

Uso Racional de Antimicrobianos em Infecções das Vias Aéreas Superiores

Marco Aurélio Palazzi Sáfadi e Tania Sih

Considerações iniciais sobre o uso de antimicrobianos

O objetivo deste capítulo, mais que dar uma “receita do bolo”, é atualizar o leitor em relação às características dos principais agentes causadores de infecções de vias aéreas (IVAS) adquiridas na comunidade, em nosso país. Revisaremos alguns aspectos do perfil de resistência destes agentes e os princípios que norteiam o uso racional dos antimicrobianos em nossa prática diária, com ênfase particular no manejo das otites, faringotonsilites e sinusites.

Por exemplo, com relação à otite média aguda (OMA)¹, gostaríamos de destacar dados de uma publicação interessante, que identificou na Europa, esta condição clínica como a principal causa de consulta médica e de prescrição de antimicrobianos em lactentes e pré-escolares nos primeiros dois anos de vida, respondendo em média por 42 a 49 dias de uso de antibióticos por ano, ou seja, o lactente europeu usa em média quase 2 meses de antibióticos durante os dois primeiros anos de vida. Este é um dado que chama muita atenção para a carga que essa doença representa no dia-a-dia, tanto para otorrinolaringologistas como para pediatras.

Com relação às sinusites²⁻³, há um exagero no seu diagnóstico em atendimentos em pronto socorro, em situações que, muitas vezes, trata-se de infecções agudas, de etiologia viral, recém-iniciadas e que são equivocadamente interpretadas como sinusopatias bacterianas, sendo alvo de antimicrobianos com muita frequência (**Figura 1**). Segundo dados publicados no *Pediatrics* em junho de 2013³, nos Estados Unidos 60% das sinusites bacterianas, em todas as idades, são causadas (como nas otites) pelo *Streptococcus pneumoniae* e pelo *Haemophilus influenzae*. Está claro, também, que quanto mais se usa antibióticos maiores as expectativas da ocorrência de aumento das taxas de resistência bacteriana na sua comunidade, conforme ilustrado na **Figura 1** abaixo⁴⁻⁵.

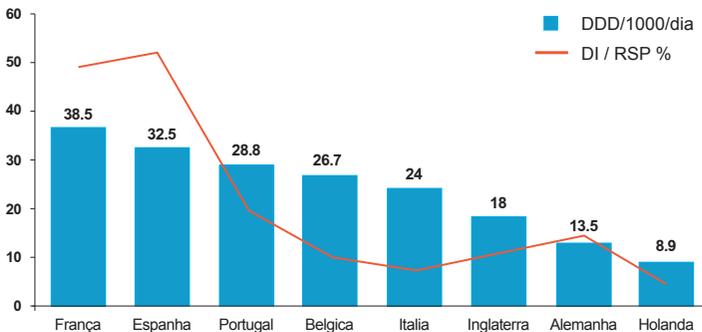


Figura 1. Taxas de colonização por pneumococos resistentes à penicilina de acordo com dias de uso por ano de antibióticos na Europa. DDD=dose diária definida; DI=densidade de incidência; RSP= *S. pneumoniae* resistente.

Quanto maior o número de dias de uso de antimicrobiano por ano em alguns países europeus, maiores são as taxas de incidência de pneumococos resistentes à penicilina encontrados na nasofaringe dos indivíduos. Nos países que conseguiram incorporar restrições intensas no que diz respeito ao uso abusivo de antimicrobianos, encontramos hoje as menores taxas de resistência do pneumococo. É claro que o uso abusivo de antimicrobianos aumenta a prevalência de cepas resistentes, dificultando desta forma o tratamento⁴⁻⁵.

Entre os fatores de risco que contribuem para maiores taxas de colonização por pneumococos em crianças⁶ podemos destacar a baixa idade, especialmente os menores de dois anos; frequentar creches e escolas maternas; a presença de uma infecção respiratória viral recente; ausência de aleitamento materno e desnutrição. O uso recente de antimicrobianos tem papel fundamental no aumento das taxas de resistência antimicrobiana nas bactérias que causam as IVAS. (Figura 2).

