

Ensaio Clínicos de Medicamentos

H. CARMONA DA MOTA

Hospital Pediátrico – Faculdade de Medicina – Coimbra

Resumo

Dois grupos de medicamentos muito frequentemente ensaiados nas doenças benignas e recidivantes da infância são os anti-inflamatórios e os imuno-moduladores. Analisam-se os resultados dos trabalhos apresentados pelos produtores, como prova da sua eficácia.

O nimesulide foi comparado com o paracetamol e com o naproxen. O diclofenac foi comparado com um placebo. Muitos trabalhos foram deficientemente delineados pelo que as conclusões são infidedignas.

Foram analisados os trabalhos apresentados pelas empresas produtoras de timomodulina e de ribosomas bacterianos, como prova da sua eficácia imunomoduladora.

Os trabalhos que pretendem avaliar, sem grupo testemunha, a eficácia de medicamentos nestas doenças, arriscam-se a atribuir ao medicamento resultados esperados pela evolução natural.

Alguns ensaios abertos compararam o resultado da timomodulina e dos ribosomas bacterianos com um grupo testemunha sem placebo. Todos referem melhores resultados usando esses medicamentos mas nem sempre o grupo em ensaio era semelhante ao testemunha.

Alguns trabalhos foram mais bem planeados – ensaios em duplo anonimato contra placebo, com grupos aleatoriamente constituídos. Os resultados foram também favoráveis aos produtos ensaiados mas, curiosamente, por vezes à custa dum aumento da incidência de infecções respiratórias (IR) no grupo sob placebo.

Nunca foi realizado um estudo cruzado, ensaiando timomodulina ou ribosomas bacterianos, no grupo testemunha, no ano seguinte.

É possível que o lisado de timo e os ribosomas bacterianos sejam produtos com um papel interessante na profilaxia das infecções respiratórias recidivantes (IRR) em algumas crianças susceptíveis. Os dados até agora editados pelos produtores não permitem uma conclusão sobre a sua eficácia na profilaxia das IRR das crianças.

Palavras-chave: Ensaio clínicos, anti-inflamatórios, nimesulide, diclofenac, imunomoduladores, timomodulina, ribosomas bacterianos.

Summary

Two drug groups commonly prescribed in recurrent benign URTI are the non-steroidal anti-inflammatories and the immunomodulators. Research presented by the respective Drug Companies as evidence of their efficacy are analysed.

Nimesulide was compared with paracetamol and naproxen; diclofenac compared with a placebo.

As most of the trials undertaken were inadequately designed, the results obtained are unreliable. Timomodulin and bacterial ribosomes were evaluated either in open trials or compared with controls with or without a placebo. With regard to the former, a favourable response may be erroneously attributed to the drug, which could in fact be to the natural evolution of the condition. Better results with the above drugs were consistently obtained from trials using control groups, although the characteristics of these groups were not always similar. The same happened in double blind placebo controlled trials, however with an increase in the incidence of URTI in the placebo group. No cross-linked trials were carried out.

None of the research done to date allow for a clear conclusion regarding the usefulness of these drugs in the prevention of recurrent URTI in childhood.

Key-words: Therapeutical trials, anti-inflammatories, nimesulide, diclofenac, immunomodulators, timomodulin, bacterial ribosomes.

As doenças benignas e recidivantes da infância incomodam as crianças e perturbam a vida dos pais. Um medicamento que fosse capaz de tratar e evitar estas situações justificaria a gratidão dos pais e a fortuna do produtor. Muitos medicamentos têm sido ensaiados.

Estas situações são frequentes, pelo que rapidamente se podem coligir resultados num número apreciável de casos. Há que ter cuidado na organização (e na subsequente análise) de trabalhos que visem avaliar a eficácia de alguma medida terapêutica, de forma a que os resultados sejam fidedignos. Nomeadamente, haverá que:

a) Comparar os resultados com os de um grupo testemunha.

b) Assegurar uma distribuição **aleatória** dos doentes entre o grupo testemunha e o grupo tratado e **verificar se**, apesar deste cuidado, **os 2 grupos são, realmente, semelhantes** (idade, sexo, número de irmãos, frequência de infantário, nível social, doenças anteriores, atopia e outros factores de risco que possam confundir o resultado final).

c) Compensar o «efeito placebo» de qualquer medicação com o uso dum placebo, administrado de modo a que, só no fim do ensaio, o doente/família e o médico saibam em qual dos grupos foi incluída a criança.

d) Assegurar uma colheita **«anónima»** dos resultados, sem conhecimento do grupo a que pertence a criança avaliada – para evitar o viés inerente ao observador envolvido no ensaio (excessivamente céptico ou já convencido da eficácia da droga).

e) Ter em conta a história natural destas doenças – a evolução espontânea para a cura ao fim de poucos dias; a diminuição natural da frequência das «constipações» com a idade; a

tendência a um período de acalmia após um surto de 2-3 acessos próximos; a maior incidência das infecções respiratórias altas no Inverno e nos segundos semestre e ano de vida, a dificuldade de distinguir rinite alérgica duma infecciosa, etc.

f) Manter uma atitude de saudável espírito crítico na discussão dos resultados – ter em conta o significado estatístico mas também o significado clínico das diferenças; o significado dum desvio-padrão mas também o de todo o desvio do padrão habitual.

g) Ter em conta que é mais fácil ver publicado um resultado positivo que um negativo ou nulo. Se se realizarem trabalhos para avaliar a eficácia dum novo medicamento, os que mostrarem resultados medíocres tenderão a não ser submetidos a publicação – e se o forem, a ser recusados pelos editores. Por cada publicação com resultados favoráveis, há que não esquecer outras que terão tido sorte diferente.

h) Analisar as implicações éticas de muitos destes trabalhos.

