

## Antimicrobianoterapia na Otite Média Aguda em Pacientes Pediátricos

### Antimicrobial Therapy in Pediatric Patients with Acute Otitis Media

Ademir Moura Júnior, Alba Cristina S. Oliveira, Caroline L. Fidalgo, Cristina B. Silva, Douglas N. Santana, Israel C. Reis, Monaliza S. Cunha, Renata N. Cordeiro, Thiago Fellipe Aitken, Cristiana M. Nascimento-Carvalho  
*Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia; Salvador, BA, Brasil*

A otite média aguda (OMA) é uma inflamação do ouvido médio que apresenta um início rápido de sinais e sintomas, tais como otalgia, febre, irritabilidade, anorexia e ou vômito. Conforme estudos de timpanocentese, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* não-típavel e *Moraxella catarrhalis* são os agentes etiológicos mais frequentemente associados a esta condição clínica. Apesar da resolução espontânea da maioria dos casos de OMA em crianças, a antibioticoterapia é uma opção terapêutica útil, pois previne complicações, acelera a recuperação dos pacientes e soluciona os casos de OMA em crianças que não têm regressão espontânea.

**Palavras-chave:** otite média aguda, tratamento, antibióticos, crianças.

---

*Acute otitis media (AOM) is the inflammation of the middle ear; abrupt onset of signs and symptoms such as ear pain, fever, irritability, anorexia, vomiting can occur. According to results from studies of middle ear effusion obtained by aspirates, Streptococcus pneumoniae, nontypable Haemophilus influenzae and Moraxella catarrhalis are frequent etiologic agents. Despite the occurrence of spontaneous resolution in the majority of the children with AOM, the use of antimicrobials is useful to prevent complications, to speed up the resolution and to treat the cases which would not have spontaneous cure.*

**Key words:** acute otitis media, treatment, antibiotics, children.

A otite média é uma inflamação do ouvido médio que apresenta um início rápido dos sinais e sintomas, tais como dor de ouvido, febre, irritabilidade, anorexia e/ou vômito, sendo diagnosticada em mais de 5 milhões de americanos por ano nos Estados Unidos. Estima-se que, no momento em que alcançarem dois anos de idade, todas as crianças atualmente existentes nos Estados Unidos terão tido um total de 9,3 milhões de episódios de otite média aguda (OMA), e que, aproximadamente, 17% das crianças têm três ou mais episódios de OMA durante um período de 6 meses.

Frequentes episódios de OMA resultam em mudanças no cuidado da criança e programações no trabalho e geram ansiedade e preocupação aos pais. O custo anual do tratamento médico e cirúrgico da OMA nos Estados Unidos é estimado entre US\$3 bilhões e US\$4 bilhões<sup>(4)</sup>.

Nos Estados Unidos, Reino Unido e Austrália, é prática estabelecida iniciar o tratamento com antibiótico prontamente ao diagnóstico de OMA; porém, isto não é norma na Europa continental, particularmente nos Países Baixos e Escandinávia<sup>(11)</sup>. A frequência de otite média é um dos motivos que leva os médicos a procurar estratégias clínicas mais custo-efetivas para controlar essa condição, sendo isto o motivo mais comum de prescrição de antibióticos em crianças. O diagnóstico é usualmente seguido por tratamento com antibióticos apesar “da falta de uma evidência substancial na questão dos benefícios da antibioticoterapia para esta condição”<sup>(7)</sup>.

---

Recebido em 12/01/2007

Aceito em 08/07/2007

Endereço para correspondência: Dr. Profa. Cristiana Nascimento-Carvalho, Rua Prof. Aristides Novis, N° 105/1201B. CEP: 40210-630. Salvador, Bahia, Brasil. Tel/FAX: 55 71 32357869. E-mail: nascimentocarvalho@hotmail.com.

