

Impacto da Haart na prevalência de otite média crônica em crianças brasileiras infectadas pelo HIV

Haart impact on prevalence of chronic otitis media in Brazilian HIV-infected children

Raimar Weber¹, Carlos Diógenes Pinheiro Neto¹,
Ivan Dieb Miziara², Bernardo Cunha Araújo Filho³

Palavras-chave: haart, infecções por hiv, otite média crônica.
Keywords: haart, hiv infections, chronic otitis media.

Resumo / Summary

O advento de novas drogas anti-retrovirais como os inibidores de protease provocou mudanças sensíveis na morbidade e mortalidade de pacientes infectados pelo HIV. **Objetivos:** Avaliar o impacto das novas drogas anti-retrovirais (Highly Active Anti-retroviral Therapy – HAART) na prevalência de otite média crônica em população pediátrica infectada pelo HIV. **Métodos:** Analisamos os prontuários de 471 crianças com idade entre zero e 12 anos e 11 meses portadoras de HIV atendidas no ambulatório de AIDS de Clínica Otorrinolaringológica do HCFMUSP. As crianças foram divididas em dois grupos, de acordo com a faixa etária: 0 a 5 anos e 11 meses e 6 a 12 anos e 11 meses, e classificadas como portadoras de otite média crônica, baseadas em achados de anamnese, otoscopia, audiometria e imitanciometria. As prevalências de otite média crônica apresentadas e as contagens de linfócitos T CD4+ foram comparadas entre as crianças em uso ou não de HAART. **Resultados:** Das 459 crianças atendidas, 65 (14,2%) apresentavam otite média crônica. Observamos, nas crianças de 0 a 5 anos e 11 meses que o uso de HAART esteve associado a significante menor prevalência de otite média crônica ($p = 0,02$), e maior contagem de linfócitos T CD4+ ($p < 0,001$). **Conclusão:** O uso de HAART esteve associado à menor prevalência da forma crônica de otite média entre crianças menores de 6 anos infectadas pelo HIV, provavelmente como consequência do aumento promovido na contagem de linfócitos T CD4+.

The advent of new antiretroviral drugs such as protease inhibitors has generated sensible changes in morbidity and mortality in HIV-infected patients. **Objectives:** To evaluate the impact of Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) on the prevalence of chronic otitis media in HIV-infected pediatric population. **Methods:** We analyzed medical charts of 471 children aged zero to 12 years and 11 months with HIV infection from an Ambulatory of ENT and AIDS. Children were divided according to the age: 0 to 5 years and 11 months and 6 to 12 years and 11 months and classified as having chronic otitis media based on history, physical examination, audiologic and tympanometric data. Prevalence of chronic otitis media, as well as CD4+ lymphocyte count were compared between groups in use of HAART and the group without HAART. **Results:** Out of 459 children, 65 (14.2%) had chronic otitis media. We observed that in children aged 0 to 5 years and 11 months who were taking HAART there was significant lower prevalence of chronic otitis media ($p = 0.02$). The use of HAART was associated to higher mean CD4+ lymphocyte count ($p < 0.001$). **Conclusion:** The use of HAART was associated to reduction in prevalence of chronic otitis media in HIV infected children, probably due to increase in mean CD4+ lymphocyte count.

¹ Médico Residente em Otorrinolaringologia da Divisão de Clínica Otorrinolaringológica, Departamento de Otorrinolaringologia e Oftalmologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

² Professor Assistente, Divisão de Clínica Otorrinolaringológica, Departamento de Otorrinolaringologia e Oftalmologia, Universidade de São Paulo.

³ Médico Otorrinolaringologista, Pós-graduando da Divisão de Clínica Otorrinolaringológica, Departamento de Otorrinolaringologia e Oftalmologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Estudo conduzido na Divisão de Clínica Otorrinolaringológica, Departamento de Otorrinolaringologia e Oftalmologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Endereço para correspondência: Ivan Dieb Miziara – Rua Cristiano Viana 450/121 São Paulo SP 05411-000.
E-mail: miz@uol.com.br

Este artigo foi submetido no SGP (Sistema de Gestão de Publicações) da RBORL em 10 de setembro de 2005.
Artigo aceito em 5 de junho de 2006.