Dois grupos de medicamentos muito frequentemente ensaiados são os anti-inflamatórios e os imuno-modulares. Convém analisar com cuidado a bibliografia apresentada pelo produtor como prova da sua eficácia.

A – Um grupo de investigadores ⁽¹⁾ comparou a eficácia do **nimesulide** – um novo AINE –, com o **paracetamol**, ambos prescritos aleatoriamente a 40 crianças italianas (3-12A) com infecções respiratórias (IR) víricas, sem antibióticos nos primeiros 3 dias de doença. Concluíram que «**nimesulide** was more effective than **paracetamol** in normalizing body temperature ($p<0,05$) and in reducing the inflammatory indices ($p<0,05$)».

O objectivo dum medicamento antipirético não é **normalizar** a temperatura mas atenuar a febre elevada. A temperatura média dos 2 grupos, no fim do 1.º dia de terapia, era de 37,7 vs 37,2°C, uma diferença que, sendo estatisticamente significativa, é clinicamente irrelevante.

Não admira que o **nimesulide** tenha conseguido melhores índices inflamatórios (VS, proteína C, leucocitose) que o **paracetamol**, cuja actividade anti-inflamatória é insignificante.

Outro trabalho sobre o mesmo medicamento, merece ser comentado. Cento e dez crianças italianas, de 3 a 6 A, com IR altas, foram aleatoriamente distribuídas por 2 grupos de tratamento – **nimesulide** e **paracetamol** – administrados 3 a 4 i.d., até apirexia ⁽²⁾.

O espectro diagnóstico era muito variado – de otite média a faringite e de laringite até d. exantemática (cuja não referem). Não foi referida a etiologia nem outros medicamentos usados (nomeadamente antibióticos), o que torna difícil a comparação, embora seja de esperar que não tenha sido muito diferente entre os grupos.

A queda de temperatura e a evolução dos sintomas (dor local e mal estar) foi semelhante nos dois grupos.

Concluem que «**Nimesulide** was as effective as **paracetamol** in reducing fever», conclusão irrelevante, dado não sabermos qual teria sido a evolução espontânea dos mesmos doentes sem qualquer antipirético – a temperatura média matinal era de 37,5°C no 3.º dia de terapêutica.

Concluem também que «**Nimesulide**... appears to be at least as effective as **paracetamol** in terms of... anti-inflammatory activity», o que não abona muito em favor do medicamento ensaiado, dado que a actividade anti-inflamatória do **paracetamol** é insignificante...

Outro grupo comparou a eficácia do **nimesulide** com a do **naproxen**, outro AINE, prescritos aleatoriamente a 99 crianças mexicanas com idades muito variadas (1-12A), que sofriam de «faringo-amigdalite» provavelmente vírica ⁽³⁾.

Os medicamentos eram administrados a horas diferentes, o que tornava impossível uma colheita «anónima» dos resultados. Mais estranho era o protocolo terapêutico – todas as crianças tomaram os medicamentos 2 a 3 vezes por dia, durante 8 dias, mesmo que a febre e o desconforto tivessem desaparecido (!), quando apenas 20% necessitarão de antipiréticos após 24h de terapia ^(3a).

Em regra uma nova terapia costuma comparar-se com a estabelecida. É estranho que se tenha utilizado como padrão da terapia da «faringo-amigdalite», o **naproxen** 3 i.d. durante 8 dias. Dez das cinquenta (20%) crianças manifestaram náuseas e 8 dores abdominais, de 1 e 6 dias de duração – sem que a medicação (escusada) tivesse sido interrompida.

O **nimesulide** foi julgado mais eficaz que o **naproxen** – no que se refere a «fever, pain, inflammation and nasal obstruction».

Mas é curioso que o grupo sob **naproxen** tenha apresentado uma temperatura média superior a 39°C no 3.º dia de terapia (o que pressupõe mais de 3 dias de doença) apesar de submetido a 3 doses diárias de **naproxen**. Não é esta a história natural da doença ^(3a), o que leva a suspeitar que o grupo sob **naproxen**, apesar de obtido aleatoriamente, não representa o padrão de faringo-amigdalite da criança.

Um outro trabalho compara a eficácia do medicamento com a do **acetilsalicilato de lisina** ⁽⁴⁾ em 2 grupos de 35 crianças italianas com IR febris, tratadas simultaneamente com antibióticos.

Embora não refiram distribuição aleatória dos doentes, as características dos 2 grupos «did not differ **significantly**» (sublinhado meu), à partida – a temperatura média nos 2 grupos era **exactamente** a mesma (38,9°C). Os autores sugerem que a rapidez do efeito antipirético do **nimesulide** foi maior porque, 5 horas depois, a temperatura média deste grupo era **0,17°C** inferior...

Também afirmam que «The positive effect of **nimesulide** was confirmed statistically by the number of doses required to achieve (definitive) resolution of fever» (2.1 vs 3.3) e que «...in **both groups**, there was a significant improvement in pharyngeal redness, swelling of lymph glands and tonsils, and cough...» que interpretam como significando «**nimesulide** to be an effective anti-inflammatory agent».