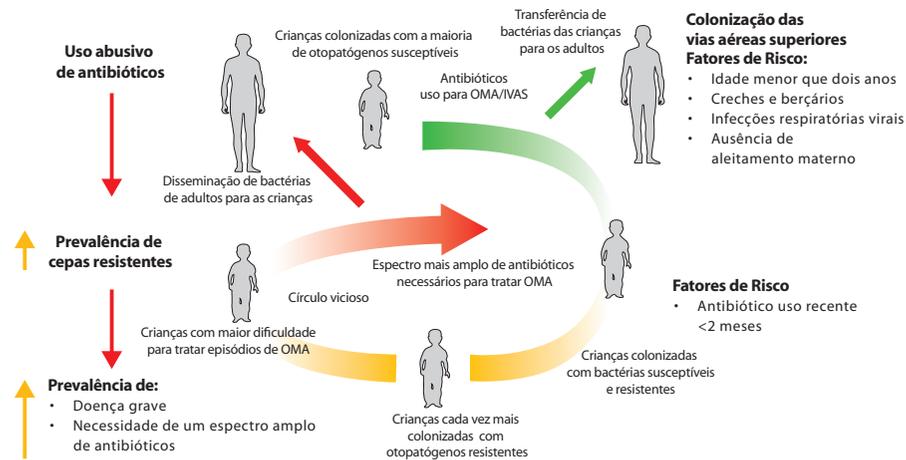


Figura 2. Ciclo de resistência aos antibióticos

Faringotonsilite (FT)

Na prática clínica vemos com muita frequência o conceito de que a presença de “pús” na garganta é um sinal de que temos pela frente uma FT bacteriana, justificando, assim o uso do antibiótico. Há uma frase que é antológica com relação a este tema:

“If you are entirely comfortable selecting which pharyngotonsillitis patients to treat 10 days with penicillin, perhaps you don’t understand the situation” “Caso você se sinta inteiramente confortável selecionando para quais pacientes com faringotonsilite irá tratar por 10 dias com penicilina, provavelmente você não entende muito bem a situação”.

(Stillerman and Bernstein, 1961)

Esta frase já tem 54 anos! Na prática muitos médicos raciocinam assim: pús na garganta é, habitualmente, FT bacteriana, portanto vou dar antibiótico.

Há muitas situações, mesmo para os médicos mais experientes, que trazem dificuldades para identificar qual é de fato o paciente para o qual devemos ministrar o antimicrobiano. Um exemplo é no tratamento da faringotonsilite estreptocócica, que é virtualmente a única das faringotonsilites da prática clínica em nosso meio, que tem indicação rotineira da prescrição de antimicrobianos⁶⁻⁷.

Um ponto importante que muitas diretrizes preconizam é que quando o médico tiver possibilidade de utilizar testes diagnósticos, o faça. Caso o médico tenha o teste rápido para pesquisa do *Streptococcus pyogenes* do grupo A, no seu ambiente de trabalho, este é um exame que contribui de maneira significativa para melhorar tanto o valor preditivo positivo quanto o valor preditivo negativo no sentido de utilizar ou não os antimicrobianos, na abordagem do paciente com suspeita de FT estreptocócica. Os parâmetros clínicos evidentemente devem também ser empregados: na presença de conjuntivite, de tosse, de coriza, de manifestações sistêmicas como diarreia, de maneira geral, estas situações estão associadas com etiologia viral (**Figura 3**).

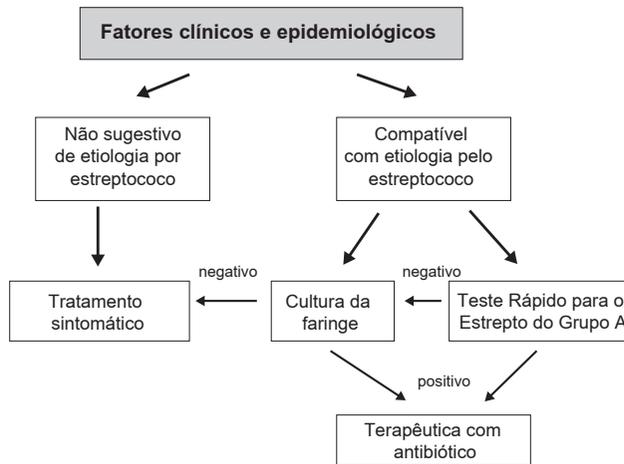


Figura 3. Algoritmo proposto para a abordagem das faringotonsilites em crianças.

Quando a FT for causada pelo *Streptococcus pyogenes*, a penicilina será o antimicrobiano de escolha. No Brasil, o cenário da resistência do *Streptococcus pyogenes* não é diferente do que acontece no mundo inteiro. Não existe resistência do *Streptococcus pyogenes* aos antimicrobianos β -lactâmicos. Não há resistência à penicilina, sendo, portanto o antibiótico de escolha na FT causada por este agente bacteriano. Na prática clínica substituiu-se pela amoxicilina, pela palatabilidade, pela facilidade posológica, etc. Portanto a amoxicilina acaba sendo o antimicrobiano de escolha para o tratamento destas situações de FT estreptocócica⁶⁻⁷.