INTRODUÇÃO

A disseminação do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) pelo mundo causou terrível impacto na infância. Estima-se que 2.2 milhões de crianças com menos de 15 anos de idade estejam infectadas, de acordo com dados coletados pela UNAIDS/WHO em 2004¹. No Brasil, até dezembro de 2004, 13.786 casos de crianças menores de 13 anos haviam sido registrados pelo Ministério da Saúde². O advento das novas drogas antiretrovirais, especialmente os inibidores da protease, tem substancialmente reduzido a mortalidade e aumentado a expectativa de vida dessas crianças^{3,4}. Essa condição, aliada ao fato de muitos dos sinais e sintomas iniciais da infecção por HIV serem otorrinolaringológicos, tem trazido um maior número de pacientes para avaliação nesta especialidade^{3,5}.

Otite média (OM) é uma doença comum da infância, sendo a mais freqüente das doenças agudas vistas pelo pediatra⁶. A prevalência de OM em crianças portadoras do HIV pode chegar a 80%⁷, e a criança soropositiva está mais sujeita a apresentar a doença (e em maior grau de severidade) que as crianças imunocompetentes⁸. Além disso, na criança imunocomprometida pelo HIV, o otorrinolaringologista deve considerar potenciais complicações secundárias à doença da orelha média⁹, como otomastoidites e comprometimento do Sistema Nervoso Central.

Em 1987 foi desenvolvida a Zidovudina, um inibidor nucleosídeo-análogo da enzima transcriptase reversa (Inibidores da Transcriptase Reversa Nucleosídeos – ITRN), tornando-se a primeira medicação para a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA). Em seguida, inibidores não-nucleosídeos da mesma enzima (Inibidores da Transcriptase Reversa Não-Nucleosídeos – ITRNN) foram desenvolvidos e, em 1996, novas drogas anti-retrovirais foram introduzidas, representadas pelos Inibidores de Protease (IP)³. A combinação dessas novas classes de drogas (usualmente 2 ITRN + 1 IP ou 1 ITRN + 1 ITRNN + 1 IP) passou a ser chamada Terapia Anti-retroviral Altamente Ativa (do inglês Highly Active Antiretroviral Therapy – HAART).

Apesar da alta prevalência de OM em crianças infectadas pelo HIV, dados relacionados a mudanças na prevalência dessa doença na população pediátrica após o advento da HAART permanecem escassos.

Assim, nosso objetivo principal foi avaliar as mudanças associadas ao uso da HAART na prevalência de otite média crônica em determinada população de crianças brasileiras infectadas pelo HIV.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Retrospectivamente revisamos os prontuários de 471 crianças com diagnóstico prévio de infecção pelo HIV com idade entre 0 e 12 anos e 11 meses que foram atendidas

no Ambulatório de HIV/AIDS da divisão de Clínica Otorrinolaringológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), entre janeiro de 1990 e dezembro de 2004.

Foram excluídas da amostra 12 crianças que não estavam recebendo medicação anti-retroviral. As 459 pacientes incluídas no estudo vinham recebendo terapia com pelo menos uma droga anti-retroviral por no mínimo 5 meses: 236 faziam uso de esquemas sem Inibidores de Protease, constituindo o grupo ART (do inglês, Anti-retroviral Therapy – ART) e 223 em uso de HAART. O período médio de tratamento entre pacientes em uso de ART foi de 14 ± 4 meses, e entre pacientes em uso de HAART foi de 9 ± 2 meses. Dados demográficos (idade, sexo, procedência e via de infecção do HIV), bem como os esquemas antiretrovirais utilizados pelas 459 crianças são apresentados na Tabela 1. Os dados da classificação imunológica das crianças também foram recolhidos dos prontuários, baseados no 1994 Center for Disease Control ‘Revised Classification System for Human Immunodeficiency Infection in Children Less than 13 Years of age’¹⁰, e são sumarizados na Tabela 2.

Na primeira consulta ambulatorial, foi realizado

Tabela 1. Dados demográficos e esquemas anti-retrovirais utilizados pelas 459 crianças infectadas.

