

Antibióticos Para a Otite Média Aguda na Era da Resistência Bacteriana

Ron Dagan

O único objetivo do uso de antibiótico é erradicar o agente causal no sítio da infecção. Não se justifica sua indicação como imunomodulador, tarefa estranha que tem sido mencionada por alguns autores. Para eliminar a infecção, é preciso que a sua molécula tenha atividade *in vitro* sobre o microorganismo, o que se constata essencialmente pela concentração inibitória mínima (CIM). É necessário também que este antibiótico alcance concentrações eficazes no sítio do processo mórbido. Mais ainda, é indispensável que ele permaneça neste local por algum tempo para realmente eliminar os microorganismos responsáveis.

Importância da Curva de Nível Sangüíneo

A CIM de cada microorganismo deve ser estudada em relação à curva de nível sangüíneo dos agentes anti-infecciosos. Cada administração da substância se acompanha de uma absorção sistêmica, formação de uma curva de nível sangüíneo e, em seguida, do desaparecimento do anti-infeccioso do sangue até a próxima administração.

Ainda que o mecanismo de ação íntimo dos antibióticos varie bastante, há duas grandes categorias. No primeiro grupo, a ação depende do tempo em que o nível sangüíneo do antibiótico fica acima da CIM. Se a duração for maior do que 40% ou 50% do tempo, haverá eficácia no extermínio do agente. Isto ocorre com penicilinas, cefalosporinas, clindamicina, cotrimoxazol e outros, que são rotulados como tempo-dependentes. Outro grupo de antibióticos depende não só do tempo, como do pico de concentração sangüínea. Fazem parte deste conjunto as quinolonas, os macrolídeos e os aminoglicosídeos. Pode-se avaliar sua ação pelo tamanho da área sob a curva acima do nível da CIM. São também denominados concentração-dependentes.

Historicamente se observa-se que um grande número de bactérias vem ampliando a taxa de cepas resistentes graças a um aumento da CIM. Esta resistência aumenta pouco no início, mas se torna mais veloz à medida que passam os anos. Em Israel, a resistência vem se ampliando rapidamente. Há cerca de doze anos havia 2% de pneumococos resistentes à eritromicina e há pouco tempo o número subiu para 24%. No Brasil, o projeto do Sistema Regional de Vacinas (SIREVA), da Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), constatou que a dinâmica da resistência é a mesma, ou seja, começa aos poucos e depois evolui para uma fase de crescimento acelerado. Quando a CIM se eleva, os antibióticos do primeiro

grupo sofrem uma redução no tempo em que o nível encontrado no sangue é maior do que a CIM. Nos antibióticos do segundo grupo, a área sob a curva também vai se reduzindo e atinge um ponto em que o fármaco se torna eficaz.

Como Comprovar a Ação do Antibiótico

As bases teóricas citadas acima precisam sempre de comprovação científica e, portanto, usa-se um modelo de estudo que se denomina dupla cultura ou dupla timpanocentese e que permite a comprovação daqueles fundamentos na vida real.

O processo consiste na seqüência que se segue:

- após a inclusão de um paciente com o diagnóstico de otite média aguda (OMA), realiza-se uma timpanocentese para uma primeira coleta de material destinado a exames bacteriológicos completos;
- inicia-se a antibioticoterapia conforme a programação da pesquisa;
- repete-se a timpanocentese três a cinco dias depois do início, para encaminhar o material a novos exames, que fornecem dados sobre a persistência ou a eliminação do agente causal;
- mantém-se o mesmo tratamento ou se modifica, conforme os resultados, pelo tempo estipulado no estudo.

Em trabalhos mais antigos com grupo controle com placebo, já se constatou que o processo de dupla timpanocentese (sem uso de antibióticos) resulta numa erradicação do agente em expressivo percentual dos casos. Há persistência bacteriológica em 52% das crianças atingidas pelo *Haemophilus influenzae* e em 84% quando a etiologia se deve ao *Streptococcus pneumoniae*.

Tem-se afirmado que os macrolídeos exercem ação anti-infecciosa por meio de um mecanismo muito engenhoso. Assim que o antibiótico entra na corrente sanguínea, ele penetra no interior dos leucócitos. Pela atração quimiotática, os leucócitos se acumulam na região inflamada no processo infeccioso, onde se rompem e liberam o antibiótico, justamente no foco da infecção.