Com relação aos macrolídeos, com estes sim, existe possibilidade de resistência do *Streptococcus pyogenes* a esse grupo de antimicrobianos. Esta resistência está diretamente relacionada à frequência com que se usam os macrolídeos na comunidade. Portanto, os macrolídeos devem ser reservados para situações específicas, e só devem substituir a penicilina e os demais antibióticos β -lactâmicos

em situações nas quais os pacientes tenham de fato uma história comprovada de alergia a estes grupo de fármacos, sendo uma alergia mediada por IgE. Lembrar que para as demais formas de alergia à penicilina, não mediadas por IgE, as cefalosporinas, especialmente as de primeira geração, por induzirem menor resistência que as de segunda e terceira geração, podem substituir a penicilina⁶⁻⁸.

A diretriz americana publicada no *Clinical Infectious Diseases* em 2012 (**Tabela 1**), também orienta neste mesmo sentido aqui por nós mencionado, preconizando nos casos de alergia à amoxicilina, usar a cefalexina como primeira opção evitando as demais cefalosporinas de segunda e de terceira geração, e principalmente reservar os macrolídeos para aquelas situações de alergia ou hipersensibilidade do Tipo 1 à penicilina⁶.

Tabela 1. Doses preconizadas de antibióticos para o tratamento das faringotonsilites.

Vias de administração	Dose	Duração ou Quantidade	Recomendação Força, Qualidade
Para indivíduos sem alergia à penicilina			
Penicilina V. oral	Crianças 250 mg duas x ao dia ou 3 x ao dia; adolescentes e adultos: 250 mg 4 x ao dia ou 500 mg 2 x ao dia	10d	Muito forte
Amoxicilina, oral	50 mg/kg 1 x ao dia (max = 1000 mg) alternar: 25 mg/kg (max = 500 mg) 2 x ao dia	10d	Muito forte
Penicilina G Benzatina intramuscular	<27 kg: 600.000 UI; ≥ 27 kg: 1.200.000 UI	1 dose	Muito forte
Para indivíduos com alergia à penicilina			
Cefalexina, oral	20 mg/kg/dose 2 x ao dia (max =500 mg/dose)	10d	Muito forte
Cefadroxil, oral	30 mg/kg 1 x ao dia (max = 1g)	10d	Muito forte
Clindamicina, oral	7 mg/kg/dose 3 x ao dia (max = 300 mg/dose)	10d	Moderadamente forte
Azitromicina, oral	12 mg/kg 1 x ao dia (max = 500 mg)	5d	Moderadamente forte
Claritromicina, oral	7.5 mg/kg/dose 2 x ao dia (max = 250 mg/dose)	10d	Moderadamente forte

Princípios para o uso racional de antimicrobianos nas otites

Alguns princípios devem ser revistos. Quando levamos em conta a etiologia das otites médias agudas (OMA) bacterianas, dois agentes (*Haemophilus influenzae* e o *Streptococcus pneumoniae*) se destacam dos demais⁹⁻¹⁰. Quais são de maneira básica os mecanismos de resistência destes 2 microorganismos? As cepas de *Haemophilus influenzae*, assim como as cepas de *Moraxella catarrhalis* podem ser produtoras de uma enzima, a β-lactamase, que dificulta ou inativa a ação do antibiótico beta-lactâmico, exigindo, portanto, em algumas ocasiões, a participação de um inibidor da beta-lactamase. Há outros mecanismos de resistência do

Grupo: menor que 12 meses					
Sorotipo	n	β- lactamase			
		Positivo		Negativo	
		n	%	n	%
a	9	0	0,0	9	100,0
b	9	2	22,2	7	77,8
e	1	1	100,0	0	0,0
NT*	16	7	43,8	9	56,3
Total	35	10	28,6	25	71,4

Grupo: 12 - 23 meses					
Sorotipo	n	β- lactamase			
		Positivo		Negativo	
		n	%	n	%
a	5	0	0,0	5	100
b	1	0	0,0	1	100
e	1	1	100,0	0	0,0
NT*	10	3	30,0	7	70
Total	17	4	23,5	13	76,5

Grupo: 24 - 59 meses					
Sorotipo	n	β- lactamase			
		Positivo		Negativo	
		n	%	n	%
a	10	0	0,0	10	100,0
b	4	1	25,0	3	75,0
e	1	0	0,0	1	100,0
NT*	5	0	0,0	5	100,0
Total	20	1	5,0	19	95,0