**Gazeta Médica da Bahia** 2006;76(Suplemento 3):S28-S31.  
© 2006 Gazeta Médica da Bahia. Todos os direitos reservados.

Estudos em que foram realizadas timpanocenteses têm revelado *Streptococcus pneumoniae* em 20%-35% dos casos, *Haemophilus influenzae* não-tipável em 20%-30%, *Moraxella catarrhalis* em 20%, nenhuma bactéria em 20% a 30%, e vírus com ou sem bactéria em 17%-44%<sup>(7)</sup>. Segundo Ahuja & Thompson<sup>(1)</sup>, foi efetuada uma meta-análise de estudos randomizados-controlados que mostrou que 80% dos casos de OMA em crianças se resolvem em 7 a 14 dias; porém, o uso de antibioticoterapia empírica aumenta esse valor para 95%. Entretanto, a erradicação microbiana se deve tanto à ação da antibioticoterapia quanto às defesas imunológicas do hospedeiro, como demonstrado em um estudo de Howie VM et al., em que 16% dos casos de OMA causadas por *S. pneumoniae* e 48% causadas por *H. influenzae* são espontaneamente resolvidos pelo hospedeiro em 2 a 7 dias da detecção, quando o paciente é tratado com placebo<sup>(8)</sup>.

Segundo Pirozzo & Del Mar<sup>(11)</sup>, a OMA é uma doença autolimitada, que remite espontaneamente, sendo sua resolução normal e rápida demais para se precisar de qualquer tratamento. Segundo Dagan & Leibovitz<sup>(5)</sup>, a terapia antibiótica é requerida em 20%-30% dos casos de OMA, embora a maioria dos pacientes sejam assim tratados, pois uma pequena porcentagem de microorganismos mais virulentos não pode ser distinguida facilmente dos casos em que a resolução espontânea seja a evolução natural da doença.

Aqueles que são a favor do tratamento com antibióticos atribuem o rápido declínio da incidência de mastoidite e outras complicações de otite entre 1940 e 1950 a partir da introdução e da difusão do uso da antibioticoterapia. Em 1954, Rudberg comparou a frequência de mastoidite clínica em cinco grupos diferentes de intervenção que envolveu 1.365 pacientes com OMA não complicada em Göteborg, na Suécia. A frequência de mastoidite clínica foi de 17,3% (44 de 254) nos pacientes que não foram tratados, 1,5% (4 de 267) nos pacientes que recebem sulfonamida e 0% nos pacientes que receberam penicilina oral (333), penicilina intramuscular (275) ou uma combinação de penicilina oral e sulfonamida (236)<sup>(4)</sup>. Infelizmente, não

foi possível, até o momento, identificar os critérios clínicos que distinguem os pacientes que requerem a terapia antimicrobiana para erradicar o patógeno daqueles que não necessitam deste tipo de tratamento. É também reconhecido o fato do tratamento desnecessário da OMA com antibióticos promover a emergência de cepas bacterianas multiresistentes<sup>(4)</sup>.

Amoxicilina, sulfametoxazol-trimetoprim e eritromicina-sulfisoxazol são os antimicrobianos mais frequentemente usados inicialmente para o tratamento da OMA. Não obstante, a eficácia dos antibióticos para esta circunstância permanece controversa. Experimentações clínicas placebo-controladas, randomizadas, de tratamento com antibiótico são relativamente pequenas, tipicamente envolvem menos de 400 pacientes, e têm problemas no planejamento. Muitas destas experimentações clínicas têm comparado dois ou mais diferentes antibióticos mais do que antibiótico com placebo. Outros antibióticos que podem ser utilizados para o tratamento das crianças com OMA incluem amoxicilina-clavulanato, cefaclor, cefprozil, axetil-cefuroxima, proxetil cefpodoxima, loracarbef, ceftibuten, cefdinir, ceftriaxona, claritromicina e azitromicina<sup>(3)</sup>.

A amoxicilina é o antibiótico oral mais comumente utilizado no tratamento das crianças com OMA pois é altamente efetiva na dose padrão de 40-50 mg/kg/dia, contra *H. influenzae* não produtor de  $\beta$ -lactamase e contra *S. pneumoniae* susceptível à penicilina ou com resistência intermediária. Entretanto, essas concentrações podem não ser altas o suficiente para erradicar o *S. pneumoniae* altamente resistente à penicilina e, conseqüentemente, altas doses de amoxicilina (70-90 mg/kg/dia) são recomendadas nesta situação, tendo uma taxa de erradicação de 94%. No entanto, mesmo com este aumento da dose, a amoxicilina não é efetiva contra *H. influenzae* produtor de  $\beta$ -lactamase<sup>(9)</sup>. O uso de altas doses de amoxicilina é recomendado para crianças com risco de infecção por *S. pneumoniae* resistente, definidas como crianças que freqüentam creche, ou que foram expostas recentemente à antibioticoterapia (<3 meses) ou menores de 2 anos, em regiões em que a frequência de *S. pneumoniae* com resistência plena às penicilinas