Sexo	
Masculino	258 (56,2%)
Feminino	201 (43,8%)
Idade	
Média \pm DP (anos)	6,6 \pm 2,5
0 a 5 anos e 11 meses	176 (38,3%)
6 a 12 anos e 11 meses	283 (61,7%)
Forma de Transmissão do HIV	
Vertical	387 (84,3%)
Transfusão Sangüínea	18 (3,9%)
Desconhecida	54 (11,7%)
Procedência	
Instituições de suporte / hospitalais	362 (79,0%)
Ambulatorial	97 (21,0%)
Anti-retrovirais	
2 ITRN + IP	133 (29,0%)
ITRN + ITRNN + IP	90 (19,6%)
AZT + DDI	45 (9,8%)
AZT + 3TC	82 (17,9%)
AZT apenas	90 (19,6%)
DDI apenas	19 (4,2%)

ITRN = Inibidores da Transcriptase Reversa Nucleosídeos: Zidovudine (AZT), Didanosine (DDI), Lamivudine (3TC); IP = Inibidores da Protease: Indinavir, Ritonavir, Saquinavir, Nelfinavir; ITRNN = Inibidores da Transcriptase Reversa Não-Nucleosídeos: Nevirapine, Efavirenz.

Tabela 2. Distribuição das 459 crianças estudadas nas categorias de classificação imune, de acordo com a faixa etária e o uso ou não de HAART.

Categoria	Faixa etária			
	0 a 5 anos e 11 meses (n = 176)		6 a 12 anos e 11 meses (n = 283)	
Imunitária	HAART (n = 70)	ART (n = 106)	HAART (n = 153)	ART (n = 130)
A1	12 (17,1%)	5 (4,7%)	54 (35,3%)	22 (16,9%)
A2	32 (45,7%)	21 (19,8%)	28 (18,3%)	13 (10,0%)
A3	1 (1,4%)	-	-	-
B1	1 (1,4%)	-	36 (23,5%)	24 (18,5%)
B2	19 (27,1%)	42 (39,6%)	24 (15,7%)	37 (28,5%)
B3	1 (1,4%)	3 (2,8%)	-	1 (0,8%)
C1	-	-	1 (0,7%)	-
C2	3 (4,3%)	26 (24,5%)	7 (4,5%)	26 (20,0%)
C3	1 (1,4%)	9 (8,5%)	3 (2,0%)	7 (5,4%)

exame físico otorrinolaringológico completo, sempre pelo mesmo especialista (IDM). A Tabela 3 apresenta os diagnósticos otorrinolaringológicos observados nas 459 crianças estudadas. As otites médias foram as doenças otorrinolaringológicas mais comuns (presentes em 33,1% das crianças), e menos de um quarto (22,5%) das crianças não apresentavam nenhum diagnóstico otorrinolaringo-

Tabela 3. Diagnósticos otorrinolaringológicos nas 459 crianças brasileiras infectadas pelo HIV.

Diagnóstico Otorrinolaringológico	n (%)
Otite Média	152 (33,1%)
Crônica	65 (14,2%)
Aguda	48 (10,5%)
Secretora	39 (8,5%)
Colesteatoma	1 (0,2%)
Otomastoidite	1 (0,2%)
Lesão Oral †	144 (31,6%)
Linfadenopatia Cervical	70 (15,3%)
Sinusite	66 (14,4%)
Crônica	36 (7,8%)
Aguda	30 (6,5%)
Hipertrofia Adenoideana	44 (9,6%)
Rinite	43 (9,4%)
Tonsilite	37 (8,1%)
Abscesso Peritonsilar	3 (0,7%)
Laringite (aguda)	3 (0,7%)
Sarcoma de Kaposi	1 (0,2%)
Nenhum	103 (22,5%)

† Inclui Aumento Parotídeo

lógico.

