

# *A Otite Média Aguda Deve Ser Tratada com Antibióticos?*

Debate

*Ron Dagan, Ellen Wald e Anne Schilder*

## ***Ron Dagan***

Vamos tentar mostrar que as opiniões dos especialistas são às vezes controversas. Assim, achei que deveríamos trazer aqui três especialistas e mostrar que nem sempre concordam um com o outro. Reconhecemos um modelo holandês em que não se gosta de dar antibióticos para tratar a otite média aguda (OMA), representado pela Dra. Anne Schilder. A Dra. Ellen Wald, representando um modelo americano distinto, em que os antibióticos são usados para o tratamento da Otite Média. Não sou de nenhum desses dois países, sou de Israel, e como moderador, talvez a minha posição seja um pouco diferente porque usar antibióticos pode ser uma coisa boa. Pedi à Ellen Wald que desse uma palestra pró uso de antibióticos, que lutasse por eles, mesmo que um pouco artificialmente, e à Anne Schilder, que falasse contra o uso de antibióticos, para que também pudesse lutar por suas convicções. Cada uma terá 30 minutos para sua apresentação, mais dois minutos para responder à oponente e depois no final darei minha opinião, uma vez que não sou da Holanda nem dos Estados Unidos. Vamos começar com Ellen Wald que é a favor do uso de antibióticos e irá nos mostrar porque acha que os antibióticos são bons.

## ***Ellen Wald***

A otite média aguda (OMA) é uma das infecções mais comuns em crianças. Praticamente todas as crianças têm pelo menos um episódio até chegarem ao terceiro aniversário e 20% dessas crianças têm múltiplos episódios até esta idade. A OMA tem um custo anual de três a quatro bilhões de dólares, somente nos Estados Unidos. Por ser um problema tão comum para o clínico, muitas vezes se indica a prescrição da antibioticoterapia e, como consequência, a resistência aos antibióticos está aumentando entre os patógenos que causam a OMA.

Bebês e crianças que têm sinais e sintomas da OMA apresentam infecção bacteriana, em pelo menos 80% dos casos. Quando um otoscopista bastante experimentado faz o diagnóstico de OMA, em uma criança, esta deverá receber um agente antimicrobiano que seja eficiente contra as três bactérias que mais comumente causam esta patologia. Ainda que haja vários antibióticos aprovados para a OMA, a amoxicilina é a droga de escolha, porque funciona a maior parte do tempo, tem um bom espectro e pelo custo baixo.

Quando há falha clínica, ou em crianças que têm fatores de risco múltiplos para

abrigar microorganismos resistentes, podemos usar um antimicrobiano de espectro mais amplo, como a Amoxicilina associada ao Clavulanato de potássio ou Cefalosporinas de novas gerações. A evolução clínica de uma criança com OMA que recebe antibioticoterapia é o de uma resolução notável dos sinais clínicos nas primeiras 48 a 72 horas. As crianças que recebem antimicrobianos se recuperam mais rapidamente, com mais frequência do que aquelas que estão apenas sendo observadas.

O atual entusiasmo pelo tratamento baseado na observação é uma resposta em parte ao aumento da resistência contra os antibióticos e uma consequência de várias meta-análises sobre OMA que foram publicadas recentemente e que fizeram uma revisão cuidadosa de estudos prospectivos, randomizados e controlados que avaliaram a terapêutica antimicrobiana na OMA.

O resumo das meta-análises mostra que os antibióticos somente trazem um benefício modesto para crianças com OMA e que não há uma superioridade demonstrável dos antibióticos quando comparados com a amoxicilina.

Alguns pesquisadores advogam um retardo de 48 a 72 horas, na esperança de que algumas crianças espontaneamente tenham remissão e, portanto, se evite usar os antibióticos considerados como desnecessários. Além da preocupação com a resistência, nos preocupamos com o custo e os eventos adversos dos antibióticos. É necessário identificar o contexto em que o abuso de antibióticos ocorre. Dados do National Ambulatory Medical Survey, conduzido pelo National Center for Health Statistics, foram publicados por Nash et al (Prescrição de Antibióticos pelo Médico de Atenção Primária para Crianças com Infecções do Trato Respiratório Superior; Arch Dis Child Adol, 2002), analisaram amostra representativa de consultas de todas as regiões geográficas e de todas as especialidades médicas nos Estados Unidos. O estudo mostrou a proporção de consultas, pelo tipo de médico, entre os anos de 1995 a 1998. Essa é a consequência de mais de 100 mil consultas que foram feitas por crianças ao seu pediatra ou clínico geral. Observa-se que o diagnóstico de bronquite, infecções do trato respiratório superior e faringite, foi feito duas e meia vezes mais frequentemente do que o diagnóstico de OMA pelo clínico geral e uma vez e meia mais comumente do que a OMA pelo pediatra.

O mesmo estudo mostra a proporção de consultas, com diagnóstico selecionado, em que antibióticos foram prescritos, por tipo de médico. Há uma grande proporção de antimicrobianos que são prescritos para o diagnóstico de bronquite (73%) e infecções do trato respiratório superior (47%) pelo clínico geral e pediatra.

Não houve evidências de que a terapêutica antimicrobiana nas infecções do trato respiratório superior ou na bronquite apresentava qualquer benefício em crianças ou adultos.

