

TRATAMENTO DA OTITE MÉDIA AGUDA NA INFÂNCIA

As revisões sistemáticas objetivam avaliar de forma organizada grande quantidade de resultados de pesquisas clínicas. A sua maior vantagem é o fato de a mesma ser avaliada em função do desfecho¹. A revisão sistemática de otite média (OMA) para o Projeto Diretrizes foi feita com o objetivo de se atingir um consenso na avaliação e tratamento de OMA². Entretanto, existem falhas nesta revisão, as quais comprometem a sua validade.

A maior de todas é não apontar a metodologia e os desfechos de cada um dos estudos citados. Existem vários tipos de estudos com desfechos diferentes. A seguir citamos os vários tipos de estudos analisados em OMA:

1. Avaliação bacteriológica (double tap)

São estudos que envolvem miringotomia diagnóstica e miringotomia pós-tratamento. Estes estudos são os que melhor avaliam o resultado bacteriológico do tratamento, pois o desfecho neste tipo de estudo é a negatização da cultura.

2. Estudos de avaliação clínica com critério diagnóstico bacteriológico

A inclusão ocorre pela presença de bactéria obtida por meio de miringotomia, sendo a avaliação do desfecho por meio da melhora clínica ou de sintomas. O desfecho é a melhora clínica, mas o diagnóstico é bacteriológico.

3. Estudos com de critério diagnóstico clínico

Nestes estudos, a inclusão é pela avaliação clínica e a avaliação do desfecho pela melhora clínica ou de sintomas. Estes estudos são os que apresentam a menor valorização em razão dos possíveis erros diagnósticos. Este tipo de estudo é o que mais dificulta a avaliação, por causa da falta de especificidade no critério diagnóstico, conduzindo ao efeito Polyanna³.

O primeiro item avaliado na revisão foi comparação entre uso e não uso de antibióticos com respeito à redução de sintomas. A avaliação citada de Takata et al.⁴ conclui que não há diferença entre utilização ou não de antibióticos. A metodologia deste estudo, para responder a esta pergunta, foi revisão sistemática abrangendo estudos com avaliação de antibiótico comparado com placebo. Comparando com placebo, houve 12% menos falha clínica nos pacientes que receberam antibióticos. Portanto, seria necessário tratar oito crianças para evitar uma falha clínica. Além disso, existe uma modesta redução da sintomatologia clínica com o uso de antibióticos.

A avaliação de Glasziou⁵ conclui que antibióticos levam a um benefício modesto para OMA em crianças, uma vez que a maioria dos casos apresenta resolução espontânea. Entretanto, o uso de antibiótico pode ser importante na redução dos riscos de mastoidite em populações em que a esta é mais comum.

Os trabalhos de Little et al.^{6,7} favorecem a conduta expectante, apesar da pequena diferença na duração dos sintomas nos dois

grupos analisados. Os trabalhos de Little foram randomizados, mas não foram com metodologia duplo-cego.

A bibliografia citada é favorável a uma conduta expectante inicial, sem uso de antibióticos. Seria esta a opinião dos autores da revisão? Neste caso, em quais pacientes?

A Academia Americana de Pediatria preconiza conduta de observação sem antibióticos nas crianças acima de dois anos com febre baixa (temperatura axilar inferior a 38,5°C)⁸.

O segundo item avalia a amoxicilina como antibiótico de escolha na OMA. Neste item, existem estudos que se referem à comparação de amoxicilina com placebo, os quais deveriam ser discutidos no primeiro item, que se refere à utilidade ou não do uso de antibiótico no tratamento da OMA⁹. A análise deveria ser somente de comparação entre grupos que utilizaram antibióticos, e o desfecho a demonstração de não inferioridade do antibiótico de menor custo frente aos de maior custo. Associado a isto, deveria haver uma análise de seleção de resistência bacteriana, com utilização de diferentes antimicrobianos, o que não está presente nesta revisão.

A comparação de amoxicilina com azitromicina baseada no trabalho de Arguedas et al. não aponta a metodologia utilizada de diagnóstico que foi miringotomia com isolamento bacteriano, enquanto a variável de desfecho foi melhora clínica¹⁰.

Azitromicina neste estudo foi usada na dose de 30 mg/kg em uma dose única no dia do diagnóstico. O estudo foi randomizado e duplo-cego e a amoxicilina só mostrou superioridade estatística nos pacientes com associação de *H. influenzae* e *S. pneumoniae* na punção inicial.