seja alta, como ocorre nos Estados Unidos<sup>(3)</sup>. A terapia antimicrobiana de primeira linha não deve se preocupar em ter atuação sobre *H. influenzae* e *M. catarrhalis* produtores de  $\beta$ -lactamase, já que estes agentes são causas menos comuns de OMA e infecções com estes patógenos frequentemente se resolvem sem tratamento<sup>(3)</sup>.

Dagan & Leibovitz, em 2002<sup>(5)</sup>, demonstraram que, em pacientes com OMA tratados com penicilinas, a erradicação bacteriológica em 3-5 dias pode ser prevista se a concentração livre da droga no local de ação estiver acima da concentração inibitória mínima por um intervalo de tempo que excede 40% do intervalo entre as doses da droga. Entretanto, isto só é observado se os agentes não forem produtores de  $\beta$ -lactamase, pois se esta penicilinase for produzida, a chance de erradicação será igual à do placebo, já que a produção de  $\beta$ -lactamase torna o *H. influenzae* totalmente resistente à amoxicilina. A concentração extracelular da droga no fluido do ouvido médio é a responsável pela erradicação bacteriana, já que os patógenos causadores de OMA são principalmente organismos extracelulares. É justamente neste compartimento que os  $\beta$ -lactâmicos se concentram.

Em pacientes alérgicos à penicilina, as cefalosporinas de segunda geração (cefprozil, cefuroxime axetil e cefpodoxime proxetil) ou macrolídeos (azitromicina e claritromicina) são opções alternativas<sup>(3)</sup>. A escolha entre estes agentes deve considerar o tipo de alergia apresentada: no caso de alergia do tipo imediata, deve-se evitar o uso de beta-lactâmicos, preferindo-se assim os macrolídeos<sup>(2)</sup>. O azalídeo azitromicina e o macrolídeo claritromicina foram desenvolvidos para melhorar a estabilidade, absorção e tolerabilidade da eritromicina, o protótipo dos antibióticos macrolídeos. Além da melhora na farmacocinética e segurança, esses novos macrolídeos oferecem acentuada atividade contra vários microorganismos envolvidos na etiologia das infecções do trato respiratório superior e inferior<sup>(10)</sup>.

Os agentes antimicrobianos de segunda linha são utilizados no tratamento da OMA que não respondem à amoxicilina. A falha no tratamento é definida como uma carência na resposta dos sinais e sintomas de

melhora da infecção aguda (por exemplo, dor de ouvido, febre), assim como falta de sinais de melhora na membrana timpânica (eritema, otorrêia, abaulamento) após 3 dias da antibioticoterapia. É importante distinguir estes achados de sintomas inespecíficos como tosse e obstrução dos seios nasais, já que estes sinais tardios podem indicar mais uma infecção viral do que uma falha no tratamento. Adicionalmente, fluidos podem persistir no ouvido, mesmo após o sucesso do tratamento; entretanto, o abaulamento e o eritema desaparecem com a resolução clínica da infecção. Nos casos de falha terapêutica com o uso dos antibióticos de primeira linha, os agentes recomendados são amoxicilina-clavulato, cefuroxime axetil ou ceftriaxona<sup>(3)</sup>.