Com relação à faringite, a história é um pouco mais complicada. Sabemos que os antibióticos são adequados para a faringite estreptocócica em crianças. O pico de incidência da faringite por estreptococo na estação é de cerca de 30%. A prevalência de crianças com faringite, anualmente, está entre 15-20%. Portanto, esses números de 56% ou 50% da prescrição de antibióticos para faringite em crianças representam um uso excessivo dos antimicrobianos.

O problema com relação à OMA não é a necessidade de se tratar uma infecção bacteriana da orelha média, mas é a dificuldade em se diferenciar a OMA da otite média com efusão (OME), que ocorre sem a infecção bacteriana. A OME é muito mais comum que a OMA. A OME pode preceder ou seguir, ou ocorrer de forma totalmente independente da OMA. A OME é um estado inflamatório não bacteriano, com resolução espontânea. Quando existe a presença de efusão na orelha média, podem ocorrer problemas auditivos e pode-se confundir o diagnóstico.

Muitos médicos têm dificuldade em diferenciar estas duas formas de otite, a aguda e aquela com efusão, e isso leva ao tratamento excessivo, com uso de antibióticos, da otite média com efusão. E ainda que os antibióticos sejam benéficos na otite média aguda, não se observa nenhum impacto quando há efusão.

Reconhece-se com frequência o diagnóstico de OMA. Segundo o estudo “Avaliando a exatidão diagnóstica e as habilidades relacionadas à timpanocentese no tratamento da OMA”, realizado recentemente para avaliar a exatidão da otoscopia realizada por pediatras e otorrinolaringologistas no diagnóstico da OMA e da OME, foram avaliados 514 pediatras e 188 otorrinolaringologistas que observaram 9 diferentes videotapes de otoscopias como parte de um programa de educação médica continuada.

O diagnóstico correto pelos pediatras foi de 50% e pelos otorrinolaringologistas foi de 73%. Tanto um quanto o outro reconhecem a membrana timpânica anormal, mas há um diagnóstico excessivo da forma aguda em crianças que têm a forma com efusão ou apenas uma membrana timpânica retraída. Esses resultados refletem de forma precisa a prática geral. Muitas das crianças incluídas não tinham OMA, 75% tinham sinais de efusão e 25% tinham critérios menos rigorosos. Podemos então concluir, de forma segura, que muitas crianças não tinham OMA. Qual o grau de precisão das evidências de que os antimicrobianos exercem apenas um efeito marginal nas crianças com OMA? Para a elaboração de estudos clínicos do impacto dos antibióticos, ou a diferença entre dois agentes, é preciso ter uma definição bastante rigorosa da OMA e da influência do uso do antibiótico sobre o curso desta doença. Entretanto, temos definições muito pobres da OMA, o que permite, em determinados trabalhos, a inclusão das crianças que têm a forma com efusão. Nestes estudos, as crianças que recebem placebo não respondem de forma muito diferente daquelas que recebem antibióticos.

Ainda que esta definição seja controversa, muitos autores concordam que há dois componentes essenciais: o primeiro é a evidência da efusão da orelha média e o segundo são as alterações bem definidas da membrana timpânica (MT), indicando inflamação aguda. A informação mais importante relacionada à infecção é o abaulamento da MT, indicando inflamação aguda. Porém, a plenitude auricular sem abaulamento, acompanhado de descoloração significativa da MT, também são achados clínicos importantes. A efusão da orelha média, associada a sinais constitucionais como anorexia, irritabilidade, febre ou vômitos, não é suficiente para fazer o diagnóstico da OMA.

Três meta-análises foram relatadas mostrando o efeito marginal do uso de antibióticos em crianças com OMA. Rosenfeld e seus colegas revisaram de forma sistemática estudos prospectivos, randomizados e a definição que eles usaram foi

a seguinte: otite média aguda inclui abaulamento ou opacificação da MT, com ou sem eritema, acompanhada por febre, otalgia, irritabilidade, otorrêia, letargia, anorexia, vômito ou diarréia. Uma definição importante está relacionada com a presença de abaulamento da membrana timpânica. Mas se a opacificação ocorrer sem o abaulamento, a definição de OMA é fraca.

No seu livro sobre Otite Média, Rosenfeld comenta que alguns dos estudos incluídos na meta-análise excluíram crianças com <2 anos de idade, com Otite Média Recorrente (OMR) e com sinais clínicos graves. Provavelmente as crianças incluídas nesses estudos não representam uma amostra aleatória de OMA da própria população, mas são uma seleção de crianças com achados menos graves e cuja inclusão no estudo não trazia problemas éticos.

Na revisão da Cochrane, três critérios foram usados: randomização, acompanhamento adequado e estudo duplo cego. Entretanto, nenhuma atenção foi dada à definição de OMA para inclusão nesta meta-análise.

A meta-análise mais recente foi realizada pelo Southern California Evidence Based Practice Center for Agency for Health Care Quality and Research (AHCQR) e sua definição de OMA apresentava três componentes: a) presença de efusão na orelha média, b) início rápido; c) e pelo menos um sinal de inflamação (febre, irritabilidade, anorexia, vômitos ou diarréia). Nenhum desses critérios se relaciona com a MT, e na ausência de abaulamento, portanto, esta definição representa um diagnóstico fraco de OMA. Mostrou-se que nenhum dos 80 estudos analisados nesta meta-análise usou todos os três componentes da definição e 35% não usou nenhum. Mais uma vez, podemos dizer que muitas dessas crianças tinham a forma com efusão ao invés da forma aguda e não é de surpreender que esse estudo não mostrou diferença entre os tratados com antibióticos e com placebo.