Para classificação e diagnóstico das otites médias como aguda (OMA), crônica (OMC) e secretora (OMS), seguimos os seguintes critérios:

1. OMA: diagnóstico baseado em dados clínicos (febre e otalgia ou irritabilidade de início súbito há menos de uma semana) e de achados obtidos à otoscopia pneumática: hiperemia ou opacidade de membrana timpânica intacta, acompanhada de abaulamento ou perda de mobilidade da mesma^{6,11};

2. OMC: o diagnóstico foi definido baseado na presença de inflamação crônica do ouvido médio e da mucosa da mastóide com membrana timpânica não-intacta e/ou otorrêia purulenta na presença de canal auditivo externo normal por um período maior que seis semanas^{6,12-14};

3. OMS: o diagnóstico foi definido baseado na evidência de efusão sero-purulenta no ouvido médio com membrana timpânica intacta e sem infecção ativa^{6,15}, presença de gap aéreo-ósseo à audiometria e curva timpanométrica do tipo B.

No mesmo dia da primeira consulta, uma amostra de sangue era coletada para determinação da contagem sérica de linfócitos T CD4+.

Análise estatística

A análise das 459 crianças foi estratificada de acordo com a idade, sendo divididas em dois grupos: de 0 a 5 anos e 11 meses, e de 6 a 12 anos e 11 meses. Calculamos e comparamos em cada faixa etária a prevalência das otites médias, bem como as contagens de linfócitos T CD4+ entre os pacientes que utilizavam ART e os que utilizavam HAART. Utilizamos o teste do qui-quadrado de Pearson e o teste exato de Fisher para variáveis categóricas, e o teste não-paramétrico U de Mann-Whitney para variáveis contínuas. Valores de P menores que 0,05 foram considerados estatisticamente significantes. Os dados foram analisados com o software Statistical Package for Social Sciences (SPSS® for Windows 10.0, SPSS Inc., Chicago, IL).

O estudo foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital.

RESULTADOS

Entre as 459 crianças, 152 (33,1%) apresentavam algum tipo de otite média. A forma crônica foi a mais prevalente em ambas as faixas etárias, presente em 65 (14,2%) crianças. As prevalências de otite média crônica encontradas e suas distribuições conforme a idade e o uso de HAART são apresentadas na Tabela 4.

Na faixa etária de 6 a 12 anos e 11 meses, as diferenças de prevalências dos diversos tipos de otites não foram estatisticamente significantes entre as crianças que usavam ART ou HAART. Já no grupo de crianças com idade entre 0 e 5 anos e 11 meses, a prevalência de otite média crônica foi significativamente menor ($p = 0,02$). O risco relativo

Tabela 4. Prevalências de otite média crônica nas crianças estudadas, de acordo com a idade e uso ou não de HAART.

	Faixa etária					
	0 a 5 anos e 11 meses			6 a 12 anos e 11 meses		
	HAART (n=70)	ART (n=106)	P	HAART (n=153)	ART (n=130)	P
Otite Média Crônica	5 (7,1%)	22 (20,8%)	0,02	20 (13,1%)	18 (13,8%)	0,86

HAART = Highly Active Antiretroviral Therapy; ART = Antiretroviral Therapy

de apresentar otite média crônica em crianças abaixo de 5 anos e 11 meses em uso de HAART foi de 0,4 (IC95%: 0,2 – 0,9) vezes o risco das que faziam uso de ART.

Apenas uma (0,2%) criança de 7 anos de idade que não estava em uso de HAART apresentou otite média aguda complicada com otomastoidite. Sua contagem de linfócitos CD4+ era de 397 x 10⁹cel/L, e o tratamento com antibióticos endovenosos foi eficaz na cura da doença.

As contagens médias séricas de linfócitos T CD4+ em cada faixa etária estão apresentadas nas Tabelas 5 e 6. Nas crianças com idade entre 0 e 5 anos e 11 meses, pacientes com OMC apresentavam contagem sérica de linfócitos T CD4+ em média 150,5 ± 38 x 10⁹ cel/L abaixo daqueles sem OMC (p < 0,001).

Tabela 5. Contagem sérica de linfócitos T CD4+ de acordo com a presença de otite média crônica nas crianças com idade entre 0 a 5 anos e 11 meses.

	0 a 5 anos e 11 meses (n = 176)	
	Contagem de CD4+ (x10 ⁹ cel/L)	p
Otite Média Crônica		
Sim (n = 27)	658,2 ± 189,5	<0,001
Não (n = 149)	808,7 ± 179,9	

Tabela 6. Contagem sérica de linfócitos T CD4+ de acordo com a presença de otite média crônica nas crianças com idade entre 6 a 12 anos e 11 meses.