Isto é, atribuem toda a evolução dos sintomas apenas aos medicamentos ensaiados, esquecendo o papel dos antibióticos... e a história natural destas doenças.

Outro AINE cuja forma pediátrica foi recentemente introduzida no mercado português é o **diclofenac** (Voltaren ®).

Entre a bibliografia referida pelo produtor, figuram dois trabalhos realizados em crianças brasileiras. Um destes trabalhos ⁽⁵⁾ refere-se a crianças de 6-12 A medicadas sistematicamente **durante 7 dias**, com amoxicilina e **diclofenac**, por infecções respiratórias superiores (23 amigdalites e 26 «rinofaringoamigdalites»), cujos resultados foram comparados com um grupo testemunha medicado com amoxicilina e placebo – o excipiente do Voltaren ®. Em metade (37/71) destas crianças foi referido corrimento nasal **antes do início** do tratamento.

No 2.º dia de terapêutica o número de crianças que já se não queixava de disfagia era quase 3 vezes superior no grupo

ensaiado. No 7.º dia, **1/4 das crianças do grupo testemunha ainda se queixavam de disfagia** o que não acontecia em **nenhuma** das crianças sob **diclofenac**.

Antes de concluir pela eficácia do medicamento, possível face aos resultados do 2.º dia, há que considerar a hipótese de uma diferente etiologia das infecções respiratórias dos dois grupos, perante os estranhos resultados do 7.º dia, apesar de ser de admitir que as crianças tivessem sido aleatoriamente distribuídas pelos 2 grupos, o que o texto não afirma.

Um outro trabalho, avaliou a eficácia do **diclofenac** na otite aguda de crianças dos 6M aos 6A. Um grupo destas crianças foi medicado com **amoxicilina e diclofenac durante 7 dias** e os resultados comparados com um grupo testemunha medicado com **amoxicilina e placebo** (6).

Em regra uma nova terapia deve comparar-se com a estabelecida. Em vez de utilizar um placebo, haveria que prescrever o analgésico-antipirético que é recomendado utilizar em caso de dor ou febre alta. Assim, mais que louvar os resultados obtidos no 2.º dia (40% de crianças sem otalgia e 84% apiréticas) há que discutir o significado do facto estranho de 2/3 das crianças sob **amoxicilina** e placebo ainda se queixarem de otalgia no 7.º dia de terapêutica! Não é esta a história natural da otite média.

Indispensável é ainda avaliar bem a taxa de efeitos secundários de um novo medicamento não essencial como o **diclofenac** em crianças. Tanto neste como no trabalho precedente apenas avaliaram a tolerância (os efeitos secundários clinicamente evidentes) tal como parece ter sido o caso nos 3 trabalhos latino americanos, referidos na bibliografia.

B – Dada a epidemiologia das infecções respiratórias superiores, é de esperar que as crianças sem défices imunes tenham várias infecções respiratórias – experiências imunes – nos primeiros meses/anos, cuja frequência se atenua com a idade. Poderá acontecer que, por razões várias, essas infecções se concentrem num curto período, a que se seguirá outro de menor frequência.

É neste contexto que há que analisar criticamente os resultados de trabalhos que pretendem avaliar, **sem grupo testemunha**, a eficácia de medicamentos nestas doenças. Haverá tendência a recrutar para estes ensaios terapêuticos, sensatamente, as crianças que mais terão a lucrar com eles – as de maior frequência de infecções.

Analisei os trabalhos apresentados pela empresa produtora de timomodulina, como prova da sua eficácia. Este é um produto obtido a partir dum lisado de timo de vitela, pertencendo à classe dos imunomoduladores – imunoestimulantes de largo espectro. Os 5 primeiros trabalhos não apresentam grupo testemunha.

Crianças portuguesas com infecções respiratórias recidivantes no ano anterior, foram medicadas com **timomodulina**, durante 90 dias consecutivos (7-12). Nalguns casos o número de crianças era muito pequeno – 9 (11), 11 (9). Durante o período de tratamento, tiveram muito menos episódios [51,6% (8) a 10,4% (11) que no ano anterior] e dias de febre.

Não os tendo comparado com um grupo testemunha, não se pode concluir que essa diferença (estatisticamente significativa) não é a que seria de esperar pela evolução natural destas situações – a imunização espontânea depois de um surto de infecções respiratórias recorrentes (6,3 em 3 meses) (7).

De 130 crianças enviadas por IRR bacterianas, apenas 24 manifestaram tais infecções em 4 meses (Outono) de observação (13).

Por outro lado, comparam dados colhidos prospectivamente com dados retrospectivos, com todos os riscos inerentes às partidas que a memória nos prega, em especial quando os dados são colhidos como o afirmam ter sido:

– os do «ano anterior e no mesmo período de um ano de ensaio» (9);

– «a história clínica anterior das crianças nos últimos 12 meses com incidência no período sazonal do ano anterior» (8);

– a história clínica anterior do doente nos últimos 12 meses incidindo particularmente no mesmo período sazonal do ano anterior» (11) (sublinhados meus).

É difícil considerar que um lactente de 6 ou 4 meses (9, 12) tenha tido IRR; mais difícil é avaliar a frequência de infecções em igual período do «ano anterior».