Apesar de todos os aspectos inadequados, a maioria dos estudos mostram benefícios da antibioticoterapia. Podemos imaginar que os benefícios seriam mais amplos, se os casos incluídos nesses estudos fossem selecionados um pouco mais cuidadosamente. Concluindo, a evidência não é suficiente para concluir que o papel dos antibióticos é mínimo no caso dos pacientes com OMA. Crianças com um episódio bem definido de OMA devem ser tratadas com antibióticos. Os antibióticos resultam numa cura mais precoce e mais freqüente do que apenas a observação. Mas a evidência sustenta a necessidade de melhorarmos a exatidão diagnóstica. É preciso melhorar a habilidade diagnóstica das atuais gerações e das gerações futuras para que o diagnóstico preciso seja feito numa situação prática.

### **Ron Dagan**

Obrigada, Ellen. Portanto, o que você nos disse é que há muitas evidências de que os antibióticos funcionam nas crianças com otite e que não funcionam naquelas que não têm otite. Também comentou que, muitos pesquisadores colocam crianças sem otite, em estudos com antibióticos. Foi isso que você nos disse. Agora vamos ver se Anne Schilder pode nos convencer de que Ellen Wald está errada.

### **Anne Schilder**

Espero que sim. Nos países baixos (Holanda, Dinamarca e Noruega), os médicos não são contra os antibióticos para o tratamento da OMA. Na verdade, acredita-se

que na maioria dos casos de OMA não é necessário tratar as crianças com antibióticos.

Gostaria de contar porque na Holanda se pratica o uso restrito de antibióticos em casos de OMA, como fazemos e quais as conseqüências desta política.

Esta prática restritiva com relação aos antibióticos é baseada em um estudo publicado em 1981, no *Lancet*, por Louk van Buchem, que realmente modificou a prática na Holanda. Foram incluídas 171 crianças com sinais e sintomas de OMA, com idades variando de 2-12 anos. O diagnóstico foi realizado tanto pelo médico da família, quanto por um otorrinolaringologista. Acredito, portanto, que apesar das críticas a este estudo, o diagnóstico foi feito de forma correta.

Essas crianças com OMA foram randomizadas em quatro grupos. O primeiro grupo não foi tratado, o segundo grupo foi submetido apenas à miringotomia, o terceiro grupo usou apenas Amoxicilina e o quarto grupo miringotomia mais Amoxicilina. Essas crianças foram acompanhadas com 24 horas e em sete dias. Os resultados obtidos foram bastante interessantes, como por exemplo com relação à dor. Nas primeiras 24 horas, cerca de 70% das crianças dos grupos, 1, 2 e 3 não tinham dor e o grupo submetido a miringotomia mais antibióticos, tinha uma ligeira diferença, porém, não significativa. No dia 7, também não houve diferença significativa, entre os grupos, no que diz respeito à dor.

Quanto à febre, resultados semelhantes foram obtidos. Pode haver alguma diferença, mas a variação não é significativa para esses quatro grupos de tratamento. Então, com base nesses resultados, na Holanda, adota-se uma política em que crianças com OMA são observadas por 48 horas, antes da tomada de decisão sobre o uso de antibióticos. Van Buchem publicou um estudo em 1985 com quase 5.000 crianças com OMA, com idade >2 anos, vistas num período de 17 meses, por vários médicos da sua região de atuação. Todas essas crianças foram observadas inicialmente sem a prescrição de antibióticos. É importante enfatizar que, a não administração de antibióticos no caso de OMA, não significa não tratar. As crianças devem ser medicadas com analgésicos adequados. Neste estudo também foram usadas gotas nasais, que não são mais usadas atualmente. Mais de 90% dessas crianças se recuperaram no período de 3-4 dias.

Esse estudo de van Buchem foi extremamente criticado por várias razões. Estas críticas foram publicadas em diferentes lugares e por diferentes autores. Mas estudos recentes, inclusive o mencionado pela Ellen hoje, chegaram a resultados semelhantes. Então nesses 20 anos, pouca coisa mudou.

Estes estudos recentes mostram que a história natural da OMA apresenta um curso natural extremamente favorável e 80% das crianças estão livres de sintomas no décimo quarto dia após início dos sintomas da OMA. O curso natural é muito bom. Estas meta-análises mostram que o efeito dos antibióticos na OMA é limitado porque o curso natural é extremamente favorável. As meta-análises também mostram que, algumas crianças medicadas com antibióticos, se dão melhor do que sem antibióticos, mas é preciso tratar um grande número de crianças para se encontrar melhora, em apenas uma delas.

Como funciona a conduta holandesa e como foi implementada? A diretriz publicada pelo Colégio Holandês de Médicos de Família (também disponível em seu

website) recomenda que em crianças >2 anos, o tratamento deve ser sintomático. Apenas crianças de alto risco, como crianças com Síndrome de Down ou com malformações craniofaciais, ou crianças com episódios recorrentes de OMA devem ser medicadas com antibióticos. As crianças que têm um curso irregular da OMA, otorrêia ou febre irregular durante mais de três dias ou otorrêia há mais de 14 dias, devem ser medicadas com antibióticos.