	6 a 12 anos e 11 meses (n = 283)	
	Contagem de CD4+ (x10 ⁹ cel/L)	p
Otite Média Crônica		
Sim (n = 38)	492,5 ± 163,6	0,7
Não (n = 245)	505,4 ± 188,4	

Nas crianças de 6 a 12 anos e 11 meses, não houve diferença estatisticamente significativa para a contagem de linfócitos comparando-se as crianças com ou sem OMC.

De uma maneira geral, as crianças com idade entre

6 a 12 anos e 11 meses que apresentavam algum tipo de otite, tinham contagem de CD4+ 75,5 38 x 10⁹cel/L acima da contagem das outras crianças (p = 0,002).

Crianças em uso de HAART tiveram contagem média superior à contagem daquelas que estavam em uso de ART, independente da faixa etária, e as diferenças foram estatisticamente significantes (p < 0,001) – Tabela 7.

Tabela 7. Contagem sérica de linfócitos T CD4+ de acordo com a faixa etária e o uso de HAART.

	Faixa Etária			
	0 a 5 anos e 11 meses (n = 176)		6 a 12 anos e 11 meses (n = 283)	
	CD4+ (x10 ⁹ cel/L)	p	CD4+ (x10 ⁹ cel/L)	p
HAART (n = 223)	872,7 ± 158,1	<0,001	539,1 ± 166,8	<0,001
ART (n = 236)	728,1 ± 186,0		461,9 ± 197,1	

HAART = Highly Active Antiretroviral Therapy; ART = Antiretroviral Therapy

DISCUSSÃO

Doença otológica é particularmente comum entre crianças infectadas pelo HIV e é uma das principais causas de encaminhamento ao otorrinolaringologista¹⁶. Afora isso, a criança infectada pelo HIV apresenta quadros de otite média com maior frequência e com maior gravidade que a criança imunocompetente⁸. Em nossa casuística, a otite média foi a doença otorrinolaringológica mais prevalente. Por outro lado, os relatos na literatura de infecção otológica em crianças infectadas pelo HIV sob o uso de HAART são raros.

É importante registrar que todos os pacientes incluídos no presente estudo estavam recebendo medicação anti-retroviral, ainda que em regimes terapêuticos heterogêneos. Desde 1991, o Governo Brasileiro iniciou a distribuição gratuita de Zidovudina para pacientes infectados e, desde 1996, através da Lei 9313/96, 100% dos pacientes infectados têm garantido gratuitamente o acesso à terapia anti-retroviral, incluindo aos inibidores da protease.

A prevalência de otite média crônica ou aguda em crianças HIV-positivo na literatura é variável. Chen et al. encontraram prevalência de 44% de otite média recorrente em sua casuística¹⁶. Mais recentemente, na América do Sul, Bernaldez et al. encontraram incidência de 13.2% de otite média crônica supurativa em crianças HIV-infectadas¹⁴. Já Chandrasekhar et al. relatam a presença de otorrêia em 5% de seus pacientes HIV-infectados¹⁷. Chaloryoo et al. encontraram prevalência geral de otite média de 18,4% em um grupo de 250 crianças tailandesas infectadas¹⁸. Singh et al. observaram prevalência de 24% em um grupo de 107 crianças em Londres¹⁹. Hadfield et al., observando 66 crian-

ças em um período de 8 anos, observaram prevalência de 26% de otite média aguda e 7,5% de otite média crônica²⁰. Esses dados são semelhantes aos de nosso estudo, em que encontramos prevalência de 10.5% para OMA, 14.2% para OMC e 8.5% para OMS.

Quanto à influência da terapia anti-retroviral na prevalência de otites médias em pacientes HIV-positivos, Zuccotti et al. não encontraram diferença estatisticamente significativa no número de episódios de OMA entre crianças utilizando ou não terapia anti-retroviral²¹.

