

# *Importância da Imunoglobulina G Subclasse 2 e de Anticorpos Específicos na Otite Média Aguda Recorrente na Infância: Uma Revisão Sistemática*

## *Importance of Immunoglobulin G Subclass 2 and Specific Antibodies in Recurrent Acute Otitis Media in Childhood: A Systematic Review*

*Elisama Queiroz Baisch\**, *Shiro Tomita\*\**, *Marco Antônio M. Tavares de Lima\*\*\**,  
*Maurício Beskow Baisch\*\*\*\**.

\* - Mestrado em Cirurgia Geral, Setor Otorrinolaringologia, pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Médica do Hospital Beneficência Portuguesa Petrópolis.

\*\* - Professor Titular da Disciplina de Otorrinolaringologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Chefe do serviço de Otorrinolaringologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

\*\*\* - Doutor em Medicina em Otorrinolaringologia pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Chefe do Serviço de Pós-graduação da Disciplina de Otorrinolaringologia do HUCFF/ UFRJ.

\*\*\*\* - Residência. Médica em Cirurgia Plástica pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Mestrando em Cirurgia pelo Hospital Heliópolis - SP. Coordenador do serviço de Cirurgia Crânio Facial do Hospital São Lucas em Petrópolis.

Endereço para correspondência: Elisama Queiroz Baisch – Rua Marechal Maurício José Cardoso, 105, Apto 304 - Bloco 1 – Corrêas – Petrópolis / RJ – CEP: 25730-013  
– Fax: 24-22436114 – E-mail: elisbaisch@yahoo.com.br

Este artigo foi submetido no SGP (Sistema de Gestão de Publicações) da R@IO em 5 de abril de 2007. Cód. 237. Artigo aceito em 29 de junho de 2007.

### RESUMO

- Objetivo:** Descrever a importância imunológica da IgG2 e de anticorpos específicos nas otites médias agudas de repetição na infância, através de revisão sistemática de trabalhos de literatura.
- Casística e Método:** Foi realizada uma busca eletrônica nas bases de dados MEDLINE, LILACS e Cochrane, no período de 1980 a 2005, no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro.
- Resultados:** Treze (13) artigos preencheram os critérios de inclusão para a revisão. Desses, nove apresentaram correlação entre a recorrência de otites médias agudas e deficiência de IgG2 entre as crianças. A incidência de deficiência de IgG2 na infância variou de 9% a 44% entre os trabalhos. Anticorpos tipo IgG2 contra polissacarídeos capsulares do *Streptococcus pneumoniae* e contra proteínas de membrana celular do *Haemophilus influenzae* não tipáveis estavam diminuídos em dez artigos avaliados.
- Conclusão:** A aplicabilidade clínica da medição da IgG2 como primeiro exame em crianças com histórico de otite média aguda de repetição faz-se útil, sendo, no entanto, mais recomendado à dosagem de IgG2 específica para polissacarídeos capsulares de agentes bacterianos mais prevalentes.
- Palavras-chave:** otite média-etiológica, otite média-imunologia, recidiva, deficiência de subclasses de IgG, crianças, revisão acadêmica (tipo de publicação).

### SUMMARY

- Objective:** Relate the immunological status of IgG2 and specific antibodies in recurrent acute otitis media in childhood, through academic review of medical papers.
- Material and Method:** An electronic research was performed on MEDLINE, LILACS and Cochrane databases, in a period between 1980 and 2005 at Clementino Fraga Filho University Hospital from Rio de Janeiro Federal University.
- Results:** thirteen (13) works matched the revision criteria. From these, nine showed relationship between recurrent acute otitis media in childhood and IgG2 deficiency. The incidence of IgG2 deficiency in childhood ranged from 9% to 44% on the selected papers. Antibodies like IgG2 against capsular polysaccharide of the *Streptococcus pneumoniae* and against cell membrane proteins of *Haemophilus influenzae* not tipable were deficient in ten articles.
- Conclusion:** The clinical application of IgG2 as first exam is useful in childhood, but the better recommendation is the dosage of specific IgG2 against capsular polysaccharides of the most prevalent bacterial agents.
- Key words:** otitis media-etiology, otitis media-immunology, recurrence, IgG subclass deficiency, children, academic revision (publication type).