Em crianças entre 6 meses e 2 anos, o acompanhamento deve ser mais cuidadoso, porque são crianças imunologicamente imaturas. Inicialmente podem ser tratadas com descongestionantes nasais e analgésicos, portanto, tratamento sintomático, mas é muito importante mostrar aos pais que essas crianças devem ser reavaliadas depois de 24 horas. Somente as crianças de grupos de alto risco ou crianças que não melhoram depois de 24 horas ou com otorrêia persistente devem ser medicadas com antibióticos. E para crianças com <6 meses de idade, administra-se amoxicilina por uma semana.

Temos panfletos e cartilhas que informam os pais sobre as diretrizes, disponíveis nas farmácias e nos consultórios. Assim, os pais sabem o que se espera deles e quando devem levar seu filho de volta ao consultório. Como resultado dessas diretrizes, na Holanda, apenas um em três pacientes com OMA é medicado com antibióticos, ao passo que a incidência é muito maior em outros países (porcentagem de pacientes tratados com antibióticos para OMA: EUA - 98%, Austrália - 98%, Grã-Bretanha - 97%, Israel - 91%, Bélgica - 95%, Holanda - 31%. Froom et al., BMJ, 1990).

Os médicos têm medo de complicações da OMA, como a mastoidite aguda, e, portanto, tendem a dar antibióticos. As taxas internacionais de mastoidite aguda, em países com diferentes níveis de prescrição de antibióticos, foram avaliadas há alguns anos. O que queríamos saber era: a incidência de mastoidite aguda é maior em nosso país do que em outros lugares?

O estudo foi realizado por van Zuijlen et al. (PIDJ 2001) mostrou que a incidência de mastoidite aguda é um pouco maior em nosso país (antibióticos dados em 30% dos casos de OMA) e na Noruega e na Dinamarca também, comparado com outros países em que se dá antibióticos com maior frequência, mas a diferença é de aproximadamente apenas dois casos por 100 mil pessoas por ano. Portanto, a diferença que existe, não é muito grande.

Nos anos 80 foi adotada na Holanda esta política ou conduta de observação cuidadosa e foi observada a incidência de mastoidite nestes últimos 20 anos. Houve um ligeiro aumento nos últimos 20 anos, mas a diferença entre os anos 80 e o ano 2000 é de apenas 1 caso por 100 mil pessoas por ano.

E quais são as vantagens de não se administrar antibióticos a todas as crianças com Otite Média Aguda? Considerando um índice de incidência de OMA de 12 mil por 100 mil crianças por ano, se a prescrição de antibióticos for reduzida em 65%, deixaremos de fazer quase 8.000 prescrições de antibióticos.

Se considerarmos que entre 20-25% das crianças que recebem antibióticos têm efeitos colaterais, podemos calcular que poderíamos impedir que 1.600 crianças tivessem efeitos colaterais causados pelos antibióticos.

O número necessário de crianças com OMA a ser tratado, com o objetivo de se

evitar um episódio de mastoidite aguda, é muito elevado. Estima-se que a incidência de mastoidite aguda nessas crianças com OMA é de 0,4 por mil, de acordo com o estudo de van Buchem. Para se evitar um caso de mastoidite teríamos que tratar 2.500 crianças. Mas sabemos que não podemos prevenir todos os casos de mastoidite tratando todos os episódios de OMA com antibióticos. Se apenas 50% pudessem ser evitados, o número de tratamentos necessários para essa prevenção seria de 5 mil crianças.

Concluindo, acredita-se que essa política expectante segura e cuidadosa é possível de ser aplicada, não só na Holanda, como também em outros países. Deixe-me enfatizar, que isso não significa que não se cuide dessas crianças. Elas devem receber analgésicos e os médicos devem instruir os pais com cuidado para que monitorem os seus filhos e voltem para o consultório no momento em que perceberem uma piora nas condições da criança.

### **Ron Dagan**

Agora, então, vocês ouviram duas opiniões diferentes, levadas de certa forma a seus extremos. Vamos às réplicas, primeiro Ellen e depois Anne.

### **Ellen Wald**

A Dra. Schilder apresentou dados sobre a abordagem holandesa para o tratamento de OMA. Muito de seus dados são baseados nos estudos de Van Buchem e seus colaboradores. Antes de discutir esses resultados, vale a pena calcular a diferença, esperada em termos de resultados quando as crianças são tratadas com antibióticos eficazes comparados com placebo.

A bacteriologia da OMA é a seguinte: *Streptococcus pneumoniae*, 35%, *Haemophilus influenzae*, 25% e *Moraxella catarrhalis*, 15%. A bactéria mais agressiva é o *S. pneumoniae*. Quando este microorganismo é a causa da OMA, espera-se cura bacteriológica espontânea em 15% das vezes. Por outro lado, quando *H. influenzae* e *M. catarrhalis* são causas de OMA, espera-se cura espontânea de 50% e 75%, respectivamente. Infelizmente, não há como diferenciar os casos de OMA por *S. pneumoniae* dos causados pelo *H. influenzae* ou pela *M. catarrhalis*.