Em nosso estudo, ao contrário, o uso de HAART em crianças HIV-positivas esteve associado a uma menor prevalência de OMC e maior prevalência de OMA, entre as crianças na faixa etária de 0 a 5 anos e 11 meses. Em relação à OMS não houve diferença de prevalências em qualquer faixa etária, independentemente do uso ou não de HAART.

A relação entre estágio clínico da infecção pelo HIV, contagem de linfócitos CD4+ e otite média foi estudada por alguns autores. Chen et al. em sua casuística descrevem maior risco de desenvolvimento de otite média, conforme as crianças progrediam para estágios clínicos e imunológicos mais avançados da doença¹⁶. Por sua vez, Makokha et al., no Quênia, demonstraram que a presença de otite média aguda em crianças infectadas pelo HIV estava associada à diminuição da contagem de linfócitos T CD4+²². Barnett et al. já haviam notado que crianças com baixa contagem de linfócitos CD4+ apresentavam risco aumentado de apresentar quadros recorrentes de otite média⁹. Esses dados são conflitantes com aqueles por nós encontrados, já que em nossa casuística, crianças em uso de HAART, com maior contagem de linfócitos T CD4+ apresentaram maior prevalência de OMA.

Além disso, a patogênese da OMC é multifatorial: fatores ambientais e fatores determinados geneticamente, assim como características anatômicas e funcionais da trompa de Eustáquio estão envolvidos¹³. As imunoglobulinas G (IgG) e A (IgA) são muito importantes na defesa contra infecções mucosas como a OMC. Parece haver evidências de um papel regulador produzido pelos linfócitos T CD4+ e as interleucinas 2 e 4 (IL-2 e IL-4) na conversão de estágios agudos para crônicos de OM, especialmente nos casos de OMS^{23,24}.

Por outro lado, a imunidade local da mucosa tem um papel importante na microecologia da flora nasofaríngea e a criança infectada pelo HIV parece ter severa disfunção imune local¹¹.

Em nosso estudo, o uso de HAART permitiu melhor imunidade celular devido ao aumento significativo na contagem de linfócitos CD4+ em ambas as faixas etárias, fato também observado por outros autores^{4,5,25,26}. Este pode ter sido um dos motivos que levaram as crianças em uso de HAART na faixa etária abaixo de seis anos a apresentarem menor incidência de OMC.

Outro ponto importante a ser salientado em nosso estudo é o fato de termos encontrado apenas uma criança com complicações secundárias à otite média (otomastoidite). A literatura afirma que a otite média tende a ser mais severa na população imunossuprimida, com maior índice de complicações, principalmente bacteremia^{6,9,11,16}. É possível que essa redução observada na incidência seja secundária à melhora imunológica proporcionada pelo uso da HAART.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por ser um estudo transversal, baseado em uma única avaliação dos pacientes, a principal limitação do nosso estudo é estabelecer apenas associação entre os dados e não necessariamente causalidade. Outra possível limitação é que não controlamos dados relativos aos níveis de HIV-1 RNA (carga viral), que não estavam disponíveis para todos os pacientes.

Assim, baseados nos dados apresentados, concluímos que o uso de HAART em crianças brasileiras menores de 6 anos de idade infectadas pelo HIV esteve associado à menor prevalência de otite média crônica, provavelmente como consequência do aumento promovido na contagem de linfócitos T CD4+.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. UNAIDS – Global HIV/AIDS 2004 report. Available at: <http://www.unaids.org/EN/other/functionality/search.asp>. Accessed May 9, 2005.
2. Secretaria de Vigilância em saúde, Ministério da Saúde – Brasil. Programa nacional de DST e AIDS (Brasil). Casos de AIDS (números e percentual) em indivíduos com 13 anos de idade ou menos, segundo categoria de exposição hierarquizada por sexo e ano de diagnóstico, 1980-2004. Boletim Epidemiológico AIDS e DST. 1(1):32, 2004. Available at: <http://www.aids.gov.br/final/dados/BOLETIM2.pdf>. Accessed March 3, 2005.
3. Hoare S. HIV infection in children – impact upon ENT doctors. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2003;67(S1):S85-S90.
4. Gortmaker SL, Hughes M, Cervia J, et al. Effects of Combination Therapy Including Protease Inhibitors on Mortality Among Children and Adolescents Infected with HIV-1. *N Eng J Med* 2001;345(21):1522-8.
5. Miziara ID, Valentini M, Romano FR, Miniti A. Changing patterns of buccal manifestations in AIDS. *Rev Laryngol Otol Rhinol* 2002;123(4):231-4.
6. Shapiro NL, Novelli V. Otitis media in children with vertically-acquired HIV infection: the Great Ormond Street Hospital experience. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1998;45:69-75.
7. Williams MA. Head and neck findings in pediatric acquired immune deficiency syndrome. *Laryngoscope* 1987;97(6):713-6.
8. Rinaldo A, Brandwein MS, Devaney KO, Ferlito A. AIDS-related otological lesions. *Acta Otolaryngol* 2003;123:672-4.
9. Barnett ED, Klein JO, Pelton SI, Lunginbuhl IM. Otitis media in children born to human immunodeficiency virus infected mothers. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:360-4.
10. Caldwell MB, Oxtoby MJ, Simonds RJ, Lindegren ML, Rogers MF. 1994 Revised Classification System for Human Immunodeficiency Virus Infection in Children Less Than 13 Years of Age. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1994;43(RR-12):1-10.
11. Marchisio P, Principi N, Sorella S, Sala E, Tornaghi R. Etiology of acute