A conclusão do item é que amoxicilina está indicada no primeiro episódio de OMA, com a qual concordamos.

O terceiro ponto é a dosagem da amoxicilina a ser utilizada. Os artigos avaliados não mostram critérios de seleção de pacientes e não apresentam dados microbiológicos¹¹. Nos pacientes com risco maior de infecção por bactéria não suscetível, é benéfico o uso de amoxicilina em dose alta. Estes pacientes seriam aqueles que frequentam creches e aqueles com história de uso prévio de antibióticos⁸.

O quarto ponto é a indicação da amoxicilina / clavulanato no tratamento inicial da OMA.

Existe uma afirmação neste item que leva a confusão: "É necessário tratar 15 crianças com IVAS para se evitar uma OMA"¹⁰. Esta afirmação se refere à utilização de antibiótico profilático, que não é objeto desta revisão. Esta revisão aborda tratamento.

A referência citada de Dunne et al. é um trabalho do laboratório Pfizer (fabricante da azitromicina)¹¹. Este fato não invalida o estudo, mas deve ser citado. Este estudo é de avaliação somente clínica, tanto no diagnóstico como no seu desfecho.

No entanto, não foi citado estudo de Hoberman et al. em que a associação amoxicilina / clavulanato se mostrou mais efetiva, tanto na avaliação clínica como na avaliação bacteriológica, comparada à azitromicina. Este estudo utilizou diagnóstico por miringotomia com isolamento bacteriano e miringotomia de controle, portanto um estudo com maior rigor do que o citado anteriormente¹². Outro estudo de Dagan et al., utilizando amoxicilina / clavulanato em dose de 90 mg/Kg, mostrou erradicação de *S. pneumoniae* com concentração inibitória mínima (CIM) acima de 2 mcg/ml em 90% dos casos¹³.

O quinto ponto é se podemos utilizar azitromicina no tratamento da OMA. A comparação de amoxicilina com azitromicina foi baseada no trabalho de Arguedas et al., já comentado anteriormente¹⁰. Os autores consideram a azitromicina em dose única (por um dia) de 30 mg/kg, como a utilizada no estudo de Arguedas, uma boa opção terapêutica no tratamento inicial da OMA?

Outro estudo citado é uma metanálise em que são incluídos trabalhos inclusive em adultos, o que compromete a análise¹⁶.

Outro ponto a ser analisado é a influência na seleção de bactérias resistentes. Estes dois pontos não foram considerados nesta revisão. A seleção de cepas resistentes depende dos antibióticos utilizados. A azitromicina, pela sua particular farmacocinética, que faz com que permaneça em baixas doses por várias semanas, pode ser um fator de seleção de cepas resistentes. O aumento do uso de azitromicina na comunidade leva à maior presença de bactérias resistentes a macrolídeo, e também seleciona cepas multirresistentes¹⁷. O fato de a azitromicina ser um antibiótico de fácil utilização pode ser um fator preponderante na seleção de bactérias resistentes¹⁸.

Outro fator de seleção de cepas resistentes é a utilização de antibióticos em baixas doses. Portanto, nos pacientes com maior risco de colonização por *S. pneumoniae* não susceptível à penicilina, que são as crianças que freqüentam creches e crianças com uso recente de antibiótico, o antibiótico inicial deve ser amoxicilina em dose de 80 mg/kg¹⁰. Além disso, o estudo de Dagan et al. já citado, utilizando dose de 90 mg/Kg de amoxicilina, mostrou erradicação de *S. pneumoniae* com CIM acima de 2 mcg/ml em 90% dos casos¹³. Outro ponto não discutido na revisão foi a duração do tratamento.

A revisão sistemática é interessante e leva a importantes discussões. Entretanto, esta revisão, em particular, apresenta alguns pontos bastante discutíveis.