Teoricamente, em cada 100 casos de OMA diagnosticados com critérios otoscópicos restritivos espera-se o seguinte: quando as bactérias são isoladas, 30 (30%) pacientes terão cura espontânea, sem terapêutica antimicrobiana específica. Façamos as contas: em 35% das crianças com *S. pneumoniae*, 15% terão uma eliminação espontânea, ou seja, 5 pacientes se curarão espontaneamente. Em 25% das crianças com *H. influenzae*, 50% terão cura espontânea, ou seja, 13 pacientes. Finalmente, em 15% das crianças com *M. catarrhalis*, 75% terão cura espontânea, levando a outros 12 pacientes espontaneamente curados.

Entretanto, em 42% das crianças não haverá cura espontânea. Por outro lado, ao redor de 50% das OMA tem patógenos que necessitariam de antibiótico.

Esta estimativa é explicada pelo estudo de Kaleida em que, algumas crianças com >2 anos, definidas por critérios específicos, como tendo otite média grave, não responderam à terapia durante o tempo ao receberam placebo.

Como essas diferenças poderiam passar despercebidas em um estudo? Da seguinte forma:

Os critérios de inclusão não são rígidos e as crianças estudadas apresentam otite média com efusão e não OMA.

As crianças não são randomizadas da população de crianças com OMA, mas sim são escolhidas porque têm maior chance de responder a medidas conservadoras. O desfecho relativo à dor é avaliado de forma inapropriada, e finalmente, usa-se antibiótico em dose baixa para que o efeito benéfico seja diluído.

No estudo de Van Buchem estudou-se crianças mais velhas. A idade pico foi de 4-5 anos. As crianças eram excluídas se havia episódios anteriores de otite média com efusão ou se haviam sido tratadas recentemente. Independente da idade, as crianças foram tratadas com amoxicilina na dose de 250mg três vezes ao dia. Esta é a dose de 36mg/kg/dia para uma criança de cinco anos e 18 mg/kg/dia para uma criança de 12 anos. Os critérios de seleção baseados em evidência otoscópicas de OMA foram insipientes. Apenas 60% do grupo estudado tinha de fato abaulamento no exame. A dor era avaliada com 24h e em sete dias. O verdadeiro efeito benéfico do antibiótico sobre a dor é visto com 48-72 horas.

Little et al., do Reino Unido, também realizaram estudos em que os antibióticos eram comparados com conduta expectante. O estudo mais recente em 2001 foi “Pragmatic randomized controlled trial of prescribing strategies for childhood acute otitis media”. Mais uma vez, as crianças estudadas eram mais velhas: 60% das crianças tinha >3 anos. Os critérios otoscópicos de inclusão não foram restritivos. As crianças que eram julgadas como muito afetadas não foram incluídas. Um grupo de pais de 36 crianças do total de 150 pacientes (ou 24% do grupo) recebeu prescrições de antibióticos mais tardiamente - exatamente o que nós teríamos previsto. Podemos apenas imaginar que essas diferenças seriam ainda maiores se crianças mais jovens e mais doentes fossem envolvidas.

Em resumo, apesar do corpo de dados sobre a experiência da conduta expectante, podemos questionar a força destas evidências. O fato dos dados não serem mais contundentes pode ser explicado pela característica de muitas crianças que tinham mais uma OME do que OMA. Se usarmos critérios precisos para o diagnóstico desta patologia, uma em cada quatro crianças pode-se beneficiar do antibiótico. Este valor pode ser ainda menor em crianças com <2 anos e em crianças com outros fatores de risco para resultados piores, como infecções recentes. A estratégia que deve ser adotada é incentivar programas educacionais que podem melhorar as habilidades otoscópicas dos clínicos e garantir um diagnóstico mais preciso.

### **Ron Dagan**

Obrigado, Ellen. Aparentemente Anne ainda está cheia de vida - portanto, agora é sua vez de tentar “liquidá-la”.

### **Anne Schilder**

Concordo que é muito importante diagnosticar a otite média corretamente. Também é importante a realização de estudos com crianças cujo diagnóstico de OMA foi estabelecido por critérios rígidos. Entretanto, estas não são as circunstâncias que temos na nossa prática diária, como médicos ou como clínicos gerais. Não temos acesso fácil ao microscópio e, em muitos países, a otoscopia pneumática não é praticada e certamente não podemos fazer miringotomia e cultura e ter certeza de que o diagnóstico está correto e portanto, poderemos iniciar

a antibioticoterapia. Em geral, vemos crianças com diagnósticos mais ou menos certos de OMA. Os estudos incluídos na meta-análise mostram que, de maneira geral, essas crianças têm uma boa evolução sem antibiótico, 80% pelo menos ficam curadas dentro de dois ou três dias. Portanto, é possível observar com cuidado essas crianças. Mas o mais importante é ter certeza de que o médico também terá condições de observar a criança.

A outra questão que você mencionou, sobre muitos estudos que excluíram as crianças com <2 anos de idade. Acho que é correto pois essas são crianças diferentes do ponto de vista imunológico das crianças mais velhas e estas são as crianças que precisam ser observadas com mais cuidado. Caso não se tenha certeza de uma observação ainda mais cuidadosa, é melhor administrar um antibiótico, embora estudos tenham demonstrado que os benefícios dos antibióticos, mesmo nessa faixa etária, são limitados.