Afirmam que «as melhorias clínicas registadas persistiram nos meses seguintes» (8) mas, como não referem os dados respectivos, privam-nos duma informação clinicamente muito importante.

Referem ter observado «uma redução da resposta infecciosa observada pela diminuição da contagem de linfócitos de 9130 (± 2350) para 8467 (± 3582)» (8).

É discutível que o número de linfócitos no sangue periférico traduza uma resposta infecciosa; é seguro que esta pequeníssima diferença (7,3%) – cinco vezes inferior ao desvio padrão –, não é clinicamente significativa. O mesmo se poderá dizer do «aumento» dos valores médios das taxas séricas de IgA de 115,1 para 118,9, uma diferença de 3,3% (8).

Reparem que se não trata duma picuinha; quem considera tal diferença, estará de tal modo «convencido» da eficácia do medicamento, que a discussão dos resultados se arrisca a ser enviesada:

– os autores consideraram que **só** «não se atingiram» resultados estatisticamente significativos de uma «normalização do sistema imunitário» devido ao (pequeno) número de pacientes» (8).

É possível que tenham razão, mas não o podem provar.

Outros verificaram uma significativa diminuição do número de IR durante os 3 meses da terapia com timomodulina, em 61 crianças com infecções respiratórias recorrentes (IRR) sazonais (12).

Se as IRR eram sazonais, seria de admitir que após um período de crises frequentes, houvesse um período de acalmia. A diminuição da frequência das IR não se pode atribuir exclusivamente à terapia. Como não há grupo testemunha, esta dúvida não pode ser esclarecida, tanto mais que só as crianças que «cumpriram **integralmente** o protocolo» foram avaliadas.

Como não nos dizem quantas foram inicialmente recrutadas, pode admitir-se que aquelas em que a medicação não foi tida como eficaz pela família, abandonaram o ensaio. Só ficaram (e só foram avaliados) os melhores resultados? Não se trata de por em causa a boa fé dos autores mas apenas de analisar criticamente os dados **tal como foram apresentados**.

Após 3M de terapia, verificaram uma elevação insignificante das taxas séricas de IgG, uma moderada elevação das de IgA (7, 12) e uma nítida **baixa** das taxas de IgE (7, 12). (Quadro I).

QUADRO I
Evolução de Igs séricas após 90 dias de Timomodulina
(% do valor inicial)

	IgG	IgA	IgM	IgE
(7)	123	118	116	56
(8)	89	103	105	77
(9)	111	108	87	81
(11)	108	110	108	110
(12)	106	138	126	44
Média	107	115	108	74

A elevação fisiológica dos valores de Igs nos primeiros semestres de vida é considerável pelo que é difícil avaliar o significado da elevação verificada com 3M de intervalo. O leque etário destas crianças era muito grande – de 10 meses a 9 anos ⁽⁹⁾; de 4 M a 6 A ⁽¹¹⁾; de 6 M a 11 A ⁽¹²⁾. As crianças de menos de 2 anos não reagirão exactamente como as de 10A nem a evolução dos dados imunológicos será sobreponível. O lactente recrutado aos 6M, terá iniciado as IRR aos 3, no período de hipogamaglobulinemia fisiológica. É natural que, 3 meses depois, as taxas séricas de IgG, IgA ^(11,12) [e IgM ⁽¹²⁾] sejam consideravelmente superiores.

O que é notável é a **baixa** significativa dos valores da IgE, tanto no total das crianças como nas 14 crianças asmáticas ⁽¹²⁾. Este facto, aliado à alegada sazonalidade das «I»R, pode significar tanto uma menor exposição a alérgenos sazonais (polens?) como a um efeito imunomodulador do medicamento.

Como não há grupo testemunha, esta dúvida não pode ser esclarecida.

Não se pode, pois, concluir com segurança, que a melhoria clínica e as alterações imunitárias sejam devidas ao medicamento – poderá tratar-se da evolução espontânea do sistema imune deste grupo de crianças.

«...Quase não falava ainda. Quina não hesitou em proceder com ele à cerimónia do «menino do fole», usada na região com crianças de fala atrasada, e que consiste numa pequena peregrinação presidida pela madrinha. Deverá ela pedir, em três casas em que a porta de entrada seja oposta à porta de saída, «alguma coisinha para o menino do fole que quer falar e não pode»; a criança leva os pés enrolados numa ressequida membrana do saco das águas, aproveitada dalgum parto por velhas e previdentes comadres... Alguns dias depois o menino começou a falar...» Agustina Bessa Luís. A SIBILA. 1953

A estrutura dos trabalhos seguintes suscita menos reparos. Seis destes ⁽¹⁴⁻¹⁹⁾ foram ensaios abertos, comparando o resultado da **timomodulina** com um grupo testemunha sem qualquer medicação (sem placebo). Todos referem resultados significativamente diferentes (melhores) que os dos grupos testemunha.

Crianças com IRR sazonais, foram divididas em 2 grupos: – um sem qualquer terapia, servindo de testemunha e outro tratado com timomodulina ⁽¹⁴⁾ que mostrou uma diminuição considerável da incidência de IR ($p < 0,001$).

Infelizmente, as crianças do grupo em ensaio eram oriundas dum estrato social mais elevado e com menor exposição ao fumo do tabaco. Também sob o ponto de vista biológico, os 2

grupos não eram semelhantes – à partida os valores séricos de IgA, IgG e IgM eram (60, 40 e 70%) superiores no grupo em ensaio.