-
- otitis media in Human Immunodeficiency Virus infected children. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15(1):58-61.
12. Roland PS. Chronic suppurative otitis media: a clinical overview. *Ear Nose Throat J* 2002;81(8 Suppl.1):8-10.
 13. Verhoeff M, van der Veen EL, Rovers MM, Sanders EAM, Schilder AGM. Chronic suppurative otitis media: A review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2005 (in press).
 14. Bernaldez PC, Morales G, Hernandez CM. Chronic suppurative otitis media in HIV-infected children: P140. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;133(2 Suppl. 1):243-4.
 15. Bluestone CD. Epidemiology and pathogenesis of chronic suppurative otitis media: implications for prevention and treatment. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1998;42(3):207-23.
 16. Chen AY, Ohlms LA, Stewart MG, Kline MW. Otolaryngologic disease progression in children with human immunodeficiency virus infection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996;122(12):1360-3.
 17. Chandrasekhar SS, Connelly PE, Brambhatt SS, Shah CS, Kloser PC, Baredes S. Otologic and audiologic evaluation of human immunodeficiency virus-infected patients. *Am J Otolaryngol* 2000;21:1-9.
 18. Chaloryoo S, Chotpitayasunondh T, Chiangmai PN. AIDS in ENT in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1998;44:103-7.
 19. Singh A, Georgalas C, Patel N, Papesch M. ENT presentations in children with HIV infection. *Clin Otolaryngol* 2003;28:240-3.
 20. Hadfield PJ, Birchall MA, Novelli V, Bailey CM. The ENT manifestations of HIV infection in children. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1996;21(1):30-6.
 21. Zuccotti GV, D'Auria E, Torcoletti M, Lodi F, Bernardo L, Riva E. Clinical and Pro-host Effects of Cefaclor in Prophylaxis of Recurrent Otitis Media in HIV-Infected Children. *J Int Med Res* 2001;29:349-54.
 22. Makokha EP, Ogolla M, Orago AS, et al. CD4 T lymphocyte subsets and disease manifestation in children with and without HIV born to HIV-infected mothers. *East Afr Med J* 2003;80(2):95-100.
 23. Smirnova MG, Birchall JP, Pearson JP. Evidence of T-helper cell 2 cytokine regulation of chronic otitis media with effusion. *Acta Otolaryngol* 2005;125(10):1043-50.
 24. Skotnicka B, Stasiak-Barmuta A, Hassmann-Poznanska E, Kasprzycka E. Lymphocyte subpopulations in middle ear effusions: flow cytometry analysis. *Otol Neurotol* 2005;26(4):567-71.
 25. Granados JMS, Amador JTR, Miguel SF, Tomé MIG, Conejo PR, Vivas PF et al. Impact of highly active antiretroviral therapy on the morbidity and mortality in Spanish human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:863-7.
 26. Kline MW. Human Immunodeficiency Virus Protease Inhibitors. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:1085-8.