Finalmente, ao ler o relatório da Agency for Health Care Quality and Research (AHCQR), uma das coisas mais notáveis é que não houve antimicrobiano que se mostrou melhor do que a amoxicilina. O relatório também mostrou que não importava o tipo de medicamento administrado para a OMA, a duração da administração, a frequência da administração, uma ou três vezes ao dia, um dia ou três dias para a azitromicina, ou um curso de 10 dias de um outro fármaco. Todos levaram a um mesmo resultado, ou seja, 90% de cura em três dias. Isso induz a uma pensamento: se os antibióticos de fato ajudam significativamente as crianças com OMA.

### ***Ron Dagan***

Ouvimos aqui a visão de duas diferentes especialistas que não compartilham da mesma opinião. Estou muito contente que elas tenham sobrevivido, pois são minhas amigas, e agora tenho meus comentários a fazer. Alguns são mais favoráveis para um lado ou para o outro, mas gostaria de levantar vários pontos que detectei graças à minha experiência com casos de otite e pesquisas para dar um certo equilíbrio, mas que também vão causar novos questionamentos.

Vamos começar com o primeiro ponto, o estudo de **Damoiseaux et al. (BMJ, 320:350-54, 2000)**, que justifica o não uso de antibióticos em grupos de crianças muito pequenas, com <2 anos. Parece ser um bom estudo porque é randomizado, duplo cego e envolve muitos médicos. Envolveu 240 crianças, todas com <2 anos, com diagnóstico de OMA e desfechos clínicos bastante claros. Os principais desfechos foram a persistência de sintomas no dia 4, persistência de febre e/ou dor ou choro, uso de analgésicos, otoscopia no dia 4 e 11 e timpanometria na semana 6.

Um ponto difícil deste estudo é que havia 53 médicos, não pediatras mas clínicos gerais para 240 crianças, o que resulta na média de cerca de cinco crianças por médico no estudo, o que fica difícil de ser acompanhado uma vez que há randomização. Outro ponto difícil é que o diagnóstico de OMA não estava muito claramente definido. Todas as crianças que tinham recebido antibióticos nas últimas quatro semanas foram excluídas e estas em geral são crianças de alto risco. Também excluíram as crianças com comprometimento da imunidade, anomalias craniofacial e Síndrome de Down. Dessas 425 crianças que vieram com

diagnóstico de OMA, apenas 362 podiam ser incluídas no estudo e apenas 240 foram randomizadas. A primeira pergunta é: por que metade das crianças que eram identificadas com otites não foram incluídas no estudo? 15% foram excluídas por causa dos critérios de exclusão e mais 29% atendiam aos critérios de inclusão, mas mesmo assim foram excluídas, somando 44% das crianças. Das crianças excluídas por critérios de exclusão, 31 tinham recebido antibióticos nas últimas 4 semanas por otite, e talvez os autores não quiseram estudá-las porque as julgaram de muito alto risco, além do fato de terem uma doença subjacente. Das randomizadas, os médicos consideraram que para 27 sujeitos não seria adequado não tratá-las com antibiótico, portanto eles receberam antibiótico imediatamente. Então, tínhamos 58 crianças de alto risco.

Esse estudo incluiu 240 crianças de baixo risco e 58 crianças de alto risco não foram estudadas. Tudo bem, só que isto não é dito nas conclusões. Então, a despeito do baixíssimo risco, há uma série de diferenças entre os grupos. 22% das crianças com sintomas persistentes estavam no grupo placebo. Houve 9% - apesar de não significativo - de crianças com falha clínica no dia 11. Apresentavam um dia a mais de duração da febre e um dia a mais de duração da dor. Podemos perguntar, mas que diferença faz um dia - oito ou nove dias de dor? Mas temos que considerar este ponto, pois os pais na realidade têm uma perspectiva muito diferente porque deram 78% mais analgésicos a essas crianças que sofreram mais.

Como médicos olhamos a resistência aos antibióticos e os resultados. Enquanto isto os pais se preocupam com o sofrimento de seus filhos e tiveram que dar praticamente o dobro de analgésicos a essas crianças.

Apesar da conclusão de que nós, ao lermos um artigo, geralmente nos lembramos da última linha do resumo - este resumo diz que basicamente 7-8 crianças com 6-24 meses de idade com OMA precisam ser tratadas com amoxicilina para que uma criança tenha uma melhora sistemática no dia 4.

Diz-se também que não é suficientemente importante o fato de prescrevermos antibióticos para todas as crianças com OMA. Portanto, a conduta expectante na primeira consulta é justificada para essas crianças. Na verdade, este estudo não observou a conduta expectante. E agora, os residentes e jovens médicos atendem uma criança com abaulamento, hiperemia, com 11 meses de idade, febre, e eles não querem dar antibióticos por causa do estudo de Damoiseaux, e certamente essas crianças não foram incluídas no estudo. Lembrem-se disto, o estudo é excelente, mas também temos que nos lembrar das limitações e do fato de que o autor nunca mencionou a limitação na discussão.

O segundo ponto é as crianças que realmente precisam de antibióticos - e a Ellen disse isso - quem precisa de antibióticos, precisa mesmo.

