a prevenção da influenza é importante para reduzir as complicações e os custos indiretos, apesar de dúvidas sobre a sua eficácia para prevenir o primeiro episódio de OMA em crianças pequenas, a vacina tem suas vantagens médicas, sociais e econômicas.

Vacina pneumocócica

Dentre todas as infecções bacterianas envolvidas na etiologia da OMA, aquela passível de prevenção é a associada ao *Streptococcus pneumoniae*. Ao contrário do que é verdadeiro para o *H. influenzae* não tipável (NTHi), a *M. catarrhalis* e o *S. pyogenes*, para os quais existem poucos dados ou vacinas ineficazes, contra o *S. pneumoniae* existem vacinas conjugadas que são aptas a induzir uma resposta imune até mesmo nas crianças mais pequenas, aquelas com maior probabilidade de desenvolverem uma OMA³⁰⁻³². As vacinas conjugadas pneumocócicas (PCV) são disponíveis globalmente, para a prevenção de enfermidades pneumocócicas potencialmente letais, como a pneumonia e a meningite, assim como as doenças não invasivas, mas extremamente comuns, dispendiosas e estressantes, como as infecções da orelha média.

As vacinas pneumocócicas para as quais existem dados sobre a eficácia, na prevenção da OMA, são três: diferem quanto ao transportador protéico usado na conjugação com os polissacarídes capsulares de cepas bacterianas e/ou pelo número de sorotipos:

- vacina 7-valente (PCV-7) (4,6 B, 9V, C 14.18, 19F, 23F)
- vacina 10-valente (PCV-10) (os 7 sorotipos da PCV-7 + sorotipos 1,5,7)
- vacina 13-valente (PCV-13) (os 10 sorotipos da PCV-10 + sorotipos 3, 6 A, 19A)

Quando avaliamos estas vacinas e seus efeitos na OMA, devemos distinguir entre a eficácia, quando os dados são oriundos de estudos clínicos randomizados, e a eficiência, cujos dados são derivados do cenário do mundo real, após a aplicação rotineira das vacinas.

Com relação à PCV-7, os dois estudos mais importantes, do tipo randomizados, controlados, duplo cego, (Northern California Kaiser Permanente e o Fin OM) indicaram que a eficácia contra episódios de OM como um todo foi menor que 10%, com variação de 8 a 9% nos Estados Unidos e 6 a 8% na Finlândia³³. Entretanto, a PCV-7 foi capaz de prevenir acima de 30% das OMA com cultura confirmada para o pneumococo e mais de 57% das OMA causadas pelos sorotipos do pneumococo incluídos na vacina³⁴. A eficácia preventiva melhora se for consi-

derado o índice de recorrências, como demonstrado por uma redução de 28% das OMA recorrentes, bem como de 18% menos de inserção de tubos de ventilação^{33,35,36}. A eficácia da PCV-7, mesmo que limitada na prevenção da OMA, é observada somente quando a vacina for administrada no primeiro ano de vida. Quando a PCV-7 for administrada em crianças mais velhas, que já apresentaram otite média, a vacina não consegue reduzir o risco do aparecimento de novos episódios, provavelmente porque uma administração tardia tem pouca influência na colonização da nasofaringe pelo pneumococo³⁷.

Uma vacina pneumocócica experimental 11-valente incluindo a proteína D como carreador protéico, que não interfere com outras vacinas e pode dar proteção contra o *Haemophilus influenzae* não tipável (NTHi), mostrou uma eficácia de 33,6% na redução total de todos os episódios de OMA e de 57,6% na redução de episódios de OMA devido aos sorotipos de pneumococos incluídos nesta vacina³⁸. Além disto, mostrou uma eficácia de 35,3% para as OMA causadas pelo NTHi. A vacina pneumocócica 11-valente não foi comercializada, porém foi substituída por um preparado comercial com 10 componentes (com exceção do sorotipo 3 e de algumas variações no transporte das proteínas)³⁹. A Agência Européia de Medicamentos (*The European Medicines Agency*), em 2009, autorizou o uso da vacina 10-valente na prevenção de infecções causadas pelo *S. pneumoniae* e fez uma previsão, com base na comparação de dados com a imunogenicidade da vacina 11-valente usada no estudo, de que a da vacina 10-valente que pode promover uma proteção similar contra a OMA causada pelo *S. pneumoniae*⁴⁰.