EITAN N BEREZIN

Referências

- Miser WF. An introduction of evidence based medicine. *Prim Care Clin Office. Pract.* 2006;33:811-29.
- Sakano E, Weckx, L. M., Bernardo, W M. Saffer M Tratamento da otite média aguda na infância. *Rev Assoc Med Bras.* 2006;52:72-3.
- Marchant CD, Carlin SA, Johnson CE, Shurin PA. Measuring the comparative efficacy of antibacterial agents for acute otitis media: the "Pollyanna phenomenon." *J Pediatr.* 1992;120:72-7.
- Takata GS, Chan LS, Shekelle P, Morton SC, Mason W, Marcy SM. Evidence assessment of management of acute otitis media: I. The role of antibiotics in treatment of uncomplicated acute otitis media. *Pediatrics.* 2001;108:239-47.
- Glasziou PP, Del Mar CB, Sanders SL, Hayem M. Antibiotics for acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(1):CD000219.
- Little P, Gould C, Moore M, Warner G, Dunleavy J, Williamson I. Predictors of poor outcome and benefits from antibiotics in children with acute otitis media: pragmatic randomised trial. *BMJ* 2002;325:22.
- Little P, Gould C, Williamson I, Moore M, Warner G, Dunleavy J. Pragmatic randomised controlled trial of two prescribing strategies for childhood acute otitis media. *BMJ.* 2001;322:336-42.
- Subcommittee on Management of Acute Otitis Media. Diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics.* 2004;113:1451-65.
- Le Saux N, Gaboury I, Baird M, Klassen TP, MacCormick J, Blanchard C, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled noninferiority trial of amoxicillin for clinically diagnosed acute otitis media in children 6 months to 5 years of age. *CMAJ.* 2005;172:335-41.
- Arguedas A, Emparanza P, Schwartz RH, Soley C, Guevara S, de Caprariis PJ, et al. A randomized, multicenter, double blind, double dummy trial of single dose azithromycin versus high dose amoxicillin for treatment of uncomplicated acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24:153-61.
- Garrison GD, Sorum PC, Hioe W, Miller MM. High-dose versus standard-dose amoxicillin for acute otitis media. *Ann Pharmacother.* 2004;38:15-9.
- Autret-Leca E, Giraudeau B, Ployet MJ, Jonville-Bera AP. Amoxicillin/clavulanic acid is ineffective at preventing otitis media in children with presumed viral upper respiratory infection: a randomized, double-blind equivalence, placebo-controlled trial. *Br J Clin Pharmacol.* 2002;54:652-6.
- Dunne MW, Latiolais T, Lewis B, Pistorius B, Bottenfield G, Moore WH, et al. Randomized, double-blind study of the clinical efficacy of 3 days of azithromycin compared with co-amoxiclav for the treatment of acute otitis media. *J Antimicrob Chemother.* 2003;52:469-72.
- Hoberman A, Dagan R, Leibovitz E. Large dosage amoxicillin/clavulanate compared with azithromycin, for the treatment of bacterial acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24:525-32.
- Dagan R, Hoberman A, Johnson C. Bacteriologic and clinical efficacy of high dose amoxicillin/clavulanate in children with acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J.* 2001;20:829-37.
- Ioannidis JP, Contopoulos-Ioannidis DG, Chew P, Lau J. Meta-analysis of randomized controlled trials on the comparative efficacy and safety of azithromycin against other antibiotics for upper respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother.* 2001;48:677-89.
- Cizman M, Pokorn M, Seme K, Orazem A, Paragi M. The relationship between trends in macrolide use and resistance to macrolides of common respiratory pathogens. *J Antimicrob Chemother.* 2001;47:475-7.
- Barkai G, Greenberg D, Givon-Lavi N, Dreifuss E, Vardy D, Dagan R. Community prescribing and resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Emerg Infect Dis.* 2005;11:829-37.

Resposta ao comentário

Agradecemos os comentários à diretriz de tratamento da otite média aguda na infância, pois sempre abrem espaço para melhorarmos a disseminação dos conceitos básicos da prática clínica baseada em evidência aplicados às diretrizes clínicas.

Dentro do processo de elaboração de diretrizes da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, estas são submetidas a todas as Sociedades de Especialidade, que têm a oportunidade de opinar, dentro da linguagem baseada em evidência, e, nesta diretriz em particular, as Sociedades Brasileiras de Infectologia e de Clínica Médica participaram do processo de interface.

Ainda neste processo, as diretrizes expressam, dentro de metodologia crítica de seleção da evidência, a informação científica disponível, sem veicular a opinião de seus autores, favorecendo processo de auxílio à tomada de decisão clínica, no qual a experiência de cada médico tem seu espaço garantido.