Sendo liberadas dos leucócitos rotos, as moléculas do antibiótico tendem a penetrar novamente em outras células. De fato, os macrolídeos são muito usados em doenças causadas por agentes que se localizam no espaço intracelular, por isso são empregados em infecções por *Chlamydia*.

Nas infecções de orelha média, os microorganismos estão no espaço extracelular. É de se esperar um melhor resultado dos antibióticos que atuam em ambos os lados da membrana, como ocorre com a amoxicilina e outros antibióticos beta-lactâmicos.

Alguns estudos comprovam na prática que este mecanismo do tipo cavalo de Tróia realmente não funciona nas otites.

Em um trabalho, a azitromicina foi usada na posologia de 10mg/kg ao dia por três dias; no outro, na dose de 7mg/kg ao dia durante cinco dias. Somando-se ambas as casuísticas, houve 37 pacientes (um estudo de 12 pacientes e outro com 25) com pneumococos sensíveis a baixas concentrações de azitromicina (CIM de 0,25µg/mL) que tiveram ótima resposta clínica com taxas muito baixas de persistência da infecção. Mas entre outros 11 pacientes (6 + 5) com pneumococos cuja CIM atingia 2µg/mL, a resposta clínica foi muito próxima daquela obtida com placebo.

Considerando-se apenas as otites médias agudas (OMA) devidas ao *H. influenzae*,

constatou-se resultado muito semelhante ao placebo em elevado número de cepas, tanto aquelas com valores baixos de CIM (0,5µg/mL a 1µg/mL) como de valores altos (2µg/mL a 4µg/mL).

Mesmo tendo bom sabor e sendo sua administração fácil e cômoda, a azitromicina não pode ser considerada um bom antibiótico para as otites médias agudas bacterianas da infância.

Relação Pk/Pd

A amoxicilina tem sido indicada como recurso útil no tratamento das otites médias agudas porque alcança ótimas concentrações nos tecidos da orelha média e permanece por tempo adequado em nível acima da CIM. É a justificativa farmacocinética (abreviada como Pk). Mas não se pode deixar de considerar a atividade antibacteriana deste fármaco sobre os agentes responsáveis pela infecção aguda. Em outras palavras, deve-se avaliar o aspecto farmacodinâmico (abreviatura de Pd). Tendo por base alguns estudos que relacionam a ação farmacodinâmica (expressa pela CIM) com as propriedades farmacocinéticas (a curva de nível sanguíneo), pode-se dizer que a dose convencional de 45mg/kg/dia permite nível acima de CIM quando esta tem nível de corte em torno de 2µg/mL. Ou seja, estudos de Pk/Pd demonstram que a posologia usual garante atividade anti-infecciosa por um tempo suficiente para erradicar microrganismos com CIM que não exceda 2µg/mL. Nestas pesquisas, foram usadas a amoxicilina ou a associação amoxicilina/ clavulanato para resgatar a atividade da amoxicilina perante cepas produtoras de betalactamase, mas este dado não interfere no estudo da relação Pk/Pd. A persistência bacteriológica se verificou em 5/80 (ou 6%) das otites por pneumococos e 9/39(23,1%) das causadas pelo *H. influenzae*.

O aumento nas doses diárias de amoxicilina modifica as curvas de concentração sanguínea, elevando o nível de corte. O antibiótico fica por mais tempo num teor mais elevado, ampliando sua eficácia contra os agentes que tenham CIM de 4µg/mL. Com a elevação posológica da amoxicilina pode-se contar com um antibiótico eficaz, de baixo custo, perfil de segurança bem conhecido e bem aceito. Mas a taxa de insucesso bacteriológico sobe, à medida que a CIM se eleva. Enquanto a negatificação bacteriológica foi total para bactérias cuja CIM era inferior ou igual a 1µg/mL, a taxa de persistência atingiu 14% nas infecções com cepas cuja CIM era de 4µg/mL.

A responsabilidade médica na indicação e no uso dos antibióticos é muito séria, já que sabemos que os microorganismos estão se tornando mais resistentes. É indispensável uma boa seleção do uso de antibióticos para evitar que seu valor real se perca. Não há boas possibilidades de que surjam novos agentes anti-infecciosos nos próximos dez anos.