---

## INTRODUÇÃO

---

A otite média aguda (OMA) é um problema extremamente comum de saúde pública entre as crianças de nosso meio, configurando o tipo de infecção mais freqüente do trato respiratório superior. Está associada a custos elevados, tanto econômicos quanto sociais, e sua incidência ocorre principalmente na faixa de idade pré-escolar. Até o fim do terceiro ano de vida, 50% a 70% das crianças já apresentaram pelo menos um episódio de otite média aguda, e até o sexto ano de vida, 75% das crianças adquiriram a doença uma ou mais vezes. Três ou mais episódios são relatados entre 9% e 18% das crianças no primeiro ano de vida e em um terço de todas as crianças durante os primeiros três anos de vida (1, 2).

A otite média representa um espectro de modalidades da doença que variam desde a otite média aguda clássica até a otite média crônica supurativa, passando pela otite média secretora e recorrente. No Brasil, a Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico Facial (ABORLCCF), com seu consenso sobre otites, realizado em 2002, estabeleceu como otite média aguda recorrente (OMAR) a doença da orelha média clássica com três ou mais episódios em 6 meses consecutivos ou quatro ou mais episódios em doze meses consecutivos, sempre com períodos assintomáticos entre as crises (3).

As crianças com quadros recorrentes de otite média aguda são classificadas com o termo condição favorável à otite ("otitis-prone condition") (4). Vários fatores são considerados de risco para a recorrência da doença, como primeiro episódio ainda no primeiro ano de vida, história familiar de otites, disfunção tubária, permanência em creches, idade, sexo masculino, e ainda, deficiências imunológicas específicas (2, 5,6). A relação entre esses fatores e a OMA é ainda bastante controversa, havendo, provavelmente, uma interação dos mesmos, levando à predisposição da otite média aguda recorrente em determinadas crianças (7).

Crianças com histórico de OMAR costumam apresentar alterações no sistema complemento e concentrações séricas de certas subclasses de imunoglobulinas abaixo do limite inferior, como a imunoglobulina G subclasse 2 (IgG2) e subclasse 4 (IgG4) e anticorpos específicos (IgG2) contra agentes causadores de otites médias agudas (8, 9, 10, 11). Outros autores, no entanto, não encontraram os mesmos resultados (12, 13, 14). Por isso, não há um consenso na literatura sobre o papel das subclasses de IgG nas infecções recorrente do trato respiratório superior, em especial, nas otites médias agudas.

Os primeiros relatos da relação entre deficiência de subclasses de IgG e infecções de repetição foram descritos

em 1968, onde se estudaram pacientes com infecções de repetição que apresentavam subclasses de IgG abaixo da normalidade (15), com novos relatos em 1970 (16). O interesse pelo assunto ganhou maior expressão com o trabalho publicado em 1974, onde há o relato de uma família com dosagens séricas de IgG2 e IgG4 abaixo da normalidade e infecções recorrentes e crônicas do trato respiratório causadas pelo *Haemophilus influenzae*. (17)

Na década de 80, vários pesquisadores tentaram reproduzir os trabalhos acima descritos, mas seus resultados foram bastante contraditórios. Uma das possíveis causas aventadas seriam as técnicas utilizadas para a dosagem das imunoglobulinas, anteriormente dosadas com anticorpos policlonais, e com advento de novos tipos de leitura, realizadas com anticorpos monoclonais, houve uma maior especificidade nos resultados obtidos. Outra causa seria a imaturidade do sistema imunológico, uma vez que, em estudos com seguimentos mais prolongados, as crianças que apresentavam deficiência de IgG2, com a idade adulta, passaram a apresentar taxas normais dessa imunoglobulina. Além disso, não seria o valor sérico absoluto da IgG2 abaixo da normalidade a responsável pelas otites de repetição, e sim, a deficiência seletiva de anticorpos específicos contra antígenos polissacarídeos da cápsula do *Streptococcus pneumoniae* a grande responsável pela recorrência da doença (11, 14).

O objetivo do presente estudo é descrever o papel imunológico da imunoglobulina G subclasse 2 e de anticorpos específicos nas otites médias agudas de repetição na infância, através de revisão sistemática de trabalhos de literatura.