Esta diretriz partiu de questões específicas que não esgotam o tema, mas foram consideradas principais, e de repostas obtidas por meio de estudos, também específicos, selecionados criticamente.

Os comentários foram baseados, principalmente, no desconhecimento sobre a diferença entre revisão sistemática e diretriz clínica baseada em evidência:

- Construir a informação científica centrada nos estudos (descrição de metodologia e desfecho individualmente, por exemplo), e não no paciente, é propriedade da revisão sistemática, não da diretriz clínica.

- b) Sabemos que, dentro dos princípios básicos da prática baseada em evidência, desfechos não centrados no paciente, mas exclusivamente, por exemplo, em aspectos microbiológicos, produzem conclusões desconectadas da clínica, não servindo como preditores seguros de risco e, portanto, podem fazer parte de uma revisão sistemática, mas não de uma diretriz baseada em evidência.
- c) O erro diagnóstico clínico pode ser quantificado (razão de verossimilhança), fornecendo uma probabilidade de acerto, que varia com a prevalência da doença. Não podemos conceber que procedimentos diagnósticos fundamentais, os quais sempre podem ser utilizados, como a anamnese, o exame físico e a propedêutica armada, tenham a menor “valorização”, sendo substituídos por procedimentos, que até na pesquisa têm sua limitação ética de aplicação (miringotomia), não tendo, portanto, relevância clínica.

A seguir, fazemos algumas considerações sintéticas sobre alguns pontos principais do comentário:

As conclusões da revisão do HSTAT têm 11 itens, e não expressam a opinião dos autores, mas sim sintetizam as conclusões dos ECR incluídos, que, por sua vez, se expressam por meio de medidas de associação, inclusive a favor do uso de antibióticos, como exemplificado no texto de seu comentário (NNT: 8).

Na revisão de Paul Glaziou, este emite sua opinião, em suas conclusões, contra o uso de antibióticos, uma vez que o benefício obtido, no seu entender, é pequeno (NNT:5). Mais uma vez, não levamos em consideração opiniões pessoais, explicitando apenas, numericamente, o benefício e riscos obtidos nos estudos incluídos.

Incluímos ensaios clínicos randomizados cujo escore JADAD foi acima de 3. Os trabalhos de Little têm escore JADAD acima de 3.

A inclusão de estudos comparativos com placebo teve como objetivo expressar o benefício e o risco da amoxicilina no tratamento da OMA, e não foram utilizados na primeira pergunta, pois não podemos considerar a amoxicilina como único sinônimo de antibi-

ótico. Há poucos estudos (consistentes), excetuando a comparação com a azitromicina, comparando com outros antibióticos, sendo o resultado desses estudos incluído pela revisão do HSTAT.

Entendemos que profilaxia também é uma forma de tratamento. Evitar a evolução para OMA também é tratar OMA. E a pergunta é: “Quando indicar a amoxicilina / clavulanato no tratamento da OMA? Não restrita o tratamento inicial, mas no tempo, o que inclui “o antes” e “o depois”.

A qualidade metodológica do trabalho de Dunne o qualifica a ser incluído, e não incluímos como critério na avaliação crítica o laboratório fabricante, pois qual seria o laboratório aceitável a ser incluído?

O estudo de Hoberman não foi incluído por ter sido disponibilizado na base de informação em junho de 2005 (posterior à finalização da revisão da literatura – fevereiro de 2005). Deveremos utilizá-lo na atualização da diretriz. A data da diretriz refere-se ao seu término. O estudo de Dagan não é ECR, mas estudo *open label*, por isso não foi incluído.

Em relação à metanálise de Loannidis, consideramos esta questão, e decidimos incluí-la, pois são três estudos de adultos, em um total de 19 estudos incluídos; isto representa 275 pacientes (8%), em um total de 3.458 pacientes incluídos na metanálise. Além disso, os três estudos têm resultados favoráveis à droga em comparação (cefaclor, claritromicina e roxitromicina), e desfavoráveis à azitromicina.

Como já explicitado anteriormente, na esfera da prática clínica baseada em evidência, não podemos considerar questões microbiológicas, como desfecho primário (*surrogate endpoints*), em detrimento do que realmente importa: o desfecho clínico.

Quanto à duração de tratamento, não fazia parte das questões a serem respondidas.

EULÁLIA SAKANO
LUC L. M. WECKX
WANDERLEY M. BERNARDO