É interessante que a eficácia contra a OMA devida aos sorotipos incluídos na vacina foi nitidamente similar entre a PCV-7 e a vacina pneumocócica 11-valente, com variação entre 56 a 58 %. A discrepância do impacto entre todos os sorotipos associados com a OMA e os vacinais sugere ela é de caráter multifatorial (diferenças no cenário do estudo; no desenho do estudo; no impacto da epidemiologia local; no impacto, se existir algum, de doenças causadas por sorotipos não vacinais / outros patógenos). De fato, os dados do estudo FinOM foram mais tarde analisados, aplicando a definição mais estrita usada na vacina com maior número de sorotipos, a vacina pneumocócica 11-valente: não houve diferenças maiores na eficácia estimada da vacina usando diferentes definições de casos para os sorotipos vacinais da OMA. Outros fatores, incluindo a eficácia adicional da vacina 11-valente contra a otite causada pelo NTHi podem ter seu papel⁴¹.

Na análise de estudos observacionais, com os dados de pós-comercialização, principalmente dos Estados Unidos e do Canadá, a efetividade estimada para a OMA tem uma enorme variabilidade, entre 3 e 43%, com média de 19% (**Tabela 1**)⁴².

Na maioria dos casos, o número de consultas em decorrência de OMA já havia declinado entre 3-5 anos antes da introdução da PCV-7 (média de mudança – 15%) e continuaram a declinar após isto⁴². Isto indica que se deve ter muito cuidado quando os dados relativos à eficácia forem interpretados. Em outras palavras, os dados da vida real mostram maior eficiência contra a otite média do que o esperado pelos estudos de eficácia clínica. Muitas são as possíveis explicações (**Tabela 2**).

Tabela 1. Evolução do número das consultas devidas à OMA, pós-PCV-7

Evolução das visitas para OMA pós - PCV-7		
	Diminuição (%)	Idade (anos)
- US (Poehling 2004) outpatients ¹	4 a 19	<2
- US (Poehling 2007) outpatients ²	-7 a 18	<2
- US (Grijalva 2006) ³	12	<2
- USA (Sox 2008) ⁴	37	≤12
- US (Zhou 2008) ⁴	48*	<2
- Italy (Durando 2009, inpatients) ⁶	36	<2
- Quebec (de Wals 2009, 2+1) ⁷	13	<5
- US (Grijalva 2009) ⁸	33	<5
- US (Singleton, 2009) ⁹	29	<5
- Revisão (Taylor 2012) ¹⁰	-7 a +48	<2 to ≤12

Diminuição média de 19%¹⁰*Recalculation from yearly estimates¹⁰.

Zhou et al. originally presented a 43% decrease between 1997-1999 and 2004

¹Poehling et al. Pediatrics 2004; 114:755-61; ²Poehling et al. Pediatrics 2007; 119:707-15 ³Grijalva et al. Pediatrics 2006; 118:365-73;⁴Sox et al. Pediatrics 2008; 121:674-9; ⁵Zhou et al. Pediatrics 2008; 121:253-60; ⁶Durando et al. Vaccine 2009; 27:3459-62;⁷de Wals et al. Pediatr Infect Dis J 2009; 28:e271-5; ⁸Grijalva et al. Jama 2009; 302:758-66;⁹Singleton et al. Pediatr Infect Dis J 2009; 28:102-107; ¹⁰Taylor et al. Clinical Infectious Diseases 2012; E pub May

A vacina 13-valente contra o pneumococo é idêntica a PCV-7 no que se refere ao transporte protéico dos polissacárides da cápsula, mas contém seis sorotipos adicionais. Esta vacina deverá ser considerada como uma extensão da PCV-7 e a adição de seis novos sorotipos não reduz a resposta imune aos sete sorotipos em comum^{43,44}. Ainda não há estudos que investigaram a capacidade da PCV-13 na prevenção da OMA. Entretanto, alguns cálculos teóricos da sua eficácia têm sido feitos com base na mudança da colonização da nasofaringe, induzida pela PCV-7, no risco da OMA em crianças colonizadas, e o impacto potencial no estado de portador da PCV-13: tem sido calculado que o número total de episódios de OMA causadas por cepas da PCV-13 deverá declinar de 53% para 19% dentro de poucos anos, e que a redução global da OMA pneumocócica deverá atingir 2,7% e também a redução das OMA de todas as causas será de mais de 10%⁴⁵. Estes cálculos tiveram com base os dados coletados em uma área específica e por tanto não podem ser considerados representativos da distribuição dos sorotipos em vários países: entretanto, o impacto da PCV-13 é potencialmente maior do que o da PCV-7³².

Tabela 2. O impacto no dia-a-dia da PCV na OMA.