Quando temos crianças com abaulamento e drenamos buscando pus e microorganismos e depois de alguns dias drenamos para ver a resposta, então essas crianças têm otite comprovada e são o grupo a ser estudado para se ver o efeito real dos antibióticos. Porque se fizemos estudos com crianças < 2 anos com OMA normalmente há um abaulamento e a presença do pús é confirmada por timpanocentese. Portanto, é OMA 100% confirmada. Só consideramos as crianças que têm cultura

positiva, com 100% de confirmação bacteriológica de OMA. Acompanhamos em detalhes porque se trata de estudo prospectivo com acompanhamento cuidadoso de cada criança em detalhe por especialistas a cada consulta. E apenas quando se faz um estudo bacteriológico, pode-se associar o estado clínico com o bacteriológico (que é a essência de cada estudo com antibióticos) e os desfechos clínicos.

O que se vê nestes estudos - há duas comprovações - há o grupo americano de Susan Carlin e nosso grupo - é que basicamente os resultados são os mesmos: em caso de cultura positiva, após acompanhamento de 3-7 dias, teremos quase 40% de falhas clínicas, enquanto que se os microorganismos desaparecem neste mesmo período, teremos menos de 10% de falhas clínicas.

Portanto, essas primeiras são crianças que, se não recebem antibióticos não estarão bem dentro de poucos dias. Lembrem-se disso.

Agora o terceiro ponto. Vocês ouviram a discussão aqui sobre dar antibióticos ou não. Meu grande problema não é prescrever os antibióticos ou não, mas o fato de que nem todos são iguais, há bons antibióticos e há antibióticos terríveis, há alguns perigosos que não agregam nada e causam vários problemas.

Vamos ver quais são os antibióticos normalmente prescritos para otite média - cefuroxime axetil, amoxicilina/clavulanato, ceftriaxone e azitromicina. Quando se examina a erradicação do pneumococo com placebo, a permanência é quase de 100% nos três dias seguintes, como Ellen nos disse. Mas todos esses são excelentes representantes da era dos antibióticos com susceptibilidade e sem resistência. Este é o problema quando se tem resistência: alguns desses medicamentos não estão muito longe do placebo.

O mesmo vale para *H. influenzae*. O placebo destrói 50% em alguns dias. Como podemos ver, alguns medicamentos têm boa resposta, outros têm péssima resposta. E isto me leva a dizer algo muito importante: um fármaco que não dá uma erradicação melhor que placebo é pior que placebo. Primeiro por causa dos eventos adversos. Vamos dizer que 1.000 crianças com OMA causada por *H. influenzae* beta-lactamase positivo. A amoxicilina isolada age como placebo, não faz nada.

Se você prescrever só placebo terá “n” casos que não respondem, mas não respondem ao placebo. Mas se der amoxicilina, terá n casos que não respondem mais 50 casos de diarreia.

Se o antibiótico não é adequado ele causa eventos adversos e não permite melhoras. Mas o pior é que ele tem um efeito ambiental.

Vou continuar nesta linha. Pretendo mostrar que há antibióticos que são piores que os outros. Mas é importante entender que na administração sistêmica dos antibióticos você trata não apenas o pequeno órgão afetado pela otite, mas o corpo inteiro é afetado. Imediatamente o antibiótico chega à flora onde há bilhões e bilhões de microorganismos, inclusive os patógenos da próxima infecção. Isso inclui a orofaringe, a nasofaringe, a pele e outros. E esses antibióticos matam os microorganismos que têm uma concentração inibitória mínima (CIM) baixa suficiente para serem mortos e durante este período a criança se transforma num tipo de meio seletivo, que só pode aceitar ou doar microorganismos resistentes que não respondem ao antibiótico. Portanto, essa criança se torna um perigo para os

seus amigos e para si mesma na próxima infecção. Os antibióticos são promotores de resistência. Deixem-me mostrar-lhes algo de nossos dias. Aumentando a resistência na nasofaringe, aumenta-se a resistência na otite, de onde vêm os microorganismos, aumenta-se o índice de falha, você terá mais uso de antibióticos, e assim cria-se um círculo vicioso - este crescimento exponencial é a resistência aos antibióticos.

Vou contar-lhes alguns exemplos de Israel, onde temos muita resistência. Em Israel observa-se resistência ao Bactrim® na OMA. Em crianças com OMA tratadas com Bactrim®, observa-se que no primeiro dia 34% das crianças tinham pneumococos resistentes ao Bactrim® e 3-5 dias depois o número de crianças com pneumococos resistente ao Bactrim® duplicou e caiu um pouco até o fim do tratamento. Ao terminarmos o tratamento não aconteceu nada, as crianças continuaram carregando esse tipo de microorganismo resistente.

Mas isto não é tudo, temos microorganismos multi-resistentes e os que resistem ao Bactrim® podem resistir também a Penicilina. Pode-se selecionar a resistência a Penicilina administrando o Bactrim®. Das crianças que receberam Bactrim®, 21% tinham resistência a Penicilina e em poucos dias, houve uma duplicação do número das crianças que tinham resistência à Penicilina. Portanto, o Bactrim® já não funciona mais para pneumococos e hemófilos. Com isto o uso desta droga não favorece a cura da doença, mas multiplica o número de pessoas que têm microorganismos resistentes.

