

IMUNOESTIMULANTES NA PREVENÇÃO DE INFEÇÕES RESPIRATÓRIAS EM CRIANÇAS

IMMUNOSTIMULANTS FOR PREVENTING RESPIRATORY TRACT INFECTION IN CHILDREN



Joana Gil¹, João Costa^{2,3,4}, António Vaz Carneiro^{2,3}, Ricardo M Fernandes^{1,3,4}

1. Departamento de Pediatria, Hospital de Santa Maria – Centro Hospitalar Lisboa Norte, Centro Académico de Medicina de Lisboa

2. Centro de Estudos de Medicina Baseada na Evidência, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Centro Académico de Medicina de Lisboa

3. Centro Colaborador Português da Rede Cochrane Iberoamericana, Lisboa

4. Unidade de Farmacologia Clínica, Instituto de Medicina Molecular, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Centro Académico de Medicina de Lisboa

Acta Pediatr Port 2014;45:253-255

INTRODUÇÃO

As infeções do trato respiratório (ITR) são uma causa importante de morbimortalidade em idade pediátrica, sendo a maioria de etiologia viral e autolimitada. A definição de ITR recorrente não é consensual, mas normalmente implica a ocorrência de várias ITR em criança sem doença de base que justifique a sua recorrência. Apesar de em alguns casos poderem surgir complicações bacterianas (otite média aguda, sinusite e bronquite) que podem beneficiar de antibioterapia, a sua utilização indiscriminada é incorreta¹.

Tendo em conta a prevalência das ITR, a sua importância clínica e a sua associação frequente com prescrição inadequada de antibióticos, têm sido desenvolvidas várias estratégias de prevenção, sendo uma das mais utilizadas os imunostimulantes (IS). Estes consistem em moléculas de origem bacteriana, vegetal ou sintética, que interagem com mecanismos imunológicos quer *in vitro* quer *in vivo*². Os lisados bacterianos são os mais utilizados; parecem atuar por imunomodulação, quer específica celular (estimulação Th1) e humoral (secreção de imunoglobulina A), quer inespecífica ativando a imunidade inata^{1,2}. Vários estudos investigaram os efeitos dos IS na imunidade inata e adquirida e a sua eficácia clínica; contudo, não há consenso em relação ao seu real benefício clínico³⁻⁷.

OBJETIVOS

Neste “Cochrane Corner” apresentamos e comentamos os resultados da revisão Cochrane cujo objetivo foi determinar a eficácia e segurança dos IS na prevenção de ITR recorrentes em crianças⁸.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão sistemática de ensaios clínicos aleatorizados e controlados, realizados em idade pediá-

trica, que compararam a utilização de IS *versus* placebo ou dois IS entre si, na prevenção de ITR recorrentes. Excluíram-se *a priori* estudos em crianças com asma, alergia/atopia ou doença respiratória crónica. Utilizou-se metodologia estandardizada das revisões Cochrane, incluindo pesquisa sistemática de estudos até fevereiro de 2011 (incluindo pesquisa nas bases de dados *Cochrane Central Register of Controlled Trials* [CENTRAL], MEDLINE, EMBASE, Google Scholar, Scopus, PASCAL, SciSearch e IPA), avaliação do risco de viés dos ensaios e avaliação da qualidade da evidência pelo sistema GRADE.

O resultado primário definido foi a média de ITR ocorridas em crianças de cada grupo durante o período do estudo. Os resultados secundários foram a redução proporcional de ITR (usando o grupo de placebo como referência) e a incidência de efeitos adversos.

Na metanálise, os resultados foram descritos sob a forma de diferença média (DM) para as variáveis contínuas e risco relativo (RR) para as variáveis discretas. Os resultados foram apresentados com intervalos de confiança de 95% (IC95%). O I^2 foi utilizado como medida da percentagem da variação global entre os estudos que é devida à heterogeneidade.