Embora o número de episódios infecciosos antes do ensaio tenha sido semelhante (3.3-3.2/A), estes parecem ter sido mais aparatosos no grupo em ensaio, quer quanto ao número de dias de febre (9.1 vs 6.4), de tosse (16.2 vs 5.2) e de rinorreia (28.0 vs 13.3).

Não tendo usado um placebo – o que impede uma colheita «anónima» dos resultados (ao grupo testemunha «não se fez nada» e os dados são referidos pelos pais – é difícil afirmar seguramente qual a eficácia da **timomodulina**, cujos resultados parecem realmente notáveis. Acontece que o grupo testemunha, também mostrou uma diminuição significativa de dias de doença ($p < 0.001$), de febre e de rinorreia ($p < 0.05$), embora a diferença não tenha sido tão nítida.

Afirmam que os excelentes resultados já verificados durante os 3 meses de terapia com **timomodulina**, se mantiveram nos meses seguintes, mas não referem esses dados nem infelizmente os comparam com os da série testemunha.

Outro grupo ⁽¹⁵⁾ acompanhou, durante 9 meses, um grupo de 20 crianças de 2 a 12 A, escolhidas aleatoriamente, numa consulta de alergologia pediátrica, atópicas ou não, sofrendo de IRR e medicadas durante os primeiros 40 dias com **timomodulina**. Os resultados foram comparados com os de 20 crianças de idade semelhante que «recorreram à consulta externa pela primeira vez, sem diagnóstico estabelecido».

Apenas com estas informações, dificilmente se pode aceitar que este grupo sirva de testemunha ao anterior: – a situação de partida parece muito diferente. Não foi utilizado um placebo, cuja utilidade se não pode ignorar nestas situações, em especial quando o «questionário (foi) preenchido diariamente pelos pais», como era o caso.

Foram excluídos apenas 3 doentes «por realizarem medicações que poderiam interferir com os resultados» durante os 9 meses do ensaio.

Dado que os resultados avaliados incluíam tosse e pieira, somos levados a concluir que quase não haveria crianças asmáticas na amostra numa consulta de alergologia.

O medicamento foi administrado durante 40 dias (e não os 90 dias recomendados pelo produtor); durante os primeiros 90 dias (40 de terapia e 50 de vigilância), o número de dias de febre, de tosse, de pieira, de absentismo escolar e de antibio-terapia foram surpreendentemente idênticos nos dois grupos – os da consulta de alergologia e os que «recorreram à consulta externa pela primeira vez, sem diagnóstico estabelecido»; só nos meses seguintes se verificou uma diferença significativa.

Os resultados então verificados foram tão bons que os autores admitem que «seriam superiores se o período de tratamento tivesse sido alargado para os 60-90 dias», uma extra-polação arriscada.

Por fim, um outro grupo ⁽¹⁶⁾ comparou o resultado da terapia com **timomodulina**, durante 90 dias em 41 crianças de 10M a 9A (média 3.8A) de idade, seguidas em consultas de alergologia, por infecções respiratórias recorrentes, com o obtido num grupo de 14 crianças de idade semelhante, «a quem foi administrada a terapêutica habitual e que serviu de grupo de controle».

Acontece que, como os autores reconhecem, este último grupo incluía «crianças com sintomatologia menos grave» (um número médio de episódios infecciosos/ano 3 vezes inferior ao do grupo onde o medicamento foi ensaiado), o que compromete qualquer comparação e consequentemente a conclusão que «os resultados obtidos parecem demonstrar no plano clínico o interesse da utilização de **timomodulina** ...na profilaxia das IRR».

É difícil perceber qual o número de episódios infecciosos no ano precedente, do grupo «de controle» (3.5 em média) quando um dos critérios de inclusão era, precisamente, «IRR com uma frequência superior a 6 episódios/ano no ano precedente», pelo que deve tratar-se de lapso.

Nespoli ⁽¹⁷⁾ refere resultados preliminares sem análise estatística; dado que foram obtidos em 1991, há que esperar pelos resultados definitivos.

Nespoli et al ⁽¹⁸⁾ tentaram a prevenção primária de IRR em crianças que entraram para jardim-escola (idade média de 3A). 91 foram aleatoriamente tratadas com **timomodulina** durante 3 meses e os resultados foram comparados com os de 62 testemunhas (não referem se terão feito placebo). No fim do tratamento (3M) metade (49%) das crianças tratadas não tinha qualquer infecção, o que só aconteceu a 1/4 (24%) das testemunhas, uma diferença notável que ainda se tornou mais significativa nos 3 meses após o tratamento – das 47 crianças tratadas apenas 9 terão tido um ou mais episódio infeccioso contra 13 das 25 testemunhas (uma diferença que não pode ser atribuída ao acaso) ($p < 0.01$).

Infelizmente não nos dizem se a colheita dos resultados foi anónima. Acontece que, das crianças que iniciaram o ensaio apenas menos de metade o terminaram; embora esta enorme perda se tenha verificado tanto no grupo sob **timomodulina** como no testemunha, este desfalque enfraquece as conclusões, tanto mais que não sabemos a razão das desistências.