Figura 4. Dados de resistência das cepas de *Haemophilus influenzae*, por grupos de estudo, de acordo com as idades (SIREVA, 2012¹¹)

isoladas em 2012, mostrava que no Brasil aproximadamente 20 a 30% das cepas de *Haemophilus influenzae* são produtores de β-lactamase. No que diz respeito ao *Haemophilus influenzae* não tipável estes índices chegam a ser até maiores, entre 30% a 40%¹¹. Portanto, essa é a expectativa: atualmente entre 20% a 40% dos *Haemophilus influenzae* são produtores de β- lactamase (**Figura 4**)

Mecanismos de resistência do pneumococo

Em relação ao pneumococo, como havia sido comentado, podemos de maneira didática ilustrar da seguinte forma o mecanismo de resistência desta bactéria: o antibiótico β-lactâmico (penicilina, amoxicilina, ou cefalosporina) com o seu anel, para que possa exercer o seu efeito, necessita se acoplar a um local específico

H. influenzae, este não é o único, mas de maneira geral, é o mais importante associado com esta bactéria⁹⁻¹⁰.

Com relação ao pneumococo o mecanismo de resistência é outro, não por produção de β-lactamase, sendo muito importante que isso fique claro para os clínicos. O uso de inibidores de β-lactamase não ajuda no tratamento de infecções por pneumococos resistentes. Este, infelizmente, é um erro frequente, que não deve ser cometido. Os mecanismos de resistência do pneumococo estão associados a alteração das proteínas ligadoras de penicilina, conhecidas como PBPs.

Importante reconhecer que, infelizmente nós não dispomos aqui no Brasil de dados de resistência de patógenos isolados em orelha média. Os dados de resistência de cepas de pneumococo e *Haemophilus influenzae* disponíveis (Projeto SIREVA¹¹) são de cepas isoladas de pacientes com doenças invasivas, de amostras colhidas no sangue, líquido ou líquido pleural, não representando necessariamente o perfil das cepas causadoras de otites e sinusites. A última publicação do SIREVA, referente às cepas

na bactéria que é a chamado proteína ligadora da penicilina (*Penicillin-Binding Protein - PBP*)¹²⁻¹³, que como o próprio nome diz, irá se ligar ao anel β -lactâmico do antibiótico, permitindo que ele exerça a sua função. Entretanto, a bactéria pode desenvolver resistência, mudando a sua configuração, ou seja, aquele anel β -lactâmico que se acoplava perfeitamente a proteína, nessa nova configuração que ela assume, não consegue mais se acoplar de maneira adequada, dificultando a ação do antibiótico. É evidente que essa resistência tem graus variados de magnitude, sendo isso que irá determinar a maior ou menor susceptibilidade do pneumococo à penicilina e aos demais antibióticos β -lactâmicos¹².

Farmacocinética (PK) e farmacodinâmica (PD)

Os conceitos de farmacocinética (PK) e farmacodinâmica (PD) são fundamentais para uma melhor compreensão dos mecanismos de ação dos antibióticos (**Figura 5**)¹⁴⁻¹⁶. Para os antibióticos β -lactâmicos (**Figura 6 a**) necessitamos que a sua concentração esteja acima da concentração inibitória mínima CIM (*minimal inhibitory concentration* ou MIC) por pelo menos 40% do tempo decorrido entre uma dose e outra ministrada, para que se possa erradicar a bactéria causadora da infecção. Resumidamente esse é o segredo do sucesso: se for utilizado um antibiótico em uma dosagem tal que gere uma concentração que exceda a CIM por mais de 40% do tempo entre uma dose e outra, teremos sucesso para erradicar a bactéria¹³⁻¹⁶.