---

## METODOLOGIA

---

Para a seleção dos artigos foi realizada uma busca eletrônica da literatura nas bases de dados MEDLINE, LILACS e no The Cochrane Collaboration Controlled Trials Register. Foram utilizados os seguintes termos de procura: otite média aguda/ acute otitis media, imunologia/ immunology, recorrência/ recurrence, deficiência de IgG/ IgG deficiency, criança/ children. Por fim, as referências bibliográficas dos artigos selecionados para possível inclusão neste estudo também foram revisadas no intuito de encontrar artigos não localizados na busca eletrônica.

Foram incluídos estudos que avaliassem deficiência de imunoglobulinas totais e de subclasses de IgG, em especial a IgG2, em pacientes com otites médias agudas de repetição com data de publicação até dezembro de 2005. Quanto aos desenhos de estudos foram incluídos: estudos de corte transversal e longitudinal, com ou sem grupo controle, revisões sistemáticas e metanálises, servindo apenas artigos publicados em inglês, português, espanhol,

italiano e francês. Para inclusão, os estudos deveriam apresentar relação das otites médias agudas com deficiência de IgG2, sem outros fatores associados, bem como deveriam conter amostras maiores ou iguais a 20 pacientes. Os indivíduos avaliados deveriam apresentar idades variando entre 6 meses e 18 anos. As amostras poderiam ser clínicas ou de base populacional com pacientes com deficiência de IgG2 independente de sexo, local de origem ou método de análise laboratorial.

Foram excluídos estudos que relacionassem outros fatores etiológicos com as otites médias agudas, como deficiências imunológicas primárias ou adquiridas, rinite alérgica, refluxo gastroesofágico, anomalias craniofaciais, hipertrofia de tonsilas faríngeas e palatinas ou disfunção tubária, assim como foram excluídos relatos de caso, cartas ao editor, revisões de *experts* e artigos cuja amostra avaliada fosse de pacientes adultos ou de deficiência de outras imunoglobulinas (IgA, IgG1, IgG3 ou IgG4). Quando um artigo em duplicata era encontrado, apenas uma das versões era utilizada.

Os resumos dos artigos obtidos através da busca eletrônica foram examinados pela autora e por mais um revisor (MBB). Primeiramente foi feita uma seleção através dos títulos dos artigos, excluindo-se aqueles que abordavam temas claramente não relacionados com essa revisão. A seguir, os resumos dos artigos selecionados eram avaliados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. Caso não houvesse concordância entre os revisores sobre um determinado artigo, uma discussão específica sobre o mesmo era realizada até um consenso final. Os revisores não estavam *cegos* para os nomes de autores, instituições e jornais de publicação.

## RESULTADOS

A Tabela 1 mostra o processo de seleção dos artigos nas diversas bases de dados utilizadas. Somente artigos a partir de 1982 preencheram todos os critérios de inclusão. Foram identificados 127 artigos nas línguas inglesa, francesa, espanhola, italiana, portuguesa, alemã, japonesa e chinesa. Entretanto, apenas artigos em inglês, francês, espanhol, italiano e português permaneceram na seleção final. Dos 13 artigos originais incluídos na revisão, 09 apresentaram medidas de IgG2 abaixo da normalidade em crianças com OMAR. 10 artigos avaliaram também a deficiência seletiva de anticorpos antipolissacarídeos pneumocócicos (IgG2) em crianças com infecções recorrentes do trato respiratório. 4 artigos não incluídos entre os 13 originais foram relacionados à imunização com a vacina antipneumocócica e sua resposta na recorrência das otites médias agudas. A heterogeneidade dos métodos encontrados foi grande, com técnicas variadas de medição das imunoglobulinas totais e suas subclasses,

**Tabela 1. Resultado da busca eletrônica nas diversas bases de dados.**

Base de dados	MEDLINE	LILACS/ SCIELO	Cochrane
Artigos identificados	123	4	0
Exclusão total			
Artigos repetidos no MEDLINE	NA	NA	0
Livros	0	0	0
Revisões	28	0	0
Relatos de caso, cartas e <i>abstracts</i>	15	0	0
Artigos sobre deficiência de IgA	10	0	0
N amostral < 20	10	0	0
Não relacionados ao tema	29	1	
Não preencheram critérios de inclusão	20	1	0
Total	11	2	0

**Legenda:** NA: não se aplica

não havendo uma padronização regular entre os artigos, culminando, assim, com resultados distintos.