A Azitromicina é uma das drogas que também não agem bem na otite, mas vou mostrar o que ela faz com a nasofaringe. Agora em Israel nós temos 25% de resistência a Azitromicina e resistência a múltiplas drogas. Em um estudo recente, quando as crianças recebiam Azitromicina (sendo azitromicina e eritromicina a mesma coisas), 51% estavam colonizadas com microorganismos suscetíveis a eritromicina e logo no início do tratamento os suscetíveis desapareceram e durante todo um mês não voltaram a surgir porque a Azitromicina é uma droga de longuíssima ação. Quando consideramos a resistência à azitromicina, em 3 dias dobramos o número de pacientes colonizados por cepas resistentes à azitromicina e isso permaneceu durante todo um mês.

Ou seja, vejam o que aconteceu. No princípio, tínhamos 51% de portadores de susceptíveis e 13% de resistentes; um mês depois, apenas 7% são suscetíveis e 41% são resistentes. A diferença é estatisticamente significativa e é muito preocupante. Mas quando encontramos resistência a múltiplas drogas - a resistência à azitromicina é a líder em muitos organismos, há resistência a múltiplas drogas, a três ou mais drogas, e encontramos o mesmo tipo de curva com significância altamente estatística.

Assim, não só as drogas não funcionam bem como também são bastante perigosas. Há um artigo recente que mostra que em comunidades onde há multi-resistência, há mais infecções invasivas em crianças hospitalizadas ou não e em idosos. Portanto, o impacto não é mínimo e sim bastante significativo.

Se pegarmos toda a literatura e resumirmos, teremos como as piores drogas a Azitromicina e o Bactrim®, os macrolídeos dados duas vezes ao dia. As penicilinas são as mais seguras - penicilina, amoxicilina, amoxicilina-clavulanato. Mas

lembrem-se - e acho que Anne disse isso com bastante ênfase - a droga mais segura é o placebo. É aquela que não causa qualquer dano ao ambiente. Lembrem-se, pode-se pagar o preço agora com mais complicações relacionadas à OMA, mas com o uso inadequado de antibióticos teremos mais complicações no futuro.

E meu último ponto é: o que o antibiótico vai fazer daqui a dois, três ou quatro meses? Será que de fato são úteis para o organismo? Ou ajudam a aliviar os sintomas? Eu não sei a resposta e ninguém sabe tampouco.

Quero mostrar-lhes que a coisa pode ser problemática e que talvez os antibióticos não estejam tão bem quanto achamos.

Há um estudo muito famoso, de Fromm, mostrado pela Anne, em que os autores estudaram em sete países como os clínicos gerais tratavam os pacientes (quase 4.000 crianças). Um dos países dava menos antibióticos e os outros davam mais, até 85% a 98%.

Fizeram ainda outra pergunta: o que acontece um mês depois da criança ser tratada? Depois de você tratá-la da otite, o que acontece com essa criança quando ela é tratada e quando ela não é tratada? A resposta é: quando tratamos as crianças com < 2 anos de idade, 80% ficam bem (se tinham entre 13 e 30 meses, 86% ficavam bem). Agora, o que acontece se você não trata?

As crianças ficavam muito melhor. Há muitas críticas a serem feitas: trataram apenas aqueles casos menos graves, talvez os que foram tratados não tivessem OMA, são países diferentes... Os principais pacientes não tratados eram holandeses, e sabemos que são diferentes de nós, pensam de forma diferente. Talvez. Talvez os não tratados não tivessem OMA, pois não sabemos como fizeram o diagnóstico. Mas, e se isso for verdade? E se quando você não tratar obtiver um resultado melhor dois meses depois?

Não há dúvida que o melhor estudo sobre casos graves de OMA foi feito por Kaleida, que avaliou amoxicilina versus placebo em um estudo duplo cego, considerando vários desfechos clínicos.

É como Ellen disse: com placebo, 24% falham e quando se oferece a Amoxicilina só 4% falham. Isso é muito impressionante, mas o autor não se limitou a isto e olhou duas semanas para frente, não havia diferença, mas 6 semanas depois havia mais exsudação entre crianças tratadas do que entre crianças não tratadas. Então a pergunta é: por que há mais efusão associada ao uso do antibiótico? Você encurta a doença. Há algumas referências na literatura. Há um estudo experimental com otite pneumocócica em que se tratou com penicilina ou nenhum agente. Observou-se a eliminação dos microorganismos com a penicilina, mas, quando se usa a penicilina os leucócitos aumentam e a resposta inflamatória aumenta também. Quem sabe os antibióticos geram uma inflamação mais forte nos primeiros dois dias fazendo com que haja mais exsudação no futuro.

Será que isso é bom? Ruim? Ou não importa se há efusão dois meses depois? Eu não sei a resposta, mas tenho mais perguntas. Será que temos que dar antibióticos logo no início ou julgar pela regra dos dois dias de febre? Quando usamos antibiótico, não sabemos qual é o resultado no futuro, portanto, não estamos fazendo a coisa certa.

Na minha opinião, se tivermos que ser equilibrados, diria que não sabemos o que

estamos fazendo. Podemos pelo menos dizer que problemas de diagnóstico e um desenho inadequado dos estudos são responsáveis por muitas das confusões com relação aos benefícios dos antibióticos.

Agora, se os casos de OMA são bem diagnosticados, os antibióticos são claramente benéficos, especialmente em grupos de alto risco bem definidos. Por outro lado, a cada vez que tratamos com antibióticos estamos lentamente matando os medicamentos e caminhando rumo a um período em que os antibióticos serão menos eficientes.