Foram efetuadas, ainda, análises de sensibilidade restritas a estudos com as seguintes intervenções: IS bacterianos, OM-85 e D53.

RESULTADOS

Foram incluídos nesta revisão 61 ensaios controlados com placebo, que avaliaram crianças com idades compreendidas entre os 6 meses e os 19 anos. Em alguns ensaios foram incluídas crianças sem história de ITR recorrentes que frequentavam infantários/escolas e noutras crianças com ITR recorrentes. A definição de ITR recorrente proposta nos diferentes estudos foi muito variável, desde um episódio de ITR com necessidade de tratamento no último ano até entre três a sete episódios de ITR nos últimos três a 12 meses, com ou sem necessidade de antibioterapia. A duração do

seguimento foi diversa, variando entre dois e 15 meses. A heterogeneidade dos estudos era também evidente no que se refere à intervenção estudada (os IS incluíram produtos bacterianos, extratos vegetais, compostos sintéticos, extratos tímicos e interferão sintético), ao número de ITR no grupo placebo e, ainda, à apresentação e descrição dos resultados.

Apenas 35 destes 61 estudos (4060 crianças) reportaram dados de forma adequada para inclusão na metanálise. Quando comparado com o placebo (Tabela 1), o uso de IS reduziu as ITR em termos absolutos (DM = -1,24; IC95% [-1,54, -0,94]; $I^2 = 94\%$) e em termos de diferença na proporção de ITR (DM = -38,84%; IC95% [-46,37%, -31,31%]; $I^2 = 83\%$) (evidência de qualidade moderada de acordo com o sistema GRADE, ou seja, resultados de estudos futuros podem alterar estas estimativas e, possivelmente, terão impacto importante na confiança em relação às estimativas atuais). A análise restrita a IS bacterianos (D53 e OM-85) produziu resultados semelhantes com menos heterogeneidade estatística (número absoluto de ITR: DM = -1,41; IC95% [-1,92, -0,93]; $I^2 = 94\%$; diferença na proporção de ITR: DM = -41,21; IC95% [-49,10, -33,31]; $I^2 = 72\%$).

Não se verificaram diferenças em termos de efeitos adversos entre o grupo placebo e o do IS, embora apenas 10 estudos fornecessem informação adequada deste *outcome* (evidência de qualidade baixa de acordo com o sistema GRADE, isto é, resultados de estudos futuros provavelmente vão alterar estas estimativas e, muito possivelmente, terão impacto importante na confiança em relação às estimativas atuais) (Tabela 1). Os efeitos adversos mais frequentes foram exantema, náuseas/vómitos, dor abdominal e diarreia.

CONCLUSÕES

Combinando os vários resultados desta revisão, verificou-se que os IS reduziram em 1,24 episódios a média de ITR por grupo, equivalente a uma redução de 39% das ITR comparativamente com o grupo placebo. Os dados sugerem, ainda, que os IS têm um perfil de segurança favorável.

COMENTÁRIO

Existem vários ensaios clínicos isolados que suportam o uso dos IS como medida de prevenção das ITR³⁻⁷. Contudo, a sua utilização permanece controversa e existem incertezas fundamentadas quanto ao âmbito da sua utilização e à sua utilidade na prática clínica. A revisão que aqui se resume reflete bem algumas das limitações da evidência existente. O risco de viés dos ensaios foi na maioria dos casos incerto, por falta de detalhe na descrição da aleatorização, alocação, ocultação e número de crianças que abandonaram os estudos. Existem indícios estatísticos de viés de publicação, ou seja, publicação preferencial de resultados positivos e consequente sobre-estimativa do verdadeiro benefício dos IS. Finalmente, constatou-se uma importante heterogeneidade entre os resultados dos estudos. Os autores sugerem que esta heterogeneidade está sobretudo associada à variabilidade do número de ITR no grupo controlo, mas o espectro de idades das crianças incluídas e a utilização de diferentes IS também são fatores a ter em conta.