### **Relação entre a deficiência de imunoglobulina G subclasse 2 e a recorrência de otite média aguda na infância**

Na Tabela 2 encontram-se os artigos que se encaixaram nos critérios de inclusão quanto à relação da deficiência de IgG2 com a OMAR. Treze artigos originais, a partir de 1985, relacionaram otites de repetição e deficiência seletiva de IgG2 (6, 11, 12, 13, 14, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25). Dos 13 trabalhos avaliados, cinco apresentavam grupo controle e oito eram estudos do tipo transversal. Em relação aos trabalhos com grupo controle, apenas um não demonstrou correlação entre a deficiência de IgG2 e a maior recorrência de OMA (14). Os oito trabalhos que não apresentaram grupo controle compararam seus resultados com os valores de referência do método de cada laboratório utilizado nos estudos. Cinco deles encontraram correlação entre a deficiência de IgG2 e a gravidade e severidade da OMA. Nove trabalhos, dentre os 13 originais, demonstraram que crianças com OMAR têm maior chance de apresentarem deficiência de IgG2. Todos os trabalhos incluíam em seus estudos crianças abaixo de 12 meses de vida. A incidência de deficiência de IgG2 em crianças com OMAR variou de 9% a 44% entre os artigos avaliados.

Dez artigos ressaltam a importância da determinação de anticorpos específicos contra determinados agentes

**Tabela 2. Relação entre a IgG2 e a recorrência de otite média aguda na infância.**

Autores	Tipo de Estudo	Amostra	Sexo	Faixa etária (anos)	N	Método de dosagem	Prevalência de	Prevalência de
							Deficiência de IgG2 em crianças com OMAR	Deficiência de IgG2 (grupo controle)
FREIJID et al, 1985	Caso controle	Ambulatorial	M/F	1-2.5	40	Radioimunodifusão pelo método de Mancini	0.58±0.30g/l (12 meses) p<0.02 0.82±0.30g/l (32 meses) p<0.001	0.85±0.39g/l (12 meses) 1.38±0.49g/l (32 meses)
SCHACKELFORD et al, 1986	Transversal	Ambulatorial	M/F	1-19	30	Radioimunoensaio	Sete pacientes (23,3%) Média: 0.17mg/ml (1.56mg/ml faixa normal)	-----
SÖDERSTRÖM et al, 1987	Transversal	Ambulatorial	M/F	1-16	129	Radioimunodifusão	Apenas IgG2: 57 (44.2%); IgG1 e IgG2: 16 (12.4%); IgG1, IgG2 e IgG3: 5 (3.9%); IgG2 e IgG3: 8 (6.2%)	-----
SØRENSEN et al, 1988	Caso controle	Ambulatorial	M/F	<1-13.5	156	Radioimunodifusão	2 grupos: OP ("otitis prone"): 35 crianças/média: 1.0g/l (0.7-1.4) e OMAR (otites de repetição): 46 crianças/média: 1.3g/l (0.9-1.6)	1.5g/l (1.2-1.8) p<0.03
BERKEL et al, 1989	Transversal	Ambulatorial	M/F	<1-8	64	Radioimunodifusão	4 pacientes (20%); IgG2-IgG4: 3 pacientes (15%)	-----
AUCOUTURIER et al, 1989	Transversal	Ambulatorial	M/F	1-18	195	ELISA	16%	-----
JØRGENSEN et al, 1990	Caso controle	Ambulatorial	M/F	<1-1.5	44	Radioimuno Difusão	0.57g/l (0.04-2.20)	0.49g/l (0.09-2.79) p<0.01
SCHACKELFORD et al, 1990	Longitudinal	Ambulatorial	M/F	<1-16	575#	Imunoensaio com partículas fluorescentes	-----	11 crianças sem doença recorrente#
PRELLNER et al, 1990	Longitudinal	Ambulatorial	M/F	<1-3	113*	ELISA	Difteria: pós-imunização: 46% atingiram valores normais; toxóide tetânico: 100%; Rubéola: valores menores que o grupo controle	Difteria: pós-imunização: 45% atingiram valores normais toxóide tetânico: 100%; Rubéola: valores normais
GROSS et al, 1992	Transversal	Ambulatorial	M/F	<1-14.5	267	Radioimunoensaio	13.1%	-----
BERMAN et al, 1992	Caso controle	Ambulatorial	M/F	<1->2	119	Ensaio imunoenzimático	10%	6%
MASIN et al, 1995	Retrospectivo Caso controle	Ambulatorial	M/F	<1-13	20!	Radioimunodifusão	50%	0%
HIRATA et al, 1999	Transversal	Ambulatorial	M/F	<1->3	77	Radioimunodifusão	9.09%	-----