A escolha do antibiótico para tratar um paciente pediátrico com OMA não pode se fundamentar na simpatia do médico por um produto, seja ela motivada pelo sabor melhor ou pela maior comodidade de administração, seja porque os fabricantes do medicamento criaram *slogans* atraentes. É preciso que o fármaco seja comprovadamente eficaz contra a doença que se quer eliminar.

A evidência para as formulações em doses altas

Temos que entender que, muitas vezes, a OMA é uma infecção autolimitada e que a proporção de persistência do pneumococo e do *H. influenzae*, após dois a sete

dias de placebo, é de 84% e de 62%, respectivamente. Por este motivo, qualquer antibiótico que erradique 50% do *H. influenzae*, em cinco dias, será excelente.

Tomando como exemplo as OMA's por *H. influenzae* (Hi) tratadas com amoxicilina, em uma dose de 45-50 mg/kg, temos estudos (Howie et al. Clin Pediatr 1972;11:205) que analisaram a importância da produção de beta-lactamases. Para o Hi não produtor de beta-lactamase – (Hi BL -), a persistência foi de 21% a 30%, enquanto que, para as cepas produtoras, foi de 60% (similar à persistência com o placebo). Portanto, este mecanismo de resistência não parece ser influenciado pela amoxicilina, pelo menos, nesta dose. Mas, o que acontece frente à nova dose recomendada de 80mg/kg? Observamos, para o Hi BL (-), uma persistência de 16% e, para o Hi produtor de beta-lactamase Hi BL (+), de 38%.

Há aproximadamente sete anos, acreditávamos que uma dose de ceftriaxona era suficiente para o tratamento das OMA's, inclusive no caso do pneumococo resistente à penicilina. Mas, no estudo conduzido por nosso grupo (Leibovitz et al; 2000), onde comparamos uma dose *versus* três doses da medicação, foi demonstrado que, no caso do Hi e do pneumococo sensível à penicilina não existiu falha bacteriológica com a monodose. O mesmo não aconteceu com as cepas de pneumococo resistente à penicilina, onde a proporção de falha terapêutica foi de 53% e 5% ($p < 0,005$) com o esquema de uma e três doses, respectivamente. Esta foi a base científica para a recomendação atual, pela Academia Americana de Pediatria (Estados Unidos), do esquema de dose tripla da ceftriaxona para o tratamento da OMA.

Em relação à axetil-cefuroxima e ao cefaclor, ambas as drogas são eficazes frente ao pneumococo sensível à penicilina, já que a persistência das cepas é nula quando as comparamos com o placebo (0 vs. 84%).

Para as cepas de pneumococo com resistência intermediária, aumenta o percentual de falhas com o cefaclor. Para o Hi, o cefaclor também apresenta maior percentual de falhas terapêuticas (15% cefuroxima vs. 40% cefaclor vs. 100% placebo).

Em relação à amoxicilina, em uma dose de 80 mg/kg/dia, nosso grupo de Israel publicou em 2003, no Pediatrics Infectious Diseases Journal, um estudo em 50 pacientes com o número total de 65 patógenos respiratórios. No primeiro dia do estudo, 28% dos patógenos estavam representados pelo pneumococo resistente à penicilina, 9% pelo pneumococo, 38% pelo Hi BL (-), 20% Hi BL (+) e com percentuais muito baixos de *M. catarrhalis* e *P. aeruginosa*. Após o 4º-6º dia de tratamento com altas doses de amoxicilina observamos que a maioria dos pacientes havia evoluído favoravelmente. Mas em relação aos pacientes que não evoluíram bem, não houve alterações de percentuais. Não encontramos cepas de pneumococo sensíveis, mas 24% eram cepas de pneumococo resistentes, 46% estavam representados pelo Hi BL (+) e 24% pelo Hi BL (-) e 6% pela *M. catarrhalis* e *P. aeruginosa*. Isto nos mostra que os dois problemas em relação aos pacientes que não responderam são os que seguem. Se nos referirmos ao tratamento com amoxicilina em altas doses, necessitaremos de uma droga ativa frente às cepas de pneumococo resistente e de Hi BL (+), e isto implica em um ponto de corte PK/PD maior que 2µg/mL para o pneumococo e atividade estável das beta-lactamases para o Hi. A droga será a amoxicilina /ácido clavulânico, na dose de 90 mg/kg/dia, de amoxicilina, onde o ponto de corte PK/PD é de 4µg/mL.