Impacto na Vida real da PCV na OMA
<ul style="list-style-type: none"> • Dados na realidade mostram uma maior eficiência (maior que a esperada) contra a OM, a partir de estudos de eficácia clínica • Explicações possíveis: <ul style="list-style-type: none"> • OMA - consultas e índices relatados • Paciente e a percepção médica • Facilidade de obter antibiótico sem receita médica • Frequência e tipo de antibiótico usado • Critério diagnóstico • Conhecimento da existência da Vacina • Fatores de 'Estilo de vida' tais como exposição a tabagistas, frequência a creches, número de irmãos • Prevenção de infecções virais (vacina contra a influenza) • CID (códigos para o diagnóstico) usados em estudos de base • Práticas de reembolso para seguros de saúde
Taylor et al. Clinical Infectious Diseases 2012

Como poderemos dar uma resposta melhor para resolver o problema da discrepância entre a eficácia da vacina conjugada pneumocócica *versus* a eficiência? O que o futuro nos trará? Como estudos do tipo duplo cego controlados são o padrão ouro para demonstrar os efeitos da vacina. O estudo que atualmente está sendo realizado na Finlândia (FinIP), um estudo duplo cego, randomizado realizado na comunidade, com a vacina pneumocócica 10-valente, irá com certeza, em pouco tempo, dar dados mais acurados para estimar os efeitos, tanto diretos, quanto indiretos, da introdução do programa de vacinação em massa com a PCV com relação aos desfechos relacionados à OMA.

Como foi dito em um consenso de especialistas, recentemente:

“Quando existirem, no futuro, vacinas virais e bacterianas para prevenir a OMA, parecem ser esta a abordagem mais promissora para aliviar o impacto da doença e suas consequências, tanto nos países desenvolvidos, quanto nos em desenvolvimento” ⁹.

Referências bibliográficas

1. Rovers MM, Schilder AG, Zielhuis GA, Rosenfeld RM: Otitis media. Lancet 2004, 363: 465–473.
2. Teele DW, Klein JO, 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 1989, 160:83-94.
3. Plasschaert AI, Rovers MM, Schilder AG, Verheij TJ, Hak E. Trends in doctor consultations, antibiotic prescription, and specialist referrals for otitis media in children: 1995-2003. Pediatrics 2006, 117:1879-1886.

4. Arguedas A, Kvaerner K, Liese K, Schilder AGM, Pelton SI. Otitis media across nine countries: disease burden and management. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010; 74: 1419-1424.
5. Dubé E, De Wals P, Gilca V, et al. Burden of acute otitis media on Canadian families. *Can Fam Physician* 2011, 57:60-65.
6. Bardach A, Ciapponi A, Garcia-Marti S, et al. Epidemiology of acute otitis media in children of Latin America and the Caribbean: a systematic review and meta-analysis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2011, 75:1062-1070.
7. Greenberg D, Bilenko N, Liss Z. The burden of acute otitis media on the patient and the family. *Eur J Pediatr* 2003, 162: 576-581.
8. Marchisio P, Bellussi L, Di Mauro G, Doria M, Felisati G, Longhi R, Novelli A, Speciale A, Mansi N, Principi N. Acute otitis media: From diagnosis to prevention. Summary of the Italian guideline. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010; 74:1209-1216.
9. Vergison A, Dagan R, Arguedas A, et al. Otitis media and its consequences: beyond the earache. *Lancet Infect Dis* 2010, 10:195-203.
10. Uhari M, Mantysaari K, Niemela M. A meta-analytic review of the risk factors for acute otitis media. *CID* 1996; 22:1079-1083
11. 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
12. Alho OP, Laara E, Oja H, et al. Public health impact of various risk factors for acute otitis media in northern Finland. *Am J Epidemiol* 1996;143:1149-1156
13. Uhari M, Möttönen M. An open randomized controlled trial of infection prevention in child day-care centers. *Pediatr Infect Dis J*. 1999;18(8):672-677
14. Saarinen UM. Prolonged breast feeding as prophylaxis for recurrent otitis media. *Acta Paediatr Scand*. 1982; 71:567-671.
15. 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.
16. Abrahams SW, Labbok MH. Breastfeeding and otitis media: a review of recent evidence. *Curr Allergy Asthma Rep* 2011; 11: 508-512.
17. Rovers MM, Numans ME, Langenbach E, Grobbee DE, Verheij TJ, Schilder AG. Is pacifier use a risk factor for acute otitis media? A dynamic cohort study. *Fam Pract*. 2008; 25: 233-236.
18. Niemela M, Pihakari O, Pokka T, et al. Pacifier as a risk factor for acute otitis media: a randomized, controlled trial of parental counseling. *Pediatrics* 2000; 106: 483-488.
19. Principi N, Esposito S. Prevention or control of influenza in the pediatric population. *Emerg Infect Dis* 2004; 10:574-580.
20. Esposito S, Marchisio P, Principi N. The global state of influenza in children. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27 (11 Suppl): S 149-S153.
21. Marchetti M, Kühnel U, Colombo G, et al. Cost-effectiveness of adjuvanted influenza vaccination of healthy children 6 to 60 months of age. *Hum Vaccines* 2007; 3:14-22.
22. Belshe RB, Mendelman PM, Treanor J, et al. The efficacy of live attenuated cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine in children. *N Engl J Med* 1998; 338:1405-1412.
23. Manzoli L, Schioppa F, Boccia A, Villari P. The efficacy of influenza vaccine for healthy children: a meta-analysis evaluating potential sources of variation in efficacy estimates including study quality. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26: 97-106.
24. Clements DA, Langdon L, Bland C, Walter E. Influenza A vaccine decreases the incidence of otitis media in 6- to 30-month-old children in day care. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995;149:1113-1117.
25. Hoberman A, Greenberg DP, Paradise JL, et al. Effectiveness of inactivated influenza vaccine in preventing acute otitis media in young children: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:1608-1616.
26. Vesikari T, Fleming DM, Aristegui JF, et al. Safety, efficacy, and effectiveness of cold-adapted influenza vaccine-trivalent against community-acquired, culture-confirmed influenza in young children attending day care. *Pediatrics*. 2006;118:2298-2312.
27. Marchisio P, Cavagna R, Maspes B, et al. Efficacy of intranasal virosomal influenza vaccine in the prevention of recurrent acute otitis media in children. A randomized single-blind clinical trial. *Clinical Infectious Diseases* 2002; 35:168-174.