**Legenda:** # crianças saudáveis;

\* dosadas imunoglobulinas contra toxóide tetânico, difteria e rubéola pré e pós-imunização;

! Crianças com tubos de ventilação, comparando quadros de otites em crianças com deficiência de IgG2 e saudáveis.

bacterianos como o pneumococo e o *H. influenzae*, mostrando que há uma maior chance de deficiência seletiva desses anticorpos nas crianças portadoras de OMAR (8, 9, 10, 11, 12, 13, 18, 22, 26, 27).

## DISCUSSÃO

A otite média aguda é uma das principais doenças da infância e um dos diagnósticos mais comuns da otorrinolaringologia. Em 1990, foi o segundo diagnóstico mais freqüente em todas as faixas etárias da população dos Estados Unidos da América, com uma média de 24 milhões de visitas médicas (2, 28). É o diagnóstico que leva mais comumente ao uso de antibióticos na faixa pediátrica, com um custo estimado em 2.98 a 4 bilhões de dólares anualmente (2, 28, 29).

A maior incidência da otite média aguda ocorre no período pré-escolar, entre 1 a 2 anos de idade. Estima-se que, até o terceiro ano de vida, 50% a 75% das crianças já apresentaram pelo menos um episódio de otite média aguda, e aproximadamente 5% a 10% delas sofrem de quadros recorrentes de infecções de orelha média que merecem atenção e cuidado médicos (2, 26, 30, 31). Nesse período de vida, coincidentemente, observam-se também níveis relativamente baixos de imunoglobulinas, principalmente de subclasses de IgG, que apresentam ascensão no período da puberdade.

As imunoglobulinas séricas fazem parte da resposta humoral do sistema imune, sendo a IgG quantitativamente a mais importante delas. Os níveis séricos de IgG no recém nascido são iguais ou até mesmo maiores que os da mãe, refletindo a ocorrência de transporte ativo de imunoglobulinas através da placenta. Esses níveis de IgG adquiridos via transplacentária caem rapidamente nos primeiros 3 a 4 meses de vida pós-natal, como resultado do catabolismo da IgG materna, determinando níveis de IgG muito baixos nas crianças durante os primeiros 6 meses de vida. Em função desse declínio, cria-se um período de hipogamaglobulinemia fisiológica entre os primeiros 3 a 7 meses de vida. Além dessa redução transitória, os níveis de IgG2 são os mais baixos dentre as subclasses de IgG no período entre 6 meses e 2 anos.

Subseqüentemente, os níveis de IgG aumentam, porém cada subclasse apresenta um período diferente de acréscimo. O nível mínimo de IgG2 é aproximadamente 25% do nível inicial materno e seu aumento acontece mais lentamente quando comparado com outras subclasses. 50% dos níveis em idade adulta não são atingidos até os 3 anos de idade e as taxas semelhantes às de indivíduos adultos são obtidas apenas na puberdade (após 15 anos). No entanto, a síntese de imunoglobulinas ocorre imediatamente após o

nascimento em resposta à colonização do trato gastrointestinal, a infecções e a outras estimulações antigênicas, ficando bem estabelecida após os 6 meses de vida (15,16). Baseado nas evidências descritas sobre a produção de imunoglobulinas durante a infância, crianças com idades entre 6 meses e 2 anos parecem ser mais vulneráveis a infecções bacterianas, e com isso, podem ser mais susceptíveis também a quadros recorrentes de infecções do trato respiratório superior, incluindo as otites médias agudas.