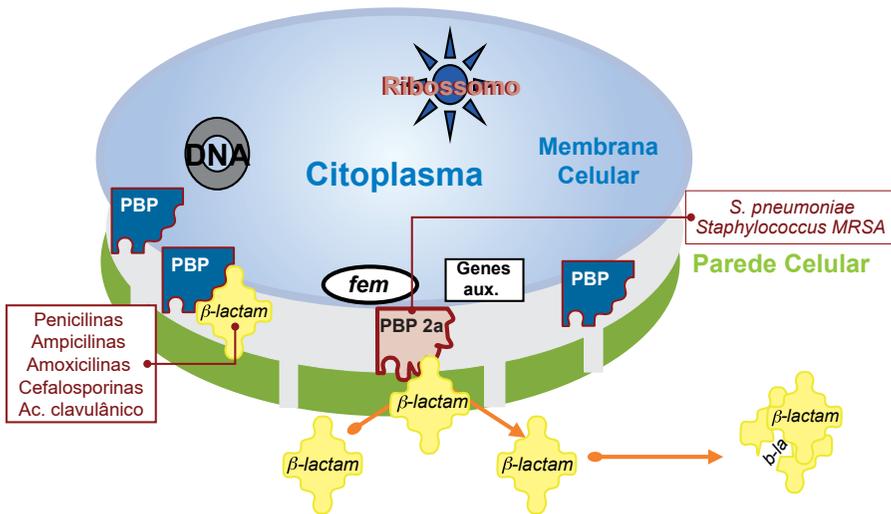


Figura 5. Mecanismo de resistência do pneumococo.

Os macrolídeos, assim como outros grupos de antibióticos, têm outro comportamento, dependendo da concentração obtida com o seu uso (**Figura 6 b**). Esta é a razão pela qual alguns desses macrolídeos podem ser usados uma vez por dia. É muito mais importante para esse fármaco atingir uma alta concentração, sendo que desta forma ele irá aperfeiçoar a sua ação terapêutica. Isso permite aos macrolídeos uma posologia mais cômoda¹⁴.

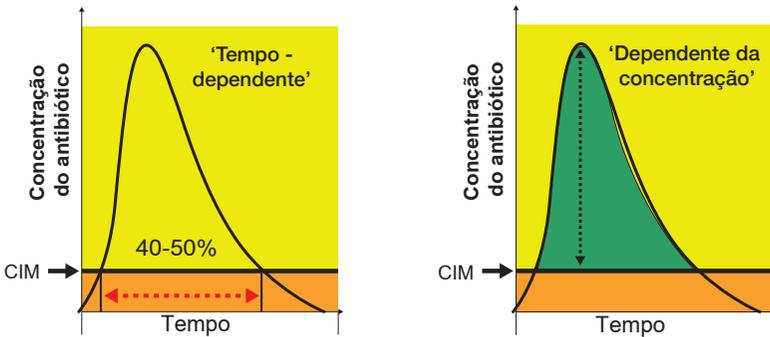


Figura 6. Concentração de antibióticos tempo-dependentes (a) e concentração-dependentes (b) de acordo com o tempo.

Um exemplo do nosso cotidiano: aparece no seu consultório uma criança com OMA causada pelo pneumococo, cuja CIM é de $1\mu\text{mL}$, e você irá utilizar uma amoxicilina, prescrevendo 50mg/kg/dia , por exemplo, de 12 em 12 horas. Nesta situação sabemos que iremos propiciar uma concentração do antibiótico acima da CIM por mais de 40% do tempo entre a primeira e a outra dose do antibiótico. Ou seja: iremos erradicar a bactéria, (erradicar a bactéria de maneira geral se traduz por sucesso clínico). Outra criança vem ao seu consultório também com OMA pelo pneumococo, porém este com uma CIM de $4\mu\text{mL}$, aquela mesma dose que você utilizou de 50mg/kg irá fazer com que o antibiótico, desta vez, fique apenas 20 ou no máximo 30% do tempo acima da CIM. Neste caso, provavelmente não vou conseguir erradicar essa bactéria, e provavelmente eu não terei sucesso clínico. Existe alguma maneira de conseguir superar essa limitação? Sim. Deverei associar um inibidor de β -lactamase? Não. Portanto esse é o ponto crucial, para essas cepas de pneumococo que tem a CIM maior haverá necessidade de darmos uma dose maior do antibiótico, e utilizar a amoxicilina 90mg/kg , para obter a curva adequada (vide **Figura 7**). Com o aumento nas concentrações, teremos mais de 40% do tempo acima da CIM, sendo a presença destas cepas de pneumococo (com CIM de $4\mu\text{mL}$) em proporção significativa em sua comunidade a razão para eventualmente dobrarmos a dose empírica da amoxicilina na abordagem das otites e sinusites.

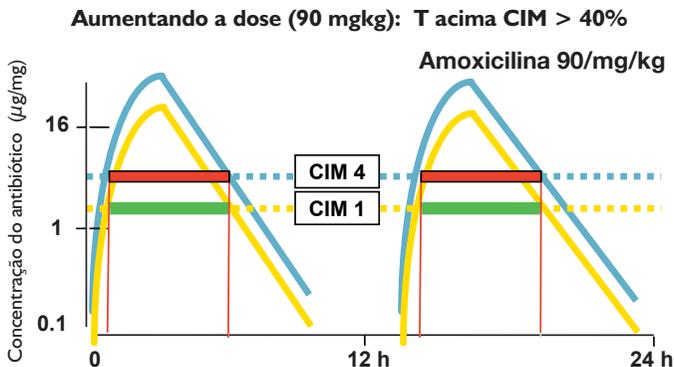


Figura 7. Concentração de antibiótico de acordo com o tempo.