Tabela 1. Comparação dos resultados nos ensaios: qualquer imunoestimulante *versus* placebo

Resultado	Número de participantes (estudos)	Magnitude do efeito		Qualidade da evidência (GRADE)
		Diferença média (DM) ou risco relativo (RR) [IC 95%]	Heterogeneidade (I^2)	
Número de ITR	4060 (35)	DM -1,24 [0,94, 1,54]	94%	Moderada
Porcentagem de diferença nas ITR	4060 (35)	DM -38,84 [-47,37, -31,31]	83%	Moderada
Incidência de efeitos adversos gastrointestinais	1457 (10)	RR 0,01 [-0,01, 0,03]	42%	Baixa
Incidência de efeitos adversos cutâneos	1469 (10)	RR 0,00 [-0,01, 0,01]	0%	Baixa

ITR, infeções do trato respiratório.

Não se deve, porém, ignorar os resultados positivos da revisão, indicando que a utilização dos IS pode reduzir a incidência das ITR com uma magnitude assinalável. O efeito protetor parece dependente da ocorrência de um número elevado de ITR, isto é, ser evidente quando o número de infeções a reduzir é mais alto do que a incidência normal para um dado grupo etário. Assim, é provável que o benefício do uso de IS para a prevenção de ITR deva ser limitado a crianças suscetíveis com ITR recorrentes (prevenção secundária).

Importa ainda realçar que as ITR recorrentes são um grupo heterogéneo de entidades clínicas, com etiologia e fisiopatogénese distintas, e que podem constituir um sinal de alarme para a presença de imunodeficiências, doença alérgica ou patologia estrutural ou específica do foro respiratório. É, assim, prioritário despistar fatores predisponentes, utilizando os IS de forma racional.

Em suma, as limitações da revisão supra-descritas implicam cautela na interpretação e extrapolação dos resultados, sendo necessários mais estudos de maior qualidade para melhor definir o verdadeiro benefício clínico dos IS na prevenção de ITR em crianças.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

CORRESPONDÊNCIA

Joana Gil
joanagil1@gmail.com

Recebido: 22/05/2014

Aceite: 02/06/2014

REFERÊNCIAS

1. Esposito S, Musio A. Immunostimulants and prevention of recurrent respiratory tract infections. *J Biol Reg Homeos Ag* 2013;27:627-636.
2. Roży A, Chorostowska-Wynimko J. Bacterial immunostimulants - mechanism of action and clinical application in respiratory diseases. *Pneumonol Alergol Pol* 2008;76:353-359.
3. Schaad UB, Mutterlein R, Goffin H. Immunostimulation with OM-85 in children with acute recurrent infections of the upper respiratory tract. *Chest* 2002;122:2042-2049.
4. Schaad UB. Prevention of paediatric respiratory tract infections: emphasis on the role of OM-85. *Eur Respir Rev* 2005;14:74-77.
5. Gutierrez-Tarango MD, Berber A. Safety and efficacy of two courses of OM-85 BV in the prevention of respiratory tract

infections in children during 12 months. *Chest* 2001;119:1742-1748.

6. Fiocchi, A, Terracciano L, Martelli A, Bernardo L, Calcinaï E, Marcassa S. Ribosome-component immune modulation of respiratory tract infections in children. *Allergy Asthma Proc* 2009;30:S21-S31. doi: 10.2500/aap.2009.30.3248.

7. Olivieri D, Fiocchi A, Pregliasco F, Veehof S, Cantoni V. Safety and tolerability of ribosome-component immune modulator in adults and children. *Allergy Asthma Proc* 2009;30:S33-S36. doi: 10.2500/aap.2009.30.3248.

8. Del-Rio-Navarro BE, Espinosa-Rosales FJ, Flenady V, Sienra-Monge JJJ. Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011;6:CD004974. doi: 10.1002/14651858.CD004974.pub2.