Durante as últimas 3 décadas, determinações quantitativas de imunoglobulinas, incluindo as subclasses de IgG, foram realizadas em inúmeras avaliações sorológicas de crianças e adultos com histórias de infecções recorrentes do trato respiratório superior. Em alguns estudos, aproximadamente 10% do soro avaliado apresentava deficiência de uma ou mais subclasses de IgG, parecendo ser essa uma imunodeficiência não tão rara como se achava (15,16).

Os 13 artigos originais incluídos na análise final do trabalho mostraram os mesmos resultados encontrados em trabalhos de revisão sobre a deficiência de subclasses de IgG. Nove deles mostraram uma diminuição na concentração sérica de IgG2 em crianças com OMAR, quando comparadas com crianças saudáveis ou mesmo com os valores de referência de cada laboratório. O tempo de seguimento dos trabalhos foi semelhante, com uma média de 5 a 7 anos, coincidente também com dados de literatura. No entanto, em todos os trabalhos, as crianças com OMAR apresentavam idades entre 6 meses e 1 ano de idade no início da avaliação. Esses indivíduos apresentam uma deficiência transitória de IgG2 neste período, o que pode comprometer sobremaneira o resultado final dos estudos, mostrando um resultado falso positivo. A incidência de deficiência de IgG2 em crianças com OMAR variou entre 9% a 44% entre os trabalhos. Essa variabilidade tão expressiva pode ser explicada pela flutuação dos índices de subclasses de IgG de acordo com a faixa etária, fator étnico e história de infecções, além dos métodos de avaliação. Diferentes valores de referência das subclasses de IgG foram encontrados nos trabalhos analisados. Isso se deve à variação da técnica utilizada e à distribuição geográfica de marcadores genéticos que influenciam seus níveis. Assim, cada laboratório deveria determinar o seu valor de referência de acordo com a população estudada.

Em 10 artigos estudados neste trabalho, encontramos referência à deficiência seletiva de IgG2 em relação a antígenos pneumocócicos. As crianças com histórico de OMAR apresentavam taxas de IgG2 total dentro da normalidade, porém com IgG2 antipneumocócico bem abaixo do esperado, mostrando a importância da avaliação seletiva de anticorpos tipo IgG2 nesses indivíduos. Portanto, as taxas séricas de IgG2 total dentro da normalidade não refletem necessariamente uma condição imunológica adequada, podendo as crianças portadoras de OMAR

apresentar uma imunodeficiência funcional. Por isso, preconiza-se atualmente a utilização de dosagem de “anticorpos funcionais”, ou seja, dosagem de anticorpos tipo IgG e IgG2 antipneumocócicos de sorotipos específicos em indivíduos com histórico de infecções de repetição, em especial, nas OMAR. A medida dos chamados “anticorpos funcionais” tem sua própria metodologia e padronização, devendo ser realizada apenas em laboratórios confiáveis e com muita experiência nessas medidas (32).

Os 13 trabalhos avaliados são predominantemente da década de 90, sendo o trabalho mais novo relacionado ao tema de 1999. Foi realizada uma extensa revisão bibliográfica sobre o assunto durante todo o período da confecção da dissertação, e nada mais recente foi encontrado. Uma explicação possível seria o interesse mais específico por outras deficiências imunológicas e até mesmo pela pesquisa da vacina antipneumocócica, estando o assunto inserido em muitos desses artigos. Grande parte da literatura está voltada para o estudo imunológico de vacinas e pesquisa genética, perdendo o foco para determinações de imunoglobulinas séricas.

Como tratamento para as crianças com histórico de OMAR, a literatura relata o uso da vacina antipneumocócica, que pode se apresentar com 7, 14 ou até 23 tipos de antígeno dos sorotipos mais frequentes do pneumococo. A vacina parece ser mais eficiente após os 6 a 7 meses de vida, pois nesse período ocorre uma hipogamaglobulinemia transitória, com as menores taxas de IgG2, e com isso, pouca resposta de anticorpos à imunização. Após os 10 anos de idade, as taxas de IgG2 regularizam-se e as respostas à vacina também parecem ser mais eficientes. Alguns trabalhos recentes não observaram nenhuma diferença na recorrência da otite média aguda após a imunização com a vacina 23-valente pneumocócica, contrapondo-se à maioria dos autores (33, 34, 35). Portanto, muitos estudos ainda são necessários para se chegar a uma conclusão final da importância dessa vacina sobre a OMAR na infância.