Os resultados de Galli et al ⁽¹⁹⁾ foram significativamente melhores no grupo sob **timomodulina** mas verificou-se uma percentagem enorme (21,7%) de abandonos, o que impede uma análise segura da eficácia, tanto mais que não houve perdas no grupo testemunha (sem medicação).

Um céptico dirá que os insucessos desistiram do ensaio...

Sem placebo e sem colheita «anónima» dos resultados, **não se pode evitar o viés inerente a todo o observador envolvido**, o que contamina os resultados.

Os trabalhos italianos de Longo et al ⁽²⁰⁾, Fiocchi et al ⁽²¹⁾ e Corrias et al ⁽²²⁾, foram mais bem planeados – ensaios em duplo anonimato contra placebo, com grupos aleatoriamente constituídos.

Os resultados foram favoráveis mas, curiosamente, em 2 casos ^(20, 21) à custa dum aumento da incidência de IR no grupo sob placebo, o que não é de crer que susceptibilize a infecções.

De 19 crianças sob placebo (média etária de 5.7A), 9 tiveram um número de IR igual ou superior ao do ano anterior ⁽²⁰⁾.

Os dois grupos de crianças de Fiocchi et al ⁽²¹⁾ eram muito pequenos (8 contra 7) e não parecem semelhantes – a média etária do grupo testemunha era 1.4A inferior. 3/8 crianças tinham $\leq 6A$ contra 0/7 do grupo sob **timomodulina**. Durante os 6M de avaliação (3M de terapia e 3 subsequentes) a incidência de infecções no grupo tratado foi 68.4% da do placebo ⁽²²⁾. Também neste estudo, 4/8 crianças do grupo sob placebo tive-

ram 45% mais infecções no período de estudo que no ano anterior. Acontece que perderam 19% das crianças inicialmente recrutadas e que o número de infecções no ano anterior era significativamente superior no grupo tratado ($X=8.8$; $5 \geq 10$) que no placebo ($X=6.5$; $0 \geq 10$) ($p < 0.01$; Mann-Withney test), onde uma das crianças tinha tido 5 episódios no ano anterior, quando as condições de recrutamento implicavam ≥ 6 .

Foi pena que não tenham feito um estudo cruzado, ensaiando timomodulina no grupo testemunha, no ano seguinte. Após o sucesso do ensaio, impunha-se oferecer igual oportunidade às crianças que serviram de testemunho; a eficácia deste produto ficaria mais solidamente apoiada.

O Ribomunyl® é um produto constituído por ribosomas dos germes mais frequentemente em causa nas infecções bacterianas das vias aéreas superiores, utilizado como imunestimulante específico e inespecífico. A empresa produtora disponibilizou os trabalhos pediátricos que analisarei. São todos franceses.

Os 3 primeiros trabalhos foram abertos e sem grupo testemunha. Os resultados foram excelentes – uma acentuada diminuição da incidência (37% ⁽²³⁾ a 43% ⁽²⁵⁾ do valor anterior); «bons ou muito bons» em 82.4% ⁽²⁴⁾.

Num trabalho multicêntrico ⁽²³⁾, a frequência de IR durante os 6 meses de administração do medicamento foi muito inferior à das mesmas crianças num «período de referência» (provavelmente idêntico) do ano anterior. A idade das crianças variou dos 0 aos 15A.

Noutro trabalho ⁽²⁴⁾ a frequência de IR durante os 6 meses de administração do medicamento, foi comparada com a do ano anterior.

Infelizmente só puderam analisar 2/3 crianças inicialmente recrutadas; os critérios de inclusão apresentados foram apenas «infecções recidivantes» e a discussão não demonstra espírito crítico.

Depois duma introdução laudatória [«large pouvoir immunoprotecteur de Ribomunyl», cuja apresentação em comprimidos «convient particulièrement bien à l'enfant, car it peut être croqué, sucé, écrasé aissi bien qu'avalé». «Ainsi Ribomunyl comprimés (sic), en stimulant l'immunité des muqueuses, permet une protection accrue contre les infections respiratoires»], citando apenas 2 comunicações (num colóquio e num congresso) ⁽²⁵⁾, compararam-se os resultados obtidos nos 6M de terapia com Ribomunyl® a 50 crianças (25 asmáticas e 8 com **refluxo gastro-esofágico** (!) que sofriam de IRR, com os do ano anterior ⁽²⁵⁾.

Os resultados foram formidáveis – 43% do número anterior de infecções – tanto mais que 1/4 das crianças apresentaram resultados fracos ou nulos.

Como não usaram testemunha, não podemos avaliar o valor da diminuição espontânea, de esperar nestas circunstâncias. Foram ensaios abertos, o que impede a neutralização do viés inerente a qualquer observador envolvido.

Os dois últimos trabalhos foram mais bem delineados – em duplo anonimato contra placebo.

Os resultados da terapia com **Ribomunyl®** em 18 crianças de 3 a 5A, sofrendo de IRR (≥ 3 episódios infecciosos com antibioterapia/A), comparados com os de 20 crianças sob placebo, foram francamente favoráveis ao medicamento – 58% da

incidência anterior contra 120% do grupo testemunha, uma eficácia de 48% ⁽²⁶⁾.

Infelizmente as infecções que as crianças em ensaio sofreram no ano anterior (o período de referência), eram mais graves que as do grupo testemunha.