Os parâmetros que definem resistência mudaram, com novas linhas de corte para uso de penicilina parenteral, no tratamento de uma pneumonia, por exemplo¹⁷. Para estas situações clínicas, onde não existem meningites, considera-se um pneumococo sensível se tiver a CIM $\leq 2 \mu\text{mL}$, pneumococo com sensibilidade intermediária com a CIM de $4 \mu\text{mL}$ e pneumococo resistente, única e exclusivamente aqueles com a CIM $\leq 8 \mu\text{mL}$. Para amoxicilina oral os parâmetros são exatamente esses. Portanto: para amoxicilina oral $\leq 2 \mu\text{mL}$ sensível; intermediário $4 \mu\text{mL}$; e resistente $\leq 8 \mu\text{mL}$. Os parâmetros válidos para as cepas de pneumococo isoladas em sistema nervoso central continuam sendo os antigos, ou seja cepas com CIM $> 0,125 \mu\text{mL}$ são consideradas resistentes para penicilina quando em pacientes com meningites.

Uma pergunta importante se destaca: qual é a nossa realidade aqui no Brasil? Novamente iremos recorrer aos dados do SIREVA, lembrando que são dados oriundos de cepas isoladas de infecções invasivas (**Figura 8**). É importante reconhecer que não temos atualmente dados de resistência de cepas isoladas de OMA no Brasil, não há estudos atuais com timpanocentese que forneçam estes dados, portanto inferimos que as cepas que causam as doenças invasivas sejam similares àquelas que causam as OMAs e as sinusites. No gráfico da **Figura 8** temos o perfil de resistência dos últimos 10 anos das cepas de pneumococo isoladas de infecções não meníngeas, sendo que os dados mais recentes, de 2012, mostram que 96% destas cepas (em amarelo) são cepas sensíveis à penicilina (CIM $\leq 2 \mu\text{mL}$), 4% (CIM de $4 \mu\text{mL}$) com susceptibilidade intermediária e 0% de cepas com resistência. Este é o cenário que se aplica utilizando os critérios desta nova linha de corte da sensibilidade dos pneumococos, nos últimos anos, no Brasil, com 0% de cepas de pneumococos com CIM de $\leq 8 \mu\text{mL}$. Traduzindo para prática diária, se estivermos frente a um paciente com uma pneumonia pneumocócica, sinte-se a vontade para utilizar a penicilina cristalina IV na dose de 200.000 unidades por kg. Se assumirmos que as cepas que causam otites e sinusites têm este mesmo perfil, em 96% dos casos de OMAs causados por pneumococos, a dose de 50/mg/kg é suficiente para tratar essas otites e, em 4% dos casos poderá eventualmente ser necessário uma dose maior da amoxicilina.

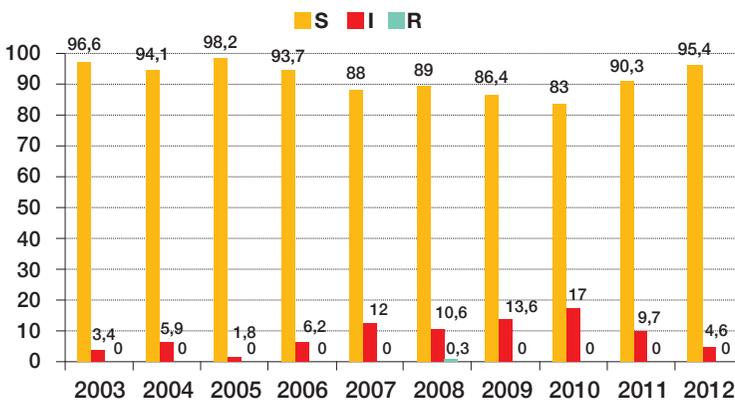


Figura 8. Perfil de susceptibilidade do pneumococo à penicilina (cepas não meníngeas) no Brasil (SIREVA) com os novos parâmetros de resistência.

Um dado interessante (**Figura 8**) é o comportamento recente das taxas de susceptibilidade intermediária. Após a introdução, em 2010, da vacina conjugada com 10 sorotipos do pneumococo (PCV-10) no Brasil, observamos uma tendência de diminuição destas taxas. Portanto está claro que a vacina contempla um percentual significativo dos sorotipos mais associados com resistência, sendo esperado, portanto, que ocorra uma diminuição destas taxas de resistência, fato que vem ocorrendo nos últimos 2 anos, após a introdução da vacina ¹¹.