28. Marchisio P, Esposito S, Bianchini S, et al. Efficacy of injectable trivalent virosomal-adjuvated inactivated influenza vaccine in preventing acute otitis media in children with recurrent non-complicated or complicated acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: 855-859.
29. Block SL, Heikkinen T, Toback SL, Zheng W, Ambrose CS. The efficacy of live attenuated influenza vaccine against influenza-associated acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: 203-207.
30. Haggard M. Otitis media: prospects for prevention. *Vaccine* 2008; 265: G20-G24.
31. Pelton SI, Leibovitz E. Recent advances in otitis media. *PIDJ* 2009; 28: S133-S137
32. Principi N, Baggi E, Esposito S. Prevention of acute otitis media using currently available vaccines. *Future Microbiol* 2012; 7: 457-465.
33. Fletcher Ma, Fritzell B. Pneumococcal conjugate vaccines and otitis media: an appraisal of clinical trials. *Int J Otolaryngol* 2012; 2012: 312935 Epub 2012 Jun 3.
34. Eskola J, Kilpi T, Palmu A, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med* 2001;344: 403-409.
35. Palmu AA, Verho J, Jokinen J, Karma P, Kilpi TM. The seven-valent pneumococcal conjugate vaccine reduces tympanostomy tube placement in children. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:732-738.
36. Poehling KA, Szilagyi PG, Grijalva CG, et al. Reduction of frequent otitis media and pressure-equalizing tube insertions in children after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics* 2007;119: 707-715.
37. Veenhoven R, Bogaert D, Ulterwaal C et al. Effect of conjugate pneumococcal vaccine followed by polysaccharide pneumococcal vaccine on recurrent acute otitis media: a randomised study. *Lancet* 2003; 361: 2189-2195.
38. Prymula R, Peeters P, Chrobok V, et al. Pneumococcal capsular polysaccharides con-jugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both *Streptococcus pneumoniae* and non-typeable *Haemophilus influenzae*: a randomised double-blind efficacy study. *Lancet* 2006; 367: 740-748.
39. Vesikari T, Wysocki J, Chevallier B, et al. Immunogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* Protein D ConjugateVaccine (PHiD-CV) compared to the licensed 7vCRM vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28 (suppl 4): S66-76.
40. EMEA/H/C973 2009 (http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000973/human_med_001071.jsp&mid=WC0b01ac058001d124) (accessed July 25, 2012)
41. Palmu A, Jokinen J, Kilpi T. Impact of different case definitions for acute otitis media on the efficacy estimates of a pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine* 2008; 26:2466-2470.
42. Taylor S, Marchisio P, Vergison A, Harriague J, Hausdorff WP, Haggard M. Impact of Pneumococcal Conjugate Vaccination on Otitis Media: A Systematic Review. *Clinical Infectious Diseases* 2012; 54:1765-1773.
43. Esposito S, Tansley A, Thompson G, et al. Safety and immunogenicity of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to those of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine given as a three-dose series with routine vaccines in healthy infants and toddlers. *Clin Vaccine Immunol.* 2010; 17:1017-1026.
44. Principi N, Esposito S. Use of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in infants and young children. *Expert Opin Biol Ther.* 2012; 12:641-648.
45. Shea KM, Weycker D, Stevenson AE, Strutton DR, Pelton SI. Modeling the decline in pneumococcal acute otitis media following the introduction of pneumococcal conjugate vaccines in the US. *Vaccine.* 2011; 29 :8042-8048.