É estranho que o grupo sob placebo tenha tido um número de infecções superior ao do ano anterior; mais estranho ainda quanto estes valores se referem a 6 meses (Janeiro a Junho) enquanto o período de referência seria de 12M. Deve tratar-se de lapso; a ser verdade o que está escrito, o placebo poderá ser incriminado no aumento de 240% da incidência de IR.

Os resultados dum trabalho semelhante ⁽²⁷⁾, foram muito favoráveis ao Ribomunyl® – a incidência foi 57.6% da do ano anterior, contra 91.7% no grupo placebo, uma eficácia de 62.8%. O resultado do medicamento foi considerado medíocre em 1/4 das crianças.

Infelizmente os dois grupos (medicamento e placebo), embora obtidos de modo aleatório, não eram semelhantes – o grupo placebo tinha mais crianças do sexo masculino (20/12 vs 17/15), uma média etária inferior e onde 50% (vs 2/3) estavam amigdalectomizadas. Embora estas diferenças não atinjam significado estatístico, tendem todas no mesmo sentido.

Foi pena que não tenham feito um estudo cruzado, ensaiando Ribomunyl® no grupo testemunha, no ano seguinte. Após o sucesso do ensaio, impunha-se oferecer igual oportunidade às crianças que serviram de testemunho; a eficácia deste produto ficaria mais solidamente apoiada.

É possível que o lisado de timo e os ribosomas bacterianos sejam produtos com um papel interessante na profilaxia das IRR em algumas crianças susceptíveis. Os dados até agora editados pelos produtores não permitem uma conclusão sobre a sua profilaxia das IRR das crianças.

Crianças que haviam sofrido de infecções respiratórias prolongadas associadas a défices de IgA ou de subclasses de IgG foram reconvocadas 6 anos depois. As que comparecem, não mais tinham apresentado infecções respiratórias e os parâmetros imunitários tinham normalizado ⁽²⁸⁾.

Os indígenas da Polinésia atribuem a reparição do sol à força mágica da dança sagrada, que ritualmente executam sempre que acontece um eclipse.

Pelo facto de os dados apresentados não permitirem afirmar, com segurança, a eficácia dum medicamento, não pode concluir-se que este não tenha sido eficaz. Significa apenas que nenhum dos trabalhos – muitos deficientemente delineados – o conseguiu provar.

Os dados analisados sugerem que as crianças a quem foram administrados estes medicamentos durante 90 dias tiveram um número de episódio infecciosos significativamente inferior aos do grupo testemunha. Esta diminuição, que foi curiosamente semelhante com os dois medicamentos, variou entre 1/3 ⁽²⁰⁾ e 2/3 ^(17, 21, 22), [se excluirmos o valor anómalo de 18,4% ⁽¹⁴⁾] para a timomodulina e entre 1/2 ⁽²⁶⁾ e 2/3 ⁽²⁷⁾ com o Ribomunyl®, onde é de esperar resultados medíocres em 1/4 das crianças ^(25, 27).

Se os dados até agora publicados não justificam que se aconselhem estes medicamentos na profilaxia sistemática de IRR das crianças, permitem que, perante uma criança com IR de frequência ou gravidade anormais, o médico pondere se o even-

tual benefício de reduzir de um a dois terços o número de infecções esperadas, justificará o incómodo de tão longa e dispendiosa medicação.