Paralelamente, Bottenfield et al conduziram um estudo para avaliar a incidência de diarreia frente a esta nova formulação, em comparação com as doses habituais. Não foram observadas diferenças significativas (incidência de 5%-6% para ambos os grupos, no 2º-3º dia de tratamento).

Outro estudo que publicamos alguns anos atrás, onde avaliamos a eficácia da amoxicilina /ácido clavulânico, na dose de 90 mg/kg/dia, para a OMA, em 175 pacientes. A proporção de erradicação foi de 99% para o pneumococo e de 90% para o Hi; de 97% para o total de cepas de pneumococo e Hi que falharam com o tratamento com penicilina, e de 100% para a *M. catarrhalis* junto com a *P. aeruginosa*. Isto nos proporcionou uma erradicação global muito boa (96%). Em outro estudo realizado por nosso grupo, observamos um diminuição significativa do percentual de cepas resistentes, quando comparamos ambas as formulações (6% vs. 2% para o pneumococo e 23.1% vs. 6.3% para o Hi). Se resumirmos o conjunto de estudos clínicos duplo-cegos que avaliaram os esquemas habituais de tratamento (cefaclor, cefuroxima, amoxicilina ou amoxicilina/ácido clavulânico, 45-50 mg/kg/dia, azitromicina, cotrimoxazol, ceftriaxona em dose única ou tripla e amoxicilina/ácido clavulânico, 90mg/kg/dia), observaremos que todos funcionaram bem quando se tratava do pneumococo sensível à penicilina. Mas os esquemas que apresentaram menor falha bacteriológica no 4º- 6º dia de tratamento (quando se incluiu todo o espectro de microorganismos causadores) foram a ceftriaxona, em três doses, e a dose alta de amoxicilina/ácido clavulânico.

Leitura recomendada

1. McEllistrem MC, Adams JM, Patel K, Mendelsohn AB, Kaplan SL, Bradley JS, Schutze GE, Kim KS, Mason EO, Wald ER. Acute otitis media due to penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* before and after the introduction of the pneumococcal conjugate vaccine. Clin Infect Dis. 2005 Jun 15;40(12):1738-44.
2. Wald ER. To treat or not to treat. Pediatrics. 2005 Apr;115(4):1087-9.
3. Hoberman A, Paradise JL, Greenberg DP, Wald ER, Kearney DH, Colborn DK. Penicillin susceptibility of pneumococcal isolates causing acute otitis media in children: seasonal variation. Pediatr Infect Dis J. 2005 Feb;24(2):115-20.
4. Dagan R, Givon-Lavi N, Fraser D, Lipsitch M, Siber GR, Kohberger R. Serum serotype specific pneumococcal anticapsular immunoglobulin g concentrations after immunization with a 9-valent conjugate pneumococcal vaccine correlate with nasopharyngeal acquisition of pneumococcus. J Infect Dis. 2005 Aug 1;192(3):367-76.
5. Barkai G, Greenberg D, Givon-Lavi N, Dreifuss E, Vardy D, Dagan R. Community prescribing and resistant *Streptococcus pneumoniae*. Emerg Infect Dis. 2005 Jun;11(6):829-37.
6. Segal N, Leibovitz E, Dagan R, Leiberman A. Acute otitis media-diagnosis

- and treatment in the era of antibiotic resistant organisms: Updated clinical practice guidelines. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2005 Jun 12;
7. Hoberman A, Dagan R, Leibovitz E, Rosenblut A, Johnson CE, Huff A, Bandekar R, Wynne B. Large dosage amoxicillin/clavulanate, compared with azithromycin, for the treatment of bacterial acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2005 Jun;24(6):525-32.
 8. Libson S, Dagan R, Greenberg D, Porat N, Trepler R, Leiberman A, Leibovitz E. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* at the completion of successful antibiotic treatment of acute otitis media predisposes to early clinical recurrence. *J Infect Dis*. 2005 Jun 1;191(11):1869-75.
 9. Dagan R. The potential effect of widespread use of pneumococcal conjugate vaccines on the practice of pediatric otolaryngology: the case of acute otitis media. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004 Dec;12(6):488-94.