Foi demonstrado que um esquema com duas doses (45 mg de amoxicilina + 6,4mg de clavulato/kg/dia divididos em duas doses, durante 10 dias) é clinicamente tão efetivo quanto em três doses diárias, sendo associado a um decréscimo no número de efeitos adversos (principalmente diarreia e distúrbios abdominais) e aumento da adesão do paciente ao tratamento. Recentemente, um estudo multicêntrico avaliou a eficácia bacteriológica deste esquema em duas doses e constatou uma taxa de erradicação total dos patógenos da OMA de 83% (87% para *H. influenzae* e 90% para *S. pneumoniae*). Neste estudo, as taxas de sucesso bacteriológico foram consistentemente altas tanto para *H. influenzae* quanto para *S. pneumoniae*, a despeito dos valores de concentração mínima inibitória de amoxicilina-clavulato para estes patógenos. As taxas de eficácia clínica com este esquema, mensuradas no final do tratamento e no 22º e 28º dia de evolução, são paralelas à eficácia bacteriológica<sup>(9)</sup>. Concluindo, a combinação amoxicilina-clavulato aparenta ser um agente efetivo de segunda linha para o tratamento da OMA, devido à sua boa eficácia clínica e bacteriológica contra *S. pneumoniae* e *H. influenzae* na era do aumento da resistência destes patógenos a antibióticos<sup>(9)</sup>.

Analisando diversos estudos, é possível observar que há uma clara separação das cefalosporinas orais baseada na atividade destes antibióticos contra *S. pneumoniae*. Cefprozil, axetil-cefuroxime, e proxetil-

cefepodoxima têm boa atividade contra *S. pneumoniae*. Já cefaclor, cefixima, loracarbef e ceftibuteno são menos ativos *in vitro* contra *S. pneumoniae*, particularmente contra os *S. pneumoniae* com resistência intermediária ou intensa às penicilinas<sup>(3,5)</sup>.

Mesmo com controvérsias e discordâncias entre diversos autores, percebe-se que a antibioticoterapia é uma forma de prevenir complicações como mastoidite decorrentes da OMA, ainda que a OMA possa ter uma resolução espontânea na maioria dos casos. Base para esta discordância é o uso indiscriminado ou inadequado de antibióticos, contribuindo para aparecimento de cepas bacterianas multiresistentes. Importante frisar que o aumento no uso de antibióticos de amplo espectro, como as cefalosporinas e diminuição no uso de antibióticos de pequeno espectro, como as penicilinas, contribui para o aumento na resistência bacteriana aos antibióticos e no aumento dos gastos na saúde<sup>(6)</sup>.

### Nota

Este artigo é um produto da monografia apresentada no curso de graduação em Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, como requisito parcial para obtenção de aprovação na disciplina Pediatria Preventiva e Social, no semestre 2002.2, sob a orientação da Profa. Cristiana Nascimento de Carvalho.

### Referências Bibliográficas

1. Ahuja GS, Thompson J. What role for antibiotics in otitis media and sinusitis? *Postgrad Med* 104: 93-99, 103-104, 1998.
2. American Academy of Pediatrics. Pickering LK, ed. 2003 RED BOOK: Report of the Committee on Infectious Diseases. 26<sup>th</sup> ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 927p., 2003.
3. Aronovitz GH. Antimicrobial Therapy of Acute Otitis Media: Review of Treatment Recommendations. *Clin Ther* 22: 29-39, 2000.
4. Berman S. Otitis Media in Children. *N Engl J Med* 332:1560-1565, 1995.
5. Dagan R, Leibovitz E. Bacterial eradication in the treatment of otitis media. *Lancet Infect Dis* 2: 593-604, 2002.
6. Garcia-Rey C, Aguilar L, Baquero F, Casal J, Dal-Re R. Importance of local variations in antibiotic consumption and geographical differences of erythromycin and penicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *J Clin Microbiol* 40: 159-164, 2002.
7. Hendley JO. Clinical practice. Otitis media. *N Engl J Med* 347: 1169-1174, 2002.
8. Howie VM, Ploussard JH. The "in-vitro sensitivity test": Bacteriology of middle ear exudate during antimicrobial therapy in otitis media. *Pediatrics* 44: 940-944, 1969.
9. Leibovitz E, Dagan R. Antibiotic Treatment for Acute Otitis Media. *Int J Antimicrob Agents* 15: 169-177, 2000.
10. McCracken GH Jr. Microbiologic activity of the newer macrolide antibiotics. *Pediatr Infect Dis J* 16: 432-437, 1997.
11. Pirozzo S, Del Mar C. Acute otitis media. *West J Med* 175: 402-407, 2001.