Para o sulfametoxazol-trimetoprim há 6% de resistência intermediária e 30% de resistência plena. Para a eritromicina, 11% de resistência intermediária, para o cloranfenicol as taxas são mínimas e para a vancomicina a resistência é igual a 0.

Quando comparadas a eficácia da cefuroxima-axetil com o cefaclor, observamos que para as cepas de pneumococo sensíveis a estas duas cefalosporinas mostram desempenho satisfatório, entretanto para as cepas de pneumococo com susceptibilidade intermediária e as com resistência, ambos falham, sendo que o cefaclor falha em mais de 60% dos casos e a cefuroxima falha em 21% dos casos ²⁰. O desempenho do cefaclor é quase igual ao placebo para estas cepas. Para as cepas de *Haemophilus influenzae* também o percentual de falha é significativo para o cefaclor, com cerca de 40% de falha, sendo, portanto, o cefaclor um antibiótico inapropriado para muitos dos casos de infecções do trato respiratório e a cefuroxima sendo inadequada para os pneumococos de susceptibilidade intermediária e para os com resistência ²⁰.

Com relação à azitromicina, o percentual de falhas é similar ao observado com placebo para as cepas de pneumococo com CIM de 2 µ/mL e para as cepas de *Haemophilus influenzae* a azitromicina também apresenta desempenho similar ao placebo. Portanto o uso deste novo macrolídeo é inadequado para o tratamento da OMA, de acordo com estes dados bacteriológicos ¹⁸⁻¹⁹.

Comparando a eficácia da amoxicilina-clavulanato com a azitromicina em crianças com OMA (**Figura 9**) vemos que o desempenho da amoxicilina-clavulanato, tanto para erradicação bacteriológica como para o sucesso clínico, é superior ao da azitromicina ¹⁹.

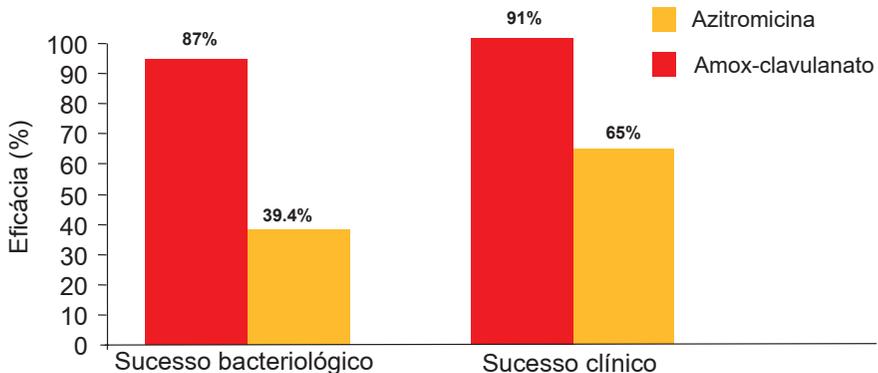


Figura 9. Estudo comparativo da amoxicilina-clavulanato com a azitromicina para erradicação (sucesso) bacteriológico e sucesso clínico no tratamento de OMA.

Um estudo publicado no *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 20, avaliou as taxas de susceptibilidade de cepas de pneumococos, *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis* aos diferentes antimicrobianos, de acordo com os conceitos farmacocinéticos e farmacodinâmicos, encontrando taxas de susceptibilidade para mais de 90% das cepas, entre os antibióticos de uso oral, apenas com a amoxicilina (95%) e com a amoxicilina-clavulanato (95-97%), além das fluoroquinolonas. Usando os limiares de PK/PD, os agentes mais ativos, não-fluoroquinolonas, contra *H. influenzae* e *M. catarrhalis* foram a ceftriaxona, cefixime e amoxicilina-clavulanato. Tanto as cepas de *H. influenzae* como as de *M. catarrhalis* foram altamente suscetíveis para as fluoroquinolonas.

A taxa de falha bacteriológicas em estudos de timpanocentese dupla, que foram alguns dos estudos mencionados, mostra que de fato só a amoxicilina-clavulanato em dose elevada e a ceftriaxona tiveram uma boa efetividade tanto para as cepas de *Haemophilus influenzae* quanto para os pneumococos com suscetibilidade intermediária¹²⁻²⁰.

Devemos também lembrar que em muitas das situações onde ocorre a cronicidade dos processos infecciosos, há a possibilidade da presença dos biofilmes, quando então todos estes conceitos farmacocinéticos e farmacodinâmicos perdem a sua aplicabilidade, pois os antibióticos não conseguem agir em função da presença destes biofilmes²¹.