BIBLIOGRAFIA

- Gianiorio P, Zappa R, Sacco O et al. Antipyretic and anti-inflammatory efficacy of nimesulide vs paracetamol in the symptomatic treatment of acute respiratory infections in children. *Drugs* 1993; 46 (Suppl 1): 204-7.
- Polidori G, Titti G, Pieragostini P, Comito A, Scabicabarozzi I. A comparison of nimesulide and paracetamol in the treatment of fever due to inflammatory diseases of the upper respiratory tract in children. *Drugs* 1993; 46 (Suppl 1): 231-3.
- Salmon Rodriguez LE, Arista Viveros HA, Lujan ME et al. Assessment of the efficacy and safety of nimesulide in paediatric patients with respiratory tract infections. *Drugs* 1993; 46 (Suppl 1): 226-30.
- McIntyre J, Hull D. Comparing efficacy and tolerability of ibuprofen and paracetamol in fever. *Arch Dis Child* 1996; 74: 164-7.
- Capella L, Guerra A, Laudizi L, Cavazzuti GB. Efficacy and tolerability of Nimesulide and lysine-Acetylsalicylate in the treatment of paediatric acute respiratory tract inflammation. *Drugs* 1993; 46 (Suppl 1).
- Batista NA, Kyrmsse R, Zago MC, Schincarioli SM, Nader MC, Almeida J. Ação do diclofenaco resinato gotas, associado a antibiótico, no tratamento das infecções das vias aéreas superiores. *Arq Bras Med* 1985; 59: 479-84.
- Ayres W, Felga JCC, Câmara FO. Avaliação clínica do diclofenaco resinato gotas no tratamento de otites agudas na infância. *A Folha Médica* 1985; 91: 229-34.
- Almeida JF. Estudo clínico com Timomodulina (Leucotrofina) na profilaxia e tratamento das infecções das vias aéreas superiores recidivantes da criança. In: Pacheco JA, Cunha FB, eds. Timomodulina. 4 anos de experiência em Portugal. Lisboa, L. Lepori; 1995: 157-76.
- Melo A, Carvalho C, Ferreira C. Utilização de um derivado tímico (Timomodulina) na profilaxia e tratamento das infecções respiratórias recorrentes (IRR) na criança. In: Pacheco JA, Cunha FB, eds. Timomodulina. 4 anos de experiência em Portugal. Lisboa, L. Lepori; 1995: 135-43.
- Trindade JC, Simões MH. Timomodulina na profilaxia das infecções respiratórias recorrentes (IRR) na criança. Estudo clínico e imunológico. In: Pacheco JA, Cunha FB, eds. Timomodulina. 4 anos de experiência em Portugal. Lisboa, L. Lepori; 1995: 67-81.
- Câmara R, Marques A, Romeira J, Borges F. Profilaxia das infecções respiratórias recorrentes na consulta de Imunoalergologia do Centro Hospitalar do Funchal. In: Pacheco JA, Cunha FB, eds. Timomodulina. 4 anos de experiência em Portugal. Lisboa, L. Lepori; 1995: 83-93.
- Medina MS. Estudo clínico com timomodulina na prevenção e tratamento das IRR nas crianças e adultos. In: Pacheco JA, Cunha FB, eds. Timomodulina. 4 anos de experiência em Portugal. Lisboa, L. Lepori; 1995: 101-111.
- Lopes RB. Avaliação clínica da eficácia terapêutica da Timomodulina (Leucotrofina®) em crianças com infecções respiratórias recorrentes (IRR) sazonais. In: Pacheco JA, Cunha FB, eds. Timomodulina. 4 anos de experiência em Portugal. Lisboa, L. Lepori; 1995: 197-208.
- Nydahl-Persson K, Petterson A, Fasth A. A prospective, double-blind, placebo-controlled trial of iv immunoglobulin and trimethoprim-sulphamethoxazole in children with recurrent respiratory tract infections. *Acta Paediatr* 1995; 84: 1007-9.
- Amorim AC. Estudo clínico controlado com Timomodulina (Leucotrofina) em ambulatório na profilaxia e tratamento das IRR em crianças. In: Pacheco JA, Cunha FB, eds. Timomodulina. 4 anos de experiência em Portugal. Lisboa, L. Lepori; 1995: 121-33.
- Beirão I, Afonso C, Santos L, Oliveira JA. Ensaio clínico com timomodulina nas infecções respiratórias recorrentes (IRR) na criança. In: Pacheco JA, Cunha FB, eds. Timomodulina. 4 anos de experiência em Portugal. Lisboa, L. Lepori; 1995: 95-100.
- Trindade JC, Chieira ML, Simões MH. Timomodulina na profilaxia das infecções respiratórias recorrentes (IRR) na criança. In: Pacheco JA, Cunha FB, eds. Timomodulina. 4 anos de experiência em Portugal. Lisboa, L. Lepori; 1995: 49-65.
- Nespoli L. Attività della Timomodulina nella prevenzione delle infezioni respiratorie del bambino alla prima scolarizzazione. *Riv Pediatr Prev Soc* 1992; 42: 133.

18. Nespoli L, Biganti G, Marinoni M. Primary prophylaxis of recurrent respiratory infections in a group of children in the first year of kindergarten. The therapeutic role of timomodulin. *Cadernos de Imuno-alergologia pediátrica* 1995; 10: 127-9.
19. Galli L, de Martino M, Azzari C et al. Effeto preventivo della Timomodulina nelle infezioni respiratorie ricorrenti del bambino. *Ped Med Chir (Med Surg Ped)* 1990; 12: 1-4.
20. Longo F, Lepore L, Agosti E, Panizon F. Valutazione dell'efficacia della timomodulina in bambini con infezioni respiratorie ricorrenti. *Ped Med Chir (Med Surg Ped)* 1988; 10: 603-8.
21. Fiocchi A, Borella E, Riva E et al. A double-blind clinical trial for the evaluation of the therapeutical effectiveness of a calf thymus derivative (Thymomodulin) in children with recurrent respiratory infections. *Thymus* 1986; 8: 331-9.
22. Corrias A, Pelosi U, Corona GB et al. Avaliação clínica e imunológica do tratamento com timomodulina (Leucotrofina) das infecções recidivantes na infância (tradução). *Acta Paediatr Mediterranea* 1987; 3: 1S.
23. Castel Y. Prévention des récurrences infectieuses des voies respiratoires chez l'enfant par Ribomunyl comprimés. *Immunol Médical* 1986; 14: 34-9.
24. Traissac L, Petit J. Tratamento preventivo das infecções ORL recidivantes com Ribomunyl comprimidos (tradução). *Immunol Medicae* 1986; 16.
25. Grimfeld A. Infections respiratoires récurrentes de l'enfant: intérêt de Ribomunyl. *Tempo Médical* 1988; 299.
26. Haguenaer J-P. Prévention des épisodes infectieux récurrents de la sphère ORL par Ribomunyl comprimés chez l'enfant de moins de 5 ans. *Immunol Medicae* 1987; 18: 36-9.
27. Vautel JM, Cauquil J, Perruchet AM, Thomas AM. Prevention of recurrent ear, nose, and throat infections in young children with Ribomunyl®. *Current Therapeutic Research* 1993; 53: 722-9.
28. Barlan IB, Bakir M, Tukenmez F, Basaran MM. Long-term follow-up of patients with IgG subclass or IgA deficiencies. *Acta Paediatr* 1995; 84: 828.