---

## COMENTÁRIOS

---

Os treze (13) artigos incluídos nesse trabalho avaliaram a relação da IgG2 com a recorrência de OMA na infância. Desses, nove (9) encontraram relação entre a deficiência de IgG2 e OMAR. A incidência da deficiência de IgG2 em crianças com OMAR variou entre 9% a 44%, com variáveis bastante distintas entre os trabalhos pesquisados.

Dez (10) trabalhos mostraram a relação entre a deficiência de anticorpos seletivos tipo IgG2 (anticorpos contra polissacarídeos da cápsula do pneumococo e do *Haemophilus influenzae* não tipável) e a recorrência de OMA e de outras infecções do trato respiratório superior na infância.

A aplicabilidade clínica da medição das subclasses de IgG (valores absolutos), em especial a IgG2, como exame inicial nas crianças com OMAR não seria útil, sendo, no entanto, mais recomendada à dosagem de “anticorpos funcionais” (anticorpos tipo IgG e IgG2 contra polissacarídeos capsulares dos principais agentes da OMA), principalmente naqueles indivíduos em que outros fatores de risco foram excluídos.

---

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

1. 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 (1): 83-94.
2. Lanphear BP, Byrd RS, Auinger P, Hall CB. Increasing prevalence of recurrent otitis media among children in the United States. *Pediatrics*, 1997; 99 (3): 1-7.
3. Consenso sobre Otites Médias. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*, 2002; 68 (3 supl. 2): 1-16.
4. Howie, VM, Ploussard, JH, Sloyer, J. The “otitis prone” condition. *Am J Dis Child*, 1975; 129 (6): 676-78.
5. Daly KA. Epidemiology of otitis media. *Otolaryngol Clin North Am.*, 1991; 24 (4): 775-86.
6. Hirata CHW, Weckx LLM, Solé D, Figueiredo CR. Serum levels of immunoglobulins in children with recurrent otitis media. *Invest Allergol Clin Immunol*, 1999; 9 (2): 106-9.
7. Stenström C, Ingvarsson L. Otitis-prone children and controls: a study of possible predisposing factors. *Acta Otolaryngol (Stockh)*, 1997; 117 (1): 87-93.
8. Umetsu DT, Ambrosino DM, Quinti I, Siber GR, Geha RS. Recurrent sinopulmonary infection and impaired antibody response to bacterial capsular polysaccharide antigen in children with selective IgG-subclass deficiency. *N Engl J Med*, 1985; 313 (20): 1247-51.
9. Rynnel-Dagö B, Freijd A, Hammarström L, Oxelius VA, Persson MAA, Smith CIE. Pneumococcal antibodies of different immunoglobulin subclasses in normal and IgG subclass deficient individuals of various ages. *Acta Otolaryngol (Stockh)*, 1986; 101 (1-2): 146-51.
10. Herrod HG, Gross S, Insel R. Selective antibody deficiency to *Haemophilus influenzae* type b capsular polysaccharide vaccination in children with recurrent respiratory tract infection. *J Clin Immunol*, 1989; 9 (5): 429-34.