Conclusão

Este era, portanto, o principal objetivo desta revisão, ou seja, comentar, brevemente, o uso racional dos antimicrobianos e lembrar que em uma significativa proporção das infecções de vias aéreas, há a resolução espontânea, pois as mesmas são de etiologia viral, autolimitadas, sem haver necessidade do uso de antimicrobiano. O antimicrobiano quando prescrito de maneira correta pode reduzir a duração e a magnitude dos sintomas, além de diminuir a chance de complicações em determinadas infecções bacterianas de vias aéreas, como nas sinusites, nas otites e nas faringotonsilites de origem estreptocócica. Lembrar que critérios clínicos rígidos devem ser estabelecidos e também utilizados para o seu diagnóstico. No atual cenário epidemiológico, a amoxicilina e a amoxicilina-clavulanato continuam sendo os antibióticos de escolha para o tratamento das otites e sinusites em crianças em razão do seu perfil de segurança e da sua eficácia. Também é bom lembrar que os conceitos de farmacocinética e de farmacodinâmica não tem aplicabilidade naqueles casos em que há a presença dos biofilmes.

Referências bibliográficas

1. Vergison A. Dagan R et al. Otitis media and its consequences: beyond the earache. *Lancet Infect Dis* 2010
2. Aitken M. Taylor JA. Prevalence of clinical sinusitis in young children followed up by primary care pediatricians. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1998; 152:244-248
3. Wald ER. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Acute Bacterial Sinusitis in Children Aged 1 to 18 Years. *Pediatrics*. 2013; 132:e262–e280
4. Felmingham et al. the Alexander Project:1996-1997. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45:191-201
5. Cars et al. Variation in antibiotic use in the European Union. *Lancet* 2001; 357:1851-1853

6. Shulman S, Bisno A et al. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Group A Streptococcal Pharyngitis: 2012 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2012 (1):1-17
7. Bisno A, Gerber M et al. Practice Guidelines for Streptococcal Pharyngitis. *CID* 2002 (35):113-125
8. Gerber M. Diagnosis and Treatment of Pharyngitis in Children. *Pediatr Clin N Am* 52 (2005) 729–747.
9. Bluestone CD, Klein JO. Microbiology. In: Bluestone CD, Klein JO, eds. *Otitis Media in Infants and Children*. 4th ed. Hamilton, Canada: BC Decker; 2007:101–126
10. Lieberthal A, Carroll A.E. et al. The Diagnosis and Management of Acute Otitis Media. *Pediatrics* 2013 131:e964
11. Organización Panamericana de la Salud. Datos por país y por grupos de edad sobre las características de los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis*, en procesos invasores. Informe Regional SIREVA II 2012. Washington D.C: OPS; 2013.
12. Baquero F, Loza E. Antibiotic resistance of microorganisms involved in ear, nose and throat infections. *Pediatr Infect Dis J*. 1994;13(suppl 1):S9-S14
13. Dagan R. Clinical significance of resistant organisms in otitis media. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19:378-382.
14. Craig WA, Andes D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in otitis media. *Pediatr Infect Dis J*. 1996;15:255-259.
15. Craig WA. Pharmacokinetics/pharmacodynamics parameters; rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis*. 1998;26:1-12.
16. Craig WA. Interrelationship between pharmacokinetics and pharmacodynamics in determining dosage regimens for broad-spectrum cephalosporins. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1995;22:89-96.
17. Weinstein M, Klugman K et al. Rationale for Revised Penicillin Susceptibility Breakpoints versus *Streptococcus pneumoniae*: Coping with Antimicrobial Susceptibility in an Era of Resistance *CID* 2009 48:1596-1600
18. Dagan R, Leibovitz E, Fliss DM, et al. Bacteriologic efficacies of oral azithromycin and oral cefaclor in treatment of acute otitis media in infants and young children. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000;44:43-50.
19. Dagan R, Johnson CE, McLinn S, et al. Bacteriologic and clinical efficacy of amoxicillin/clavulanate vs. azithromycin in acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19:95-104
20. Jacobs M R, Felmingham D, Appelbaum PC et al.. The Alexander Project 1998-2000: susceptibility of pathogens isolated from community-acquired respiratory tract infection to commonly used antimicrobial agents. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2003; 52, 229-46.
21. Wolcott R, Costerton W et al. The polymicrobial nature of biofilm infection *Clinical Microbiology and Infection* 2013 19 (2):107–112