11. Shackelford PG, Granoff DM, Madassery JV, Scott MG, Nahm MH. Clinical and immunologic characteristics of healthy children with subnormal serum concentrations of IgG2. *Pediatr Res*, 1990; 27 (1): 16-21.
12. Jørgensen F, Andersson B, Hanson LA, Nylén O, Edén CS. Gamma-globulin treatment of recurrent acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J*, 1990; 9 (6): 389-94.
13. Prellner K, Harsten G, Christenson B, Löfgren B, Heldrup J. Responses to rubella, tetanus and diphtheria vaccines in otitis-prone and non-otitis-prone children. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1990; 99 (8): 628-32.
14. Berman S, Lee B, Nuss R, Roark R, Giclas PC. Immunoglobulin G, total and subclass, in children with or without recurrent otitis media. *J Pediatr*, 1992; 121 (2): 249-51.
15. Ochs HD, Wedgwood RJ. IgG subclass deficiencies. *Annu Rev Med*, 1987; 38: 325-40.
16. Schur PH, Borel H, Gelfand EW, Alper CA, Rosen FS. Selective gamma-G globulin deficiencies in patients with recurrent pyogenic infections. *N Engl J Med*, 1970; 283 (12): 631-34.
17. Oxelius VA. Chronic infections in a family with hereditary deficiency of IgG2 and IgG4. *Clin Exp Immunol*, 1974; 17 (1): 19-27.
18. Freijd A, Oxelius VA, Rynnel-Dagöö B. A prospective study demonstrating an association between plasma IgG2 concentrations and susceptibility to otitis media in children. *Scand J Infect Dis*, 1985; 17 (1): 115-20.
19. Shackelford PG, Polmar SH, Mayus JL, Johnson WL, Corry JM, Nahm MH. Spectrum of IgG2 subclass deficiency in children with recurrent infections: prospective study. *J Pediatr*, 1986; 108 (1): 647-53.
20. Söderström T, Söderström R, Avanzini A, Brandtzaeg P, Karlsson G, Hanson LA. Immunoglobulin G subclass deficiencies. *Int Archs Allergy appl Immun*, 1987; 82 (3-4): 476-80.
21. Sorensen CH, Nielsen LK. Plasma IgG, IgG subclasses and acute-phase proteins in children with recurrent acute otitis media. *APMIS*, 1988; 96 (8): 676-80.
22. Berkel AI, Barnett SL, Miller G, Jubelirer D, Bullard JW. IgG subclass deficiency in children with recurrent respiratory infections. *J Okla State Med Assoc*, 1989; 82 (1): 11-3.
23. Aucoeur P, Lacombe C, Bremard C, Lebranchu Y, Seligman M, Griscelli C, et al. Serum IgG subclass levels in patients with primary immunodeficiency syndromes or abnormal susceptibility to infections. *Clin Immunol Immunopathol*, 1989; 51 (1): 22-37.
24. Gross S, Blaiss MS, Herrod HG. Role of immunoglobulin subclasses and specific antibody determinations in the evaluation of recurrent infection in children. *J Pediatr*, 1992; 121 (4): 516-22.
25. Masin JS, Hostoffer RW, Arnold JE. Otitis media following tympanostomy tube placement in children with IgG2 deficiency. *Laryngoscope*, 1995; 105 (11): 1188-90.
26. Yamanaka N, Hotomi M, Shimada J, Togawa A. Immunological deficiency in otitis-prone children. *Ann N Y Acad Sci*, 1997; 830: 70-81.
27. Prellner K, Kalm O. Are there immunological or genetic markers that can predict recurrent acute otitis media? *Ann N Y Acad Sci*, 1997; 830: 82-94.
28. Sih TM. Otite Média Aguda Recorrente. In: *Tratado de Oto Rino Laringologia*, São Paulo: Roca, 2002; p. 28-37.
29. Pappas DE, Hendley JO. Otitis media - a scholarly review of the evidence. *Minerva Pediatrica*, 2003; 55 (5): 407-14.
30. Pichichero ME, Casey JR. Acute otitis media disease management. *Minerva Pediatrica*, 2003; 55 (5): 415-38.
31. Cruz OLM, Souza MMA, Alvarenga EL. Estudo clínico de crianças com otite média aguda de repetição. *RBM-ORL*, 1998; 5 (3): 92-5.
32. Maguire GA, Kumararatne DS, Joyce HJ. Are there any clinical indications for measuring IgG subclasses? *Ann Clin Biochem*, 2002; 39 (Pt 4): 374-77.
33. Veenhoven R, Bogaert D, Uiterwaal C, Brouwer C, Kiezebrink H, Bruin J, et al. Effect of conjugate pneumococcal vaccine followed by polysaccharide pneumococcal vaccine on recurrent acute otitis media: a randomized study. *Lancet*, 2003; 361 (9376): 2189-95.
34. Mäkelä PH, Herva E, Sibakov M, Henrichsen J, Luotonen J, Leinonen M, et al. Pneumococcal vaccine and otitis media. *Lancet*, 1980; 2 (8194): 547-51.
35. Dhooge IJ, Van Kempen MJP, Sanders LAM, Rijkers GT. Deficient IgA and IgG2 anti-pneumococcal antibody levels and response to vaccination in otitis prone children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2002; 64